

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 976**

51 Int. Cl.:  
**C07D 231/56** (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01) **C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 409/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/427** (2006.01)  
**A61K 31/428** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06845064 .2**  
96 Fecha de presentación: **11.12.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1966151**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2008**

54

Título: **DERIVADOS DE INDAZOL POLICÍCLICOS QUE SON INHIBIDORES DE ERK.**

30

Prioridad:  
**13.12.2005 US 749856 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.01.2012**

73

Titular/es:  
**SCHERING CORPORATION  
2000 GALLOPING HILL ROAD  
KENILWORTH, NJ 07033-0530, US**

72

Inventor/es:  
**COOPER, Alan;  
DENG, Yongqi;  
SHIPPS, Gerald, W., Jr.;  
SHIH, Neng-yang;  
ZHU, Hugh;  
SUN, Robert;  
KELLY, Joseph;  
DOLL, Ronald;  
NAN, Yang;  
WANG, Tong;  
DESAI, Jagdish;  
WANG, James;  
DONG, Youhao;  
MADISON, Vincent, S.;  
XIAO, Li;  
HRUZA, Alan;  
SIDDIQUI, M., Arshad;  
SAMATAR, Ahmed;  
PALIWAL, Sunil;  
TSUI, Hon-Chung;  
CELEBI, Azim, A.;  
WU, Yiji y  
BOGA, Sobhana, Babu**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.01.2012**

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 372 976 T3

## DESCRIPCIÓN

Derivados de indazol policíclicos que son inhibidores de ERK

**Antecedentes**

5 Los procesos implicados en el crecimiento, la progresión y la metástasis tumoral están mediados por rutas de señalización que se activan en las células cancerosas. La ruta de ERK desempeña un papel clave en la regulación del crecimiento celular de los mamíferos mediante la retransmisión de señales extracelulares de receptores tirosina quinasa de superficie celular unidos a ligando tales como receptor tirosina quinasa de PDGF, FGF, VEGF y la familia erbB. La activación de la ruta de ERK se realiza a través de una cascada de acontecimientos de fosforilación que comienza con la activación de Ras. La activación de Ras conduce al reclutamiento y la activación de Raf, una serina-treonina quinasa. Raf activado fosforila y activa después MEK1/2, que fosforila y activa después ERK1/2. Cuando está activada, la ERK1/2 fosforila varias dianas aguas abajo implicadas en una multitud de acontecimientos celulares incluyendo cambios en el citoesqueleto y activación de la transcripción. La ruta de ERK/MAPK es una de las más importantes para la proliferación celular, y se cree que la ruta de ERK/MAPK se activa frecuentemente en muchos tumores. Los genes Ras, que están aguas arriba de la ERK1/2, están mutados en varios cánceres incluyendo tumores colorrectales, melanoma, de mama y pancreáticos. La alta actividad de Ras va acompañada de una elevada actividad de ERK en muchos tumores humanos. Además, las mutaciones de BRAF, una serina-treonina quinasa de la familia de Raf, están asociadas con un aumento en la actividad quinasa. Se han identificado mutaciones en BRAF en melanomas (60%), cánceres de tiroides (en más del 40%) y cánceres colorrectales. Estas observaciones indican que la ruta de señalización de ERK1/2 es una ruta atractiva para las terapias contra el cáncer en un amplio espectro de tumores humanos.

El documento US 2002/103229 da a conocer derivados de indazol que tienen actividad como inhibidores selectivos de quinasa Jun N-terminal (JNK).

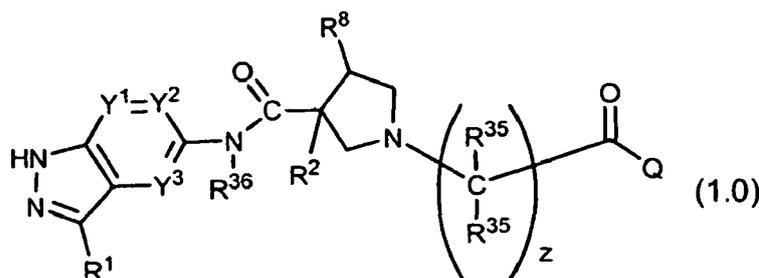
Por lo tanto, una valiosa contribución a la técnica serían moléculas pequeñas (es decir, compuestos) que inhiban la actividad ERK (es decir, la actividad ERK1 y ERK2), moléculas pequeñas que serían útiles para tratar un amplio espectro de cánceres, tales como, por ejemplo, melanoma, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de ovario. Esta invención proporciona una contribución de este tipo.

**Sumario de la invención**

La presente invención proporciona compuestos que inhiben la actividad de ERK1 y/o la actividad de ERK2,

30 Los compuestos de esta invención inhiben también la fosforilación de ERK1 y ERK2.

Por lo tanto, esta invención proporciona compuestos que son inhibidores de ERK (es decir, inhibidores de ERK1 y/o inhibidores de ERK2), siendo dichos compuestos de fórmula 1.0:



o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

35 Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en: C, N y carbono sustituido;

Q se selecciona del grupo que consiste en: piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo (por ejemplo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo), piperazinilo de puente, piperidinilo de puente, tetrahidropiridinilo de puente, piperidinilo sustituido, piperazinilo sustituido, tetrahidropiridinilo sustituido (por ejemplo, un 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo sustituido), piperazinilo sustituido de puente, piperidinilo sustituido de puente, y tetrahidropiridinilo sustituido de puente;

40 z es de 1 a 3 (y preferentemente 1); y

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>35</sup> y R<sup>36</sup> son tal como se definen a continuación.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 106) en forma pura o aislada.

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) y una cantidad eficaz de al menos otro (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) principio farmacéuticamente activo (tal como, por ejemplo, un agente quimioterápico), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 También se da a conocer un procedimiento de inhibición de ERK (es decir, inhibir la actividad de ERK) en un paciente que necesite tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161).

15 También se da a conocer un procedimiento de inhibición de ERK1 (es decir, inhibir la actividad de ERK1) en un paciente que necesite tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161).

20 También se da a conocer un procedimiento de inhibición de ERK2 (es decir, inhibir la actividad de ERK2) en un paciente que necesite tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161).

También se da a conocer un procedimiento de inhibición de ERK1 y ERK2 (es decir, inhibir la actividad de ERK1 y ERK2) en un paciente que necesite tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161).

25 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento.

30 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento.

35 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.

40 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.

45 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) inhibidor de la transducción de señales.

50 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) inhibidor de la transducción de señales.

55 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las

realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de colon (por ejemplo, cáncer colorrectal), leucemias mieloides (por ejemplo, AML, CML y CMML), cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico, melanoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer de células escamosas de la cabeza y el cuello), cáncer de ovario, cánceres cerebrales (por ejemplo, gliomas, tales como glioblastoma multiforme), cánceres de origen mesenquimatoso (por ejemplo, fibrosarcomas y rhabdomyosarcomas), sarcomas, tetracarcinomas, neuroblastomas, carcinomas de riñón, hepatomas, linfoma de no Hodgkin, mieloma múltiple, o carcinoma anaplásico de tiroides, en un paciente que necesite tal tratamiento.

Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de colon (por ejemplo, cáncer colorrectal), leucemias mieloides (por ejemplo, AML, CML y CMML), cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico, melanoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer de células escamosas de la cabeza y el cuello), cáncer de ovario, cánceres cerebrales (por ejemplo, gliomas, tales como glioblastoma multiforme), cánceres de origen mesenquimatoso (por ejemplo, fibrosarcomas y rhabdomyosarcomas), sarcomas, tetracarcinomas, neuroblastomas, carcinomas de riñón, hepatomas, linfoma de no Hodgkin, mieloma múltiple, o carcinoma anaplásico de tiroides en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.

Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de colon (por ejemplo, cáncer colorrectal), leucemias mieloides (por ejemplo, AML, CML y CMML), cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico, melanoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer de células escamosas de la cabeza y el cuello), cáncer de ovario, cánceres cerebrales (por ejemplo, gliomas, tales como glioblastoma multiforme), cánceres de origen mesenquimatoso (por ejemplo, fibrosarcomas y rhabdomyosarcomas), sarcomas, tetracarcinomas, neuroblastomas, carcinomas de riñón, hepatomas, linfoma de no Hodgkin, mieloma múltiple, o carcinoma anaplásico de tiroides en un paciente que necesite tal tratamiento.

Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de colon (por ejemplo, cáncer colorrectal), leucemias mieloides (por ejemplo, AML, CML y CMML), cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico, melanoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer de células escamosas de la cabeza y el cuello), cáncer de ovario, cánceres cerebrales (por ejemplo, gliomas, tales como glioblastoma multiforme), cánceres de origen mesenquimatoso (por ejemplo, fibrosarcomas y rhabdomyosarcomas), sarcomas, tetracarcinomas, neuroblastomas, carcinomas de riñón, hepatomas, linfoma de no Hodgkin, mieloma múltiple, o carcinoma anaplásico de tiroides en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.

Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en: melanoma, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, y cáncer de ovario.

Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico y en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en: melanoma, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, y cáncer de ovario.

Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en: melanoma, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, y cáncer de ovario.





ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento.

5 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.

10 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de ovario en un paciente que necesite tal tratamiento.

15 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de ovario en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.

20 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de ovario en un paciente que necesite tal tratamiento.

25 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de ovario en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.

30 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de mama (es decir, cáncer de mama antes de la menopausia y después de la menopausia, por ejemplo, cáncer de mama dependiente de hormonas) en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con terapias hormonales (es decir, agentes antihormonales).

35 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de mama (es decir, cáncer de mama antes de la menopausia y después de la menopausia, por ejemplo, cáncer de mama dependiente de hormonas) en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con terapias hormonales (es decir, agentes antihormonales).

45 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de mama (es decir, cáncer de mama antes de la menopausia y después de la menopausia, por ejemplo, cáncer de mama dependiente de hormonas) en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con terapias hormonales (es decir, agentes antihormonales) y junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.

50 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de mama (es decir, cáncer de mama antes de la menopausia y después de la menopausia, por ejemplo, cáncer de mama dependiente de hormonas) en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con terapias hormonales (es decir, agentes antihormonales) y junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.

55 Los usos para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de mama descritos en el presente documento incluyen el tratamiento de cáncer de mama avanzado y metastásico dependiente de hormonas, terapia adyuvante para el cáncer de mama temprano y primario dependiente de hormonas, el tratamiento de carcinoma ductal *in situ*, y

el tratamiento de cáncer de mama inflamatorio *in situ*.

Los medicamentos para tratar el cáncer de mama dependiente de hormonas pueden usarse también para prevenir el cáncer de mama en pacientes que corren un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama.

5 Por lo tanto, esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para prevenir el cáncer de mama (es decir, cáncer de mama antes de la menopausia y después de la menopausia, por ejemplo, cáncer de mama dependiente de hormonas) en un paciente que necesite tal tratamiento en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con terapias hormonales (es decir, agentes antihormonales).

10 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para prevenir el cáncer de mama (es decir, cáncer de mama antes de la menopausia y después de la menopausia, por ejemplo, cáncer de mama dependiente de hormonas) en un paciente que necesite tal tratamiento en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con terapias hormonales (es decir, agentes antihormonales).

20 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para prevenir el cáncer de mama (es decir, cáncer de mama antes de la menopausia y después de la menopausia, por ejemplo, cáncer de mama dependiente de hormonas) en un paciente que necesite tal tratamiento en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con terapias hormonales (es decir, agentes antihormonales) y junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.

25 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para prevenir el cáncer de mama (es decir, cáncer de mama antes de la menopausia y después de la menopausia, por ejemplo, cáncer de mama dependiente de hormonas) en un paciente que necesite tal tratamiento en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con terapias hormonales (es decir, agentes antihormonales) y junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.

30 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer cerebral (por ejemplo, glioma, tal como glioblastoma multiforme) en un paciente que necesite tal tratamiento.

40 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer cerebral (por ejemplo, glioma, tal como glioblastoma multiforme) en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.

45 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer cerebral (por ejemplo, glioma, tal como glioblastoma multiforme) en un paciente que necesite tal tratamiento.

50 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer cerebral (por ejemplo, glioma, tal como glioblastoma multiforme) en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.

55 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer cerebral (por ejemplo, glioma, tal como glioblastoma multiforme) en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de un agente quimioterápico y en el que dicho agente quimioterápico es temozolomida.

- 5 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer cerebral (por ejemplo, glioma, tal como glioblastoma multiforme) en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de un agente quimioterápico, en el que dicho agente quimioterápico es temozolomida.
- 10 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de próstata en un paciente que necesite tal tratamiento.
- 15 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de próstata en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.
- 20 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de próstata en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.
- 25 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el síndrome mielodisplásico en un paciente que necesite tal tratamiento. Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el síndrome mielodisplásico en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.
- 30 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el síndrome mielodisplásico en un paciente que necesite tal tratamiento.
- 35 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el síndrome mielodisplásico en un paciente que necesite tal tratamiento.
- 40 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el síndrome mielodisplásico en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.
- 45 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar leucemias mieloides en un paciente que necesite tal tratamiento.
- 50 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar leucemias mieloides en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.
- 55 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar leucemias mieloides en un paciente que necesite tal tratamiento.



una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar la leucemia mielógena crónica (leucemia mieloide crónica, CML) en un paciente que necesite tal tratamiento.

- 5 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar la leucemia mielógena crónica (leucemia mieloide crónica, CML) en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con  
10 una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.

Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar leucemias mieloides en un paciente que necesite tal tratamiento.

- 15 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar leucemias mieloides en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.

- 20 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar leucemias mieloides en un paciente que necesite tal tratamiento.

- 25 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar leucemias mieloides en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.

- 30 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de vejiga en un paciente que necesite tal tratamiento.

- 35 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de vejiga en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.

- 40 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de vejiga en un paciente que necesite tal tratamiento.

- 45 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de vejiga en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.

- 50 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el linfoma de no Hodgkin en un paciente que necesite tal tratamiento.

- 55 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el linfoma de no Hodgkin en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente

quimioterápico.

5 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el linfoma de no Hodgkin en un paciente que necesite tal tratamiento.

10 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el linfoma de no Hodgkin en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.

15 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el mieloma múltiple en un paciente que necesite tal tratamiento.

20 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el mieloma múltiple en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.

Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el mieloma múltiple en un paciente que necesite tal tratamiento.

25 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el mieloma múltiple en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, 1 ó 2, o 1) agente quimioterápico.

30 En los usos de esta invención los compuestos de esta invención pueden encontrarse en una forma para la administración de forma simultánea o secuencial (es decir, consecutivamente) con los agentes quimioterápicos o el inhibidor de la transducción de señales.

35 Los medicamentos para tratar los cánceres descritos en el presente documento pueden encontrarse opcionalmente en una forma para la administración con una cantidad eficaz de radiación (es decir, los medicamentos para tratar los cánceres descritos en el presente documento se encuentran opcionalmente en una forma para la administración con radioterapia).

**Descripción detallada de la invención**

40 Tal como se describe en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el uso de un fármaco o compuesto en un periodo especificado es por ciclo de tratamiento. Por ejemplo, una vez al día significa una vez por día de cada día del ciclo de tratamiento. Dos veces al día significa dos veces por día cada día del ciclo de tratamiento. Una vez a la semana significa una vez por semana durante el ciclo de tratamiento. Una vez cada tres semanas significa una vez por tres semanas durante el ciclo de tratamiento.

Las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados a menos que se defina otra cosa:

- 45 ACN Acetonitrilo  
 AcOH Ácido acético  
 DAST Trifluoruro de (dietilamino)azufre  
 DCC Diciclohexilcarbodiimida  
 DCU Diciclohexilurea  
 50 DCM Diclorometano  
 DIAD Azodicarboxilato de diisopropilo

	DIEA	Diisopropiletilamina
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
	DME	Dimetoxietano
	DMF	Dimetilformamida
5	DMFDMA	Dimetilacetal de N,N-dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	DTT	Ditiotreitól
	DESI	clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida
	EtOAc	acetato de etilo
10	EtOH	Etanol
	HATU	Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
	Hex	Hexanos
	HOBt	1-Hidroxilbenzotriazol
	HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
15	CLEM	Cromatografía de líquidos - espectrometría de masas
	LDA	Diisopropilamida de litio
	mCPBA	Ácido meta-cloroperoxibenzoico
	MeOH	Metanol
	MTT	Bromuro de (3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio, azul de tiazolilo)
20	RMN	Resonancia magnética nuclear
	PFP	Pentafluorofenol
	PMB	p-Metoxibencilo
	Pir	Piridina
	TA	Temperatura ambiente
25	SEMCI	Cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
	TEA	Trietilamina
	Tr	Trifenilmetano
	TrCl	Cloruro de trifenilmetano
	TFA	Ácido trifluoroacético
30	THF	Tetrahidrofurano
	CCF	Cromatografía de capa fina
	TMS	Trimetilsililo

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

- 35 “agente anticancerígeno” significa un fármaco (medicamento o principio farmacéuticamente activo) para tratar el cáncer;
- “agente antineoplásico” significa un fármaco (medicamento o principio farmacéuticamente activo) para tratar el cáncer (es decir, un agente quimioterápico);

“al menos uno”, tal como se usa en referencia al número de compuestos de esta invención significa por ejemplo 1-6, generalmente 1-4, más generalmente 1, 2 ó 3, y habitualmente uno o dos, y más habitualmente uno;

“al menos uno”, tal como se usa en referencia al número de agentes quimioterápicos usados, significa por ejemplo 1-6, generalmente 1-4, más generalmente 1, 2 ó 3, y habitualmente uno o dos, o uno;

- 5 “agente quimioterápico” significa un fármaco (medicamento o principio farmacéuticamente activo) para tratar el cáncer (es decir, y agente antineoplásico);

“compuesto” con referencia a los agentes antineoplásicos, incluye los agentes que son anticuerpos;

“simultáneamente” significa (1) al mismo tiempo (por ejemplo, a la vez); o (2) en diferentes tiempos durante el transcurso de un programa de tratamiento común;

- 10 “consecutivamente” significa una tras otra;

“diferente” tal como se usa en la expresión “agentes antineoplásicos diferentes” significa que los agentes no son el mismo compuesto o estructura; preferentemente, “diferente” tal como se usa en la expresión “agentes antineoplásicos diferentes” significa que no proceden de la misma clase de agentes antineoplásicos; por ejemplo, un agente antineoplásico es un taxano, y otro agente antineoplásico es un compuesto de coordinación de platino;

- 15 “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” pretende describir una cantidad de compuesto o una composición de la presente invención, o una cantidad de radiación, eficaz en el tratamiento o la inhibición de enfermedades o condiciones descritas en el presente documento, y produciendo así el efecto terapéutico, de mejora, inhibidor o preventivo deseado; por tanto, por ejemplo, en los usos para la fabricación de medicamentos para tratar el cáncer descritos en el presente documento “cantidad eficaz” (o “cantidad terapéuticamente eficaz”)
- 20 significa, por ejemplo, la cantidad del compuesto (o fármaco), o radiación, que da como resultado: (a) la reducción, el alivio o la desaparición de uno o más síntomas provocados por el cáncer, (b) la reducción del tamaño tumoral, (c) la eliminación del tumor, y/o (d) la estabilización de la enfermedad a largo plazo (parada del crecimiento) del tumor; por ejemplo, en el tratamiento de cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas) una cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad que alivia o elimina la tos, la falta de respiración y/o el dolor;
- 25 también, por ejemplo, una cantidad eficaz, o una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de ERK (es decir, un compuesto de esta invención) es la cantidad que resulta en la reducción en la fosforilación y actividad ERK (ERK1 y/o ERK2); la reducción en la actividad ERK puede determinarse mediante el análisis de marcadores farmacodinámicos tales como RSK1,2 fosforilada y ERK1,2 fosforilada, usando técnicas bien conocidas en la técnica;

- 30 “Ej.” en las tablas representa “ejemplo”;

“uno o más” tiene el mismo significado que “al menos uno”;

“paciente” significa un animal, tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano, y preferentemente un ser humano);

- 35 “profármaco” significa compuestos que se transforman rápidamente, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre, *in vivo* en el compuesto original, es decir, en los compuestos de fórmula 1.0 o en una sal y/o en un solvato del mismo; una discusión exhaustiva se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, de los que ambos se incorporan al presente documento como referencia; el alcance de esta invención incluye profármacos de los compuestos novedosos de esta invención;

- 40 “secuencialmente” representa (1) la administración de un componente del uso ((a) compuesto de la invención, o (b) agente quimioterápico, inhibidor de la transducción de señales y/o radioterapia) seguido de la administración del otro componente o componentes; tras la administración de un componente, el siguiente componente puede administrarse sustancialmente de manera inmediata tras el primer componente, o el siguiente componente puede administrarse tras un periodo de tiempo eficaz tras el primer componente; el periodo de tiempo eficaz es la cantidad de tiempo
- 45 dada para la realización del beneficio máximo de la administración del primer componente; y

- “solvato” significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente; esta asociación física implica grados variables de enlaces iónicos y covalentes, incluyendo enlaces de hidrógeno; en ciertos casos el solvato podrá aislarse, por ejemplo cuando se incorpora una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino; “solvato” abarca tanto solvatos en fase de disolución como aislables; los ejemplos
- 50 no limitativos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares; “hidrato” es un solvato en el que la molécula de disolvente es H<sub>2</sub>O.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, los siguientes términos tienen los siguientes significados, y a menos que se indique otra cosa, las definiciones de cada término (es decir, resto o sustituyente) se aplican cuando el término se usa individualmente o como componente de otro término (por ejemplo,

la definición de arilo es la misma para arilo y para la parte de arilo de arilalquilo, alquilarilo, arilalquinilo, y similares):

- 5 “acilo” significa un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquinil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquenil-C(O)-, o cicloalquinil-C(O)- en el que los diversos grupos son tal como se definen a continuación (y tal como se define a continuación, los restos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo pueden estar sustituidos); el enlace al resto original es a través del carbonilo; los acilos preferidos contienen un alquilo inferior; los ejemplos no limitantes de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo, propanoílo, 2-metilpropanoílo, butanoílo y ciclohexanoílo;
- 10 “alquenilo” significa un grupo hidrocarburo alifático (cadena) que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono, en el que la cadena puede ser lineal o ramificada, y en el que dicho grupo comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono; los grupos alquenilo preferidos comprenden de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena; ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, o grupos alquenilo están unidos a una cadena alquenilo lineal; “alquenilo inferior” significa un grupo alquenilo que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, y la cadena puede ser lineal o ramificada; la expresión “alquenilo sustituido” significa que el grupo alquenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, alcoxilo y -S(alquilo); los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo;
- 15 “alcoxilo” significa un grupo alquil-O- (es decir, el enlace al resto original es a través del oxígeno del éter) en el que el grupo alquilo está no sustituido o sustituido tal como se describe a continuación; ejemplos no limitantes de grupos alcoxilo adecuados incluyen metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo y heptoxilo;
- 20 “alcoxicarbonilo” significa un grupo alquil-O-CO- (es decir, el enlace al resto original es a través del carbonilo) en el que el grupo alquilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido previamente; ejemplos no limitantes de grupos alcoxicarbonilo adecuados incluyen metoxicarbonilo y etoxicarbonilo;
- 25 “alquilo” (incluyendo las partes de alquilo de otros restos, tales como trifluoroalquilo y alquilo xilo) significa un grupo hidrocarburo alifático (cadena) que puede ser lineal o ramificado, en el que dicho grupo comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena; los grupos alquilo preferidos comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; los grupos alquilo más preferidos comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena; ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquilo lineal; “alquilo inferior” significa un grupo que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, y dicha cadena puede ser lineal o ramificada; el término “alquilo sustituido” significa que el grupo alquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, y en el que cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxilo, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, carboxilo, -C(O)O-alquilo y -S(alquilo); los ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo, decilo, fluorometilo, trifluorometilo y ciclopropilmetilo;
- 30 “alquilarilo” (o alcarilo) significa un grupo alquil-arilo (es decir, el enlace al resto original es a través del grupo arilo) en el que el grupo alquilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente, y el grupo arilo está no sustituido o sustituido tal como se define a continuación; los alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior; los ejemplos no limitantes de grupos alquilarilo adecuados incluyen o-tolilo, p-tolilo y xililo;
- 35 “alquilheteroarilo” significa un grupo alquil-heteroarilo (es decir, el enlace al resto original es a través del grupo heteroarilo) en el que el alquilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente y el grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido tal como se define a continuación;
- 40 “alquilsulfinilo” significa un grupo alquil-S(O)- (es decir, el enlace al resto original es a través del sulfinilo) en el que el grupo alquilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido previamente; grupos preferidos son aquéllos en los que el grupo alquilo es alquilo inferior;
- 45 “alquilsulfonilo” significa un grupo alquil-S(O<sub>2</sub>)- (es decir, el enlace al resto original es a través del sulfonilo) en el que el grupo alquilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido previamente; grupos preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo inferior;
- 50 “alquiltio” significa un grupo alquil-S- (es decir, el enlace al resto original es a través del azufre) en el que el grupo alquilo está no sustituido o sustituido tal como se describió anteriormente; ejemplos no limitantes de grupos alquiltio adecuados incluyen metiltio, etiltio, i-propiltio y heptiltio;
- 55 “alquinilo” significa un grupo hidrocarburo alifático (cadena) que comprende al menos un triple enlace carbono a carbono, en el que la cadena puede ser lineal o ramificada, y en el que el grupo comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena; los grupos alquinilo preferidos comprenden de

- aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena; ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a la cadena alquinilo lineal; "alquinilo inferior" significa un grupo alquinilo que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, y la cadena puede ser lineal o ramificada; ejemplos no limitantes de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo, y decinilo; la expresión "alquinilo sustituido" significa que el grupo alquinilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo; arilo y cicloalquilo;
- 5 "amino significa un grupo  $\text{-NH}_2$ ;
- 10 "aralquenilo" (o arilalquenilo) significa un grupo aril-alquenilo (es decir, el enlace al resto original es a través del grupo alquenilo) en el que el grupo arilo está no sustituido o sustituido tal como se define a continuación, y el grupo alquenilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente; los aralquenilos preferidos contienen un grupo alquenilo inferior; ejemplos no limitantes de grupos aralquenilo adecuados incluyen 2-feneteno y 2-naftileno;
- 15 "aralquilo" (o arilalquilo) significa un grupo aril-alquilo (es decir, el enlace al resto original es a través del grupo alquilo) en el que el arilo está no sustituido o sustituido tal como se define a continuación y el alquilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente; los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior; ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenilo y naftalenilmetilo;
- 20 "aralquioxilo" (o arilalquioxilo) significa un grupo aralquil-O- (es decir, el enlace al resto original es a través del oxígeno del éter) en el que el grupo aralquilo está no sustituido o sustituido tal como se describió anteriormente; los ejemplos no limitantes de grupo aralquioxilo adecuados incluyen bencioxilo y 1- o 2-naftalenometoxilo; "aralcoxycarbonilo" significa un grupo aralquil-O-C(O)- (es decir, el enlace al resto original es a través del carbonilo) en el que el grupo aralquilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido previamente; un ejemplo no limitante de un grupo aralcoxycarbonilo adecuado es benciloxycarbonilo;
- 25 "aralquilitio" significa un grupo aralquil-S- (es decir, el enlace al resto original es a través del azufre) en el que el grupo aralquilo está no sustituido o sustituido tal como se describió anteriormente; un ejemplo no limitante de un grupo aralquilitio adecuado es benciltio;
- 30 "aróilo" significa un grupo aril-C(O)- (es decir, el enlace al resto original es a través del carbonilo) en el que el grupo arilo está no sustituido o sustituido tal como se define a continuación; los ejemplos no limitantes de grupos adecuados incluyen benzóilo y 1- y 2-naftóilo;
- 35 "arilo" (a veces abreviado "ar") significa un sistema de anillos aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" seleccionados independientemente (definidos a continuación). Los ejemplos no limitantes de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo;
- "arilalquinilo" significa un grupo aril-alquinilo (es decir, el enlace al resto original es a través del grupo alquinilo) en el que el grupo arilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente, y el grupo alquinilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente;
- 40 "arilaminoheteroarilo" significa un grupo aril-amino-heteroarilo (es decir, el enlace al resto original es a través del grupo heteroarilo) en el que el grupo arilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente, el grupo amino es tal como se ha definido anteriormente (es decir, un  $\text{-NH-}$  en este caso), y el grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido tal como se define a continuación;
- 45 "arilheteroarilo" significa un grupo aril-heteroarilo (es decir, el enlace al resto original es a través del grupo heteroarilo) en el que el grupo arilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente, y el grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido tal como se define a continuación;
- "ariloxilo" significa un grupo aril-O- (es decir, el enlace al resto original es a través del oxígeno del éter) en el que el grupo arilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente; ejemplos no limitantes de grupos ariloxilo adecuados incluyen fenoxilo y naftoxilo;
- 50 "ariloxicarbonilo" significa un grupo aril-O-C(O)- (es decir, el enlace al resto original es a través del carbonilo) en el que el grupo arilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido previamente; ejemplos no limitantes de grupo ariloxicarbonilo adecuados incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo;
- "arilsulfínico" significa un grupo aril-S(O)- (es decir, el enlace al resto original es a través del sulfínico) en el que el arilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido previamente;
- "arilsulfónico" significa un grupo aril-S(O<sub>2</sub>)- (es decir, el enlace al resto original es a través del sulfónico) en el que arilo

está no sustituido o sustituido tal como se ha definido previamente;

“arilitio” significa un grupo aril-S- (es decir, el enlace al resto original es a través del azufre) en el que el grupo arilo está no sustituido o sustituido tal como se describió anteriormente; ejemplos no limitantes de grupos arilitio adecuados incluyen feniltio y naftiltio;

- 5 “cicloalquenilo” significa un sistema de anillos mono o multicíclico, no aromático, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono; los anillos de cicloalquenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo; el cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillo”  
10 seleccionados independientemente (definidos a continuación); los ejemplos no limitantes de cicloalquenos monocíclicos adecuados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y similares; un ejemplo no limitante de un cicloalquenilo multicíclico adecuado es norbornilenilo;

- 15 “cicloalquilo” significa un sistema de anillos mono- o multicíclico, no aromático, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono; el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillo” seleccionados independientemente (definidos a continuación); los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares; ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalina, norbornilo, adamantilo y similares;

- 20 “cicloalquilalquilo” significa un grupo cicloalquil-alquilo (es decir, el enlace al resto original es a través del grupo alquilo) en el que el resto cicloalquilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente, y el resto alquilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente;

“halo” significa los grupos flúor, cloro, bromo o yodo; los halógenos preferidos son flúor, cloro o bromo, y son más preferidos flúor y cloro;

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

- 25 “haloalquilo” significa un alquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno en el alquilo se sustituye por un grupo halógeno, tal como se ha definido anteriormente;

“heteroaralquenilo” significa un grupo heteroaril-alquenilo (es decir, el enlace al resto original es a través del grupo alquenilo) en el que el grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido tal como se define a continuación, y el grupo alquenilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente;

- 30 “heteroaralquilo” (o heteroarilalquilo) significa un grupo heteroaril-alquilo (es decir, el enlace al resto original es a través del grupo alquilo) en el que el heteroarilo está no sustituido o sustituido tal como se define a continuación, y el grupo alquilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente; los heteroaralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo que es un grupo alquilo inferior; los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen piridimetilo, 2-(furan-3-il)etilo y quinolin-3-ilmetilo;

- 35 “heteroaralquiltio” significa un grupo heteroaralquil-S- en el que el grupo heteroaralquilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente;

- 40 “heteroarilo” significa un sistema de anillos aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en que uno o más de los átomos en el anillo son un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación; los heteroarilos preferidos comprenden de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo; el “heteroarilo” puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillo” seleccionados independientemente (definidos a continuación); el prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz de heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como átomo de anillo; un átomo de nitrógeno de un  
45 heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido correspondiente; ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo,  
50 isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares;

“heteroarilalquinilo” (o heteroaralquinilo) significa un grupo heteroaril-alquinilo (es decir, el enlace al resto original es a través del grupo alquinilo) en el que el grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente, y el grupo alquinilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente;

- 55 “heteroarilarilo” (o heteroararilo) significa un grupo heteroaril-arilo (es decir, el enlace al resto original es a través del grupo arilo) en el que el grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente, y el

grupo arilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente;

“heteroarilheteroarilarilo” significa un grupo heteroaril-heteroarilo (es decir, el enlace al resto original es a través del último grupo heteroarilo) en el que cada grupo heteroarilo está independientemente no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente;

5 “heteroarilsulfínilo” significa un grupo heteroaril-SO- en el que el grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente;

“heteroarilsulfonilo” significa un grupo heteroaril-SO<sub>2</sub>- en el que el grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente;

10 “heteroariltio” significa un grupo heteroaril-S- en el que el grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente;

“heterociclenilo” (o heterocicloalquenilo) significa un sistema de anillos no aromáticos, mono o multicíclico, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo son un elemento distinto de carbono (por ejemplo uno o más heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomo de nitrógeno, oxígeno y azufre), y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o doble enlace carbono-nitrógeno; no hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema de anillo; los anillos heterociclenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo; el prefijo aza, oxa o tia delante del nombre de raíz de heterociclenilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como átomo de anillo; el heterociclenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillo” seleccionado independientemente” (definidos a continuación); el átomo de nitrógeno o de azufre del heterociclenilo puede estar opcionalmente oxidado al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente; los ejemplos no limitantes de grupos azaheterociclenilo monocíclicos adecuados incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridina, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, y similares; los ejemplos no limitantes de grupos oxaheterociclenilo adecuados incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofurano, fluorodihidrofuranilo, y similares; un ejemplo no limitante de un grupo oxaheterociclenilo multicíclico adecuado es 7-oxabicyclo[2,2,1]heptenilo; los ejemplos no limitantes de anillos tiaheterociclenilo monocíclicos adecuados incluyen dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo, y similares;

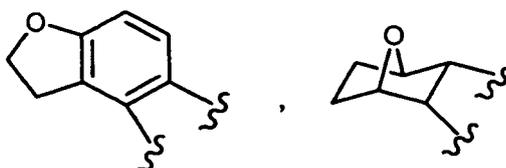
30 “heterocicloalquilalquilo” (o heterocicilalquilo) significa un grupo heterocicloalquilalquilo (es decir, el enlace al resto original es a través del grupo alquilo) en el que el grupo heterocicloalquilo (es decir, el grupo heterocicli) está no sustituido o sustituido tal como se define a continuación, y el grupo alquilo está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente;

35 “heterocicli” (o heterocicloalquilo) significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico, saturado, no aromático, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillos es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación; no hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema de anillo; los heterociclios preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo; el prefijo aza, oxa o tia delante del nombre de raíz de heterocicli significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como átomo de anillo; el heterocicli puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillo” seleccionados independientemente (definidos a continuación); el átomo de nitrógeno o de azufre del heterocicli puede estar opcionalmente oxidados al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente; los ejemplos no limitantes de anillos de heterocicli monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares;

“hidroxialquilo” significa un grupo HO-alquilo en el que el grupo alquilo está sustituido o no sustituido tal como se ha definido anteriormente; los hidroxialquilos preferidos comprenden un alquilo inferior; los ejemplos no limitantes de grupos hidroxialquilo adecuados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo; y

50 “sustituyente de sistema de anillo” significa un sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático que, por ejemplo, sustituye un hidrógeno disponible en el sistema de anillo; cada uno de los sustituyentes del sistema de anillo se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, aralquenilo, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, heteroaralquenilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo, acilo, aroflo, halógeno, nitro, ciano, carboxilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfínilo, arilsulfínilo, heteroarilsulfínilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicli, heterociclenilo, R<sup>60</sup>R<sup>65</sup>N-, R<sup>60</sup>R<sup>65</sup>N-alquil-, R<sup>60</sup>R<sup>65</sup>NC(O)- y R<sup>60</sup>R<sup>65</sup>NSO<sub>2</sub>-, en el que R<sup>60</sup> y R<sup>65</sup> se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo, arilo, y aralquilo; “sustituyente del sistema de anillo” significa también un anillo cíclico de 3 a 7 átomos en el anillo, en el que 1-2 átomos en el anillo pueden ser heteroátomos, unidos a un anillo de arilo,

heteroarilo, heterociclilo o heterociclenilo mediante sustitución simultánea de dos átomos de anillo de hidrógeno en dicho anillo de arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclenilo; los ejemplos no limitantes incluyen:



y similares.

- 5 Las líneas dibujadas en el interior un anillo significan que el enlace indicado puede estar unido a cualquiera de los átomos de carbono sustituibles en el anillo.

Cualquier carbono o heteroátomo con valencias no ocupadas en el texto, los esquemas, ejemplos, fórmulas estructurales, y cualquier tabla en el presente documento se supone que tiene el átomo o los átomos de hidrógeno para ocupar las valencias.

- 10 Uno o más compuestos de la invención pueden existir también como, u opcionalmente convertirse en, un solvato. la preparación de solvatos se conoce en general. Por lo tanto, por ejemplo, M. Caira y col., J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004) describen la preparación de los solvatos del antifúngico fluconazol en acetato de etilo así como en agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares se describen por E. C. van Tonder y col., AAPS PharmSciTech., 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham y col., Chem. Commun., 603-604 (2001). Un procedimiento típico, no limitante implica disolver el compuesto de la invención en cantidades deseadas del disolvente deseado (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura superior a la temperatura ambiente, y enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que después se aíslan mediante procedimientos convencionales. Técnicas analíticas tales como, por ejemplo espectroscopía de I. R., muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales como solvato (o hidrato).

- 20 El término "composición farmacéutica" pretende también abarcar tanto la composición a granel como las unidades de dosificación individuales compuestas por más de un (por ejemplo, dos) agente farmacéuticamente activo tales como, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un agente adicional seleccionado de las listas de los agentes adicionales descritos en el presente documento, junto con cualquier excipiente farmacéuticamente inactivo. La composición a granel y cada unidades de dosificación individual puede contener cantidades fijas de los anteriormente mencionados "más de un agente farmacéuticamente activo". La composición a granel es material que aún no se ha formado en unidades de dosificación individuales. Una unidad de dosificación ilustrativa es una unidad de dosificación oral tal como comprimidos, cápsulas, píldoras y similares. De forma análoga, el uso descrito en el presente documento de una composición farmacéutica de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente pretende también abarcar medicamentos que están en una forma para la administración de la anteriormente mencionada composición a granel y unidades de dosificación individuales.

- Los profármacos de los compuestos de la invención se contemplan también en el presente documento. El término "profármaco", tal como se emplea en el presente documento, representa un compuesto que es un fármaco precursor que, tras su administración a un sujeto, experimenta conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de fórmula 1.0 o una sal y/o solvato del mismo. Una discusión sobre profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, de los que ambos se incorporan al presente documento por referencia a los mismos.

- Por ejemplo, si un compuesto de fórmula 1.0, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto, contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como, por ejemplo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcanoil(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)oximetilo, 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene desde 4 hasta 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene desde 5 hasta 10 átomos de carbono, alcocarboniloximetilo que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, 1-(alcocarboniloxi)etilo que tiene desde 4 hasta 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcocarboniloxi)etilo que tiene desde 5 hasta 8 átomos de carbono, N-(alcocarbonil)aminometilo que tiene desde 3 hasta 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcocarbonil)amino)etilo que tiene desde 4 hasta 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)aminoalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), N,N-dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)carbamoil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), y similares.

- De forma análoga, si un compuesto de fórmula 1.0 contiene un grupo funcional alcohol, puede formarse un profármaco mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como, por ejemplo, alcanoil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oximetilo, 1-(alcanoil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi)etilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carboniloximetilo, N-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilaminometilo, succinoilo, alcanoil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), α-aminoalcanoil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil- α-aminoacilo, en el que cada grupo α-aminoacilo se selecciona independientemente de L-aminoácidos

que se producen de manera natural,  $P(O)(OH)_2$ ,  $-P(O)(Oalquilo(C_1-C_6))_2$  o glicosilo (resultando el radical de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un hidrato de carbono), y similares.

Si un compuesto de fórmula 1.0 incorpora un grupo funcional amina, puede formarse un profármaco mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno en el grupo amina por un grupo tal como, por ejemplo,  $R^{70}$ -carbonilo,  $R^{70}O$ -carbonilo,  $NR^{70}R^{75}$ -carbonilo en los que  $R^{70}$  y  $R^{75}$  son cada uno independientemente alquilo( $C_1-C_{10}$ ), cicloalquilo( $C_3-C_7$ ), bencilo, o  $R^{70}$ -carbonilo es un  $\alpha$ -aminoácido natural o  $\alpha$ -aminoácido natural,  $-C(OH)C(O)OY^{80}$  en el que  $Y^{80}$  es H, alquilo( $C_1-C_6$ ) o bencilo,  $-C(OY^{82})Y^{84}$  en el que  $Y^{82}$  es alquilo( $C_1-C_4$ ) e  $Y^{84}$  es alquilo( $C_1-C_6$ ), carboxialquilo( $C_1-C_6$ ), amino( $C_1-C_4$ )alquilo o mono-N- o di-N,N-alquil( $C_1-C_6$ )aminoalquilo,  $-C(Y^{86})Y^{88}$  en el que  $Y^{86}$  es H o metilo e  $Y^{88}$  es mono-N- o di-N,N-alquil( $C_1-C_6$ )amino morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo, y similares.

10 Esta invención también incluye los compuestos de esta invención en forma aislada y purificada.

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

15 Ciertos compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas isoméricas (por ejemplo, enantiómeros, diaestereoisómeros, atropisómeros). La invención contempla todos estos isómeros tanto en forma pura como en mezcla, incluyendo mezclas racémicas. También se incluyen las formas de enol.

20 Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos y profármacos de los compuestos así como las sales y solvatos de los profármacos), tales como los que pueden existir gracias a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se incluyen dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los demás estereoisómeros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R tal como se ha definido por las IUPAC 1974 Recommendations. El uso de los términos "sal", "solvato", "profármaco" y similares, pretende aplicarse igualmente a la sal, solvato y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

30 Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un compuesto auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. También, algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. Los enantiómeros pueden separarse también mediante el uso de columna de HPLC quiral.

40 Los compuestos de fórmula 1.0 forman sales que se encuentran también dentro del alcance de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de fórmula 1.0 en el presente documento incluye la referencia a sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal(es)", tal como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de fórmula 1.0 contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitarse a piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, pero sin limitarse a ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal(es)" tal como se usa en el presente documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, sales no tóxicas, fisiológicamente aceptables). Pueden formarse sales de los compuestos de fórmula 1.0, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 1.0 con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización. Se discuten ácidos (y bases) que se consideran generalmente adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos (o ácidos), por ejemplo, por S. Berge y col., Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson y col., The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, Nueva York; en The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su página web); y P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Sales: Properties, Selection, and Use, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, págs. 330-331. Estas descripciones se incorporan al presente documento como referencia a las mismas.

55 Las sales de adición de ácido a modo de ejemplo incluyen acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, metilsulfatos, 2-naftalenosulfonatos, nicotinas,

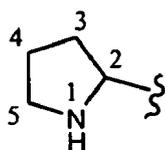
nitratos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tal como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos,) undecanoatos, y similares.

- 5 Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales de aluminio, sales de cinc, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dietilamina, dicitclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(deshidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas, piperazina, fenilciclohexilamina, colina, trometamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes
- 10 tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

- 15 Todas estas sales de ácido y de base pretenden ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácido y de base se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los fines de la invención.

Los compuestos de fórmula 1.0, y sales, solvatos y profármacos de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o imino éter). Todas estas formas tautoméricas se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

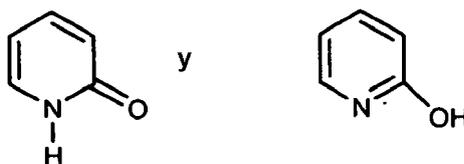
- 20 En los sistemas de anillo que contienen heteroátomos de esta invención, no hay ningún grupo hidroxilo en átomos de carbono adyacentes a N, O o S, y no hay ningún grupo N o S sobre un carbono adyacente a otro heteroátomo. Por lo tanto, por ejemplo, en el anillo:



no hay ningún -OH unido directamente a los carbonos marcados con 2 y 5,

- 25 Los compuestos de fórmula 1.0 pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas se abarcan por el alcance de la invención. También, por ejemplo, todas las formas ceto-enólica y de imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención.

Formas tautoméricas tales como, por ejemplo, los restos:



- 30 se consideran equivalentes en ciertas realizaciones de esta invención.

- El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado está sustituido con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por
- 35 "compuesto estable" o "estructura estable" quiere decirse un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

El término "opcionalmente sustituido" significa la sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

- 40 El término "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto tras aislarse a partir de un procedimiento sintético o una fuente natural o combinación de los mismos. Por lo tanto, el término "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto tras obtenerse a partir de un procedimiento o procedimientos de purificación descritos en el presente documento o bien conocidos por el experto, en suficiente
- 45 pureza para poder caracterizarse mediante técnicas analíticas convencionales descritas en el presente documento o

bien conocidas por el experto.

Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en la forma modificada para impedir reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los expertos en la técnica reconocerán los grupos protectores adecuados, así como por referencia a libros de textos convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene y col., *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York.

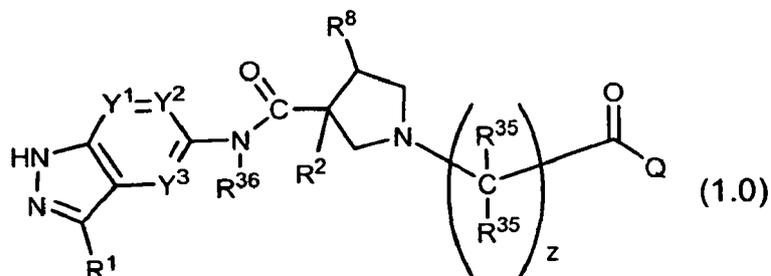
Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclo, R<sup>3</sup>, etc.) aparece más de una vez en cualquier resto o en cualquier compuesto de fórmula 1.0, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otro caso.

Tal como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

La presente invención también abarca los compuestos marcados con isótopos de la presente invención que son idénticos a los enumerados en el presente documento, pero en los que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F y <sup>36</sup>Cl, respectivamente.

Algunos compuestos marcados con isótopos de fórmula 1.0 (por ejemplo, los marcados con <sup>3</sup>H y <sup>14</sup>C) con útiles en ensayos de distribución de tejido de compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritados (es decir, <sup>3</sup>H) y de carbono-14 (es decir, <sup>14</sup>C) se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, <sup>2</sup>H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semi-vida *in vivo* o menos requisitos de dosificación) y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula 1.0 pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los dados a conocer en los esquemas y/o en los ejemplos a continuación en el presente documento, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos apropiado.

Esta invención proporciona compuestos de fórmula 1.0:

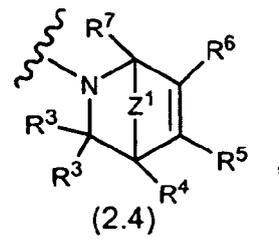
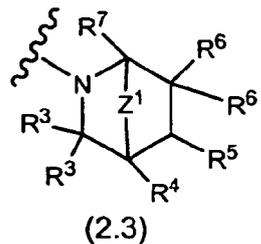
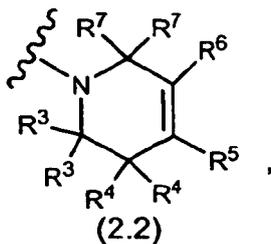
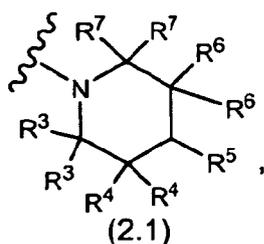


o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

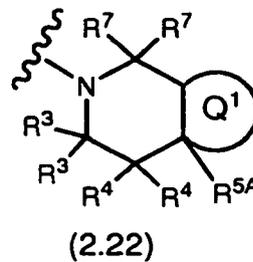
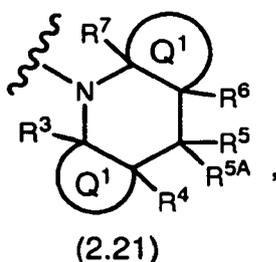
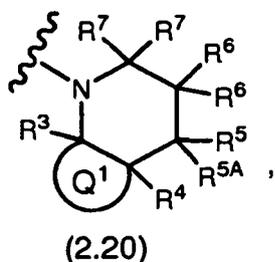
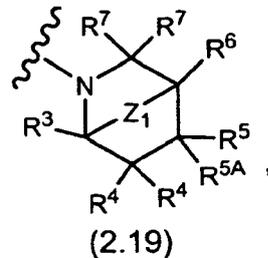
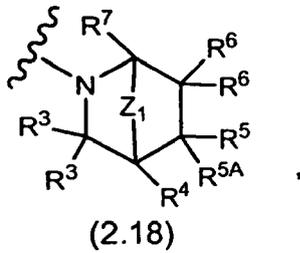
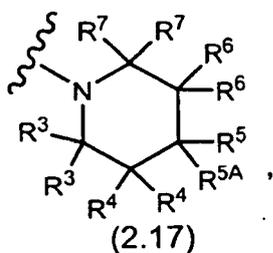
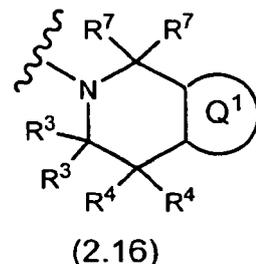
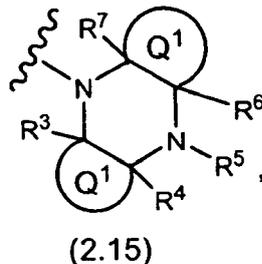
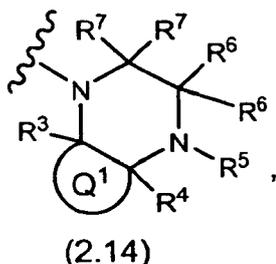
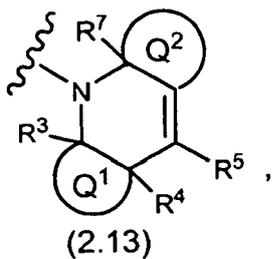
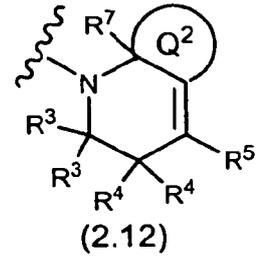
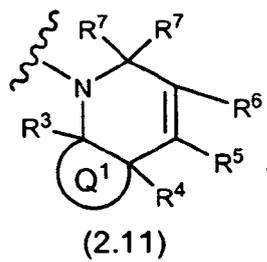
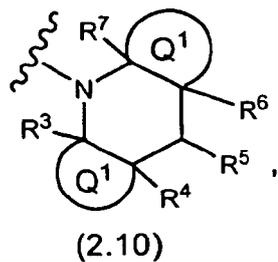
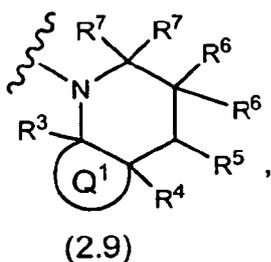
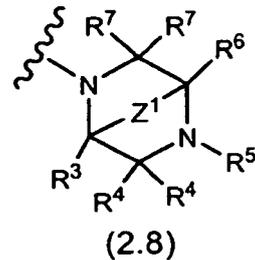
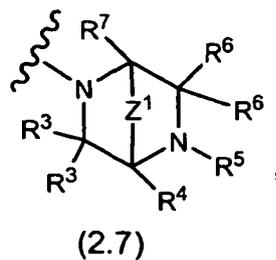
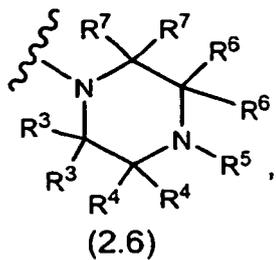
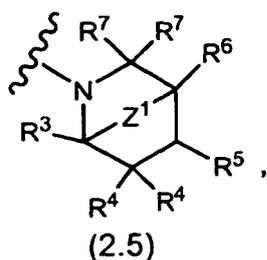
Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en: -CH=, -N= y -CR<sup>9</sup>= (preferentemente Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son cada uno -CH=);

z es de 1 a 3 (es decir, 1, 2 ó 3, y preferentemente 1);

Q es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:



35



5

10

Cada  $Q^1$  representa un anillo seleccionado independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido, en el que dichos anillos sustituidos están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: los restos  $R^{10}$ ; con la condición de que cuando  $Q^1$  es arilo, heteroarilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido después los átomos de carbono en la unión al anillo (es decir, los dos átomos de carbono comunes a los anillos condensados) no están sustituidos;

5  $Q^2$  representa un anillo seleccionado del grupo que consiste en: cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, y heterocicloalquilo sustituido, en el que dichos anillos sustituidos están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: los restos  $R^{10}$ ;  $Z^1$  representa  $-(C(R^{24})_2)_w-$  en el que cada  $R^{24}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , por ejemplo metilo) y F, y en el que w es 1, 2 ó 3, y generalmente w es 1 ó 2, y habitualmente w es 1, y en el que en un ejemplo cada  $R^{24}$  es H, y en otro ejemplo w es 1, y en otro ejemplo cada  $R^{24}$  es H y w es 1, preferentemente w es 1 y cada  $R^{24}$  es H (es decir, preferentemente  $Z^1$  es  $-CH_2-$ );  $Z^2$  se selecciona del grupo que consiste en:  $-N(R^{44})-$ ,  $-O-$  y  $-C(R^{46})_2-$  (por ejemplo,  $Z^2$  es  $-NH-$ ,  $-O-$  o  $-CH_2-$ );

m es de 1 a 6;

10 n es de 1 a 6;

p es de 0 a 6;

t es 0, 1 ó 2;

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en:

(1)  $-CN$ ,

15 (2)  $-NO_2$ ,

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

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

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

(6)  $R^{10}$ ,

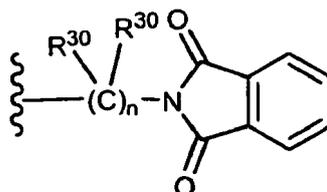
20 (7)  $-C(O)R^{10}$  (en un ejemplo  $R^{10}$  es un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en otro ejemplo  $R^{10}$  es un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno, y en otro ejemplo  $R^{10}$  es un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros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

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

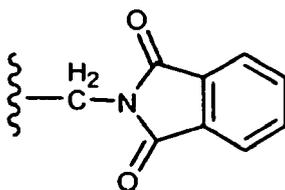
30 (9)  $-(C(R^{30})_2)_n-NR^{32}-S(O)_t-R^{10}$  (por ejemplo,  $-(CH_2)_n-NH-S(O)_t-R^{10}$ , por ejemplo en el que n es 1 y t es 2) en el que en un ejemplo n es 1, cada  $R^{30}$  es H,  $R^{32}$  es H, t es 2, y  $R^{10}$  se selecciona del grupo que consiste en: cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo)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

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

(11)



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



(12)  $-\text{CF}_3$ ,

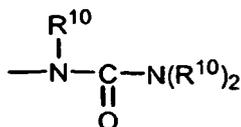
(13)  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$  en el que en un ejemplo  $\text{R}^{10}$  se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo (por ejemplo, metilo e isopropilo) y ciclopropilo (por ejemplo, ciclopropilo), y en el que en otro ejemplo  $\text{R}^{10}$  se selecciona del grupo que consiste en: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

(14)  $-(\text{C}(\text{R}^{30})_2)_n\text{R}^{13}$  (por ejemplo,  $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^{13}$ ) en el que en un ejemplo  $n$  es 1, cada  $\text{R}^{30}$  es H, y  $\text{R}^{13}$  se selecciona del grupo que consiste en:  $-\text{OH}$  y  $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ , en el que cada  $\text{R}^{10}$  se selecciona independientemente, y en el que en otro ejemplo  $n$  es 1, cada  $\text{R}^{30}$  es H, y  $\text{R}^{13}$  se selecciona del grupo que consiste en:  $-\text{OH}$  y  $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ , y cada  $\text{R}^{10}$  es H (es decir,  $\text{R}^{13}$  es  $-\text{OH}$  o  $-\text{NH}_2$ ),

(15) alqueniil (por ejemplo,  $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ ),

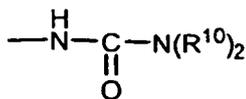
(16)  $-\text{NR}^{32}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{14}$  (por ejemplo,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{14}$ ) en el que en un ejemplo  $\text{R}^{32}$  es H y  $\text{R}^{14}$  se selecciona del grupo que consiste en: cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo), alquilo (por ejemplo, metilo y propilo), arilo (por ejemplo, fenilo), amino (es decir,  $-\text{NH}_2$ ), y heteroarilo (por ejemplo, piridilo, tal como, por ejemplo 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirazolilo e imidazolilo), y en el que en otro ejemplo  $\text{R}^{32}$  es H y  $\text{R}^{14}$  se selecciona del grupo que consiste en: ciclopropilo, metilo, propilo, fenilo y amino,

(17)



en el que cada  $\text{R}^{10}$  se selecciona independientemente, por ejemplo:

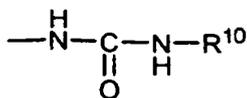
(a) en un ejemplo el resto (20) es:



20

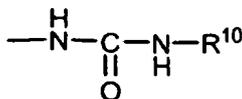
en el que cada  $\text{R}^{10}$  se selecciona independientemente,

(b) en otro ejemplo el resto (20) es:



y

(c) en otro ejemplo el resto (20) es:

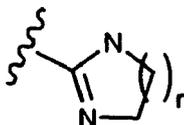


en el que  $\text{R}^{10}$  se selecciona del grupo que consiste en: arilo (por ejemplo, fenilo) y alquilo (por ejemplo, etilo, y preferentemente  $\text{R}^{10}$  es fenilo o etilo,

(18)

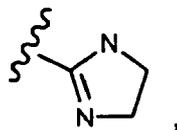


- (b) en otro ejemplo  $R^{18}$  se selecciona del grupo que consiste en: H, arilo (por ejemplo, fenilo), arilo sustituido (por ejemplo, fenilo sustituido, tal como, por ejemplo halofenil-, tal como, por ejemplo, flurofenilo (por ejemplo, o-F-fenilo)), y  $-C(O)OR^{19}$ ,
- 5 (c) en otro ejemplo  $R^{18}$  se selecciona del grupo que consiste en: H, fenilo, flurofenilo (por ejemplo, o-F-fenilo),  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)OCH_2C_6H_4OH$  (es decir,  $-C(O)O(OHbencilo)$ , tal como,  $-C(O)O(p-OHbencilo)$ ),
- 10 (d) en otro ejemplo  $R^{18}$  se selecciona del grupo que consiste en: H, arilo (por ejemplo, fenilo), arilo sustituido (por ejemplo, fenilo sustituido, tal como, por ejemplo halofenil-, tal como, por ejemplo, flurofenilo (por ejemplo, o-F-fenilo)), y  $-C(O)OR^{19}$ , con la condición de que al menos un sustituyente  $R^{18}$  sea distinto de H (por ejemplo, en un ejemplo un  $R^{18}$  es H y los dos grupos  $R^{18}$  restantes son distintos de H, y en otro ejemplo dos sustituyentes  $R^{18}$  son H y el sustituyente  $R^{18}$  restante es distinto de H),
- 15 (e) en otro ejemplo  $R^{18}$  se selecciona del grupo que consiste en: H, fenilo, flurofenilo (por ejemplo, o-F-fenilo),  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)OCH_2C_6H_4OH$  (es decir,  $-C(O)O(OHbencilo)$ , tal como,  $-C(O)O(p-OHbencilo)$ ), con la condición de que al menos un sustituyente  $R^{18}$  sea distinto de H (por ejemplo, en un ejemplo un  $R^{18}$  es H y los dos grupos  $R^{18}$  restantes son distintos de H, y en otro ejemplo dos sustituyentes  $R^{18}$  son H y el sustituyente  $R^{18}$  restante es distinto de H),
- (f) en otro ejemplo  $R^{32}$  es H, y cada  $R^{18}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en:  $R^{10}$  y  $-C(O)OR^{19}$ , y  $R^{19}$  se selecciona del grupo que consiste en: alquilo (por ejemplo, metilo) y arilalquilo sustituido (por ejemplo,  $-CH_2C_6H_4OH$  (es decir, hidroxibencilo) tal como, por ejemplo,  $-p-CH_2C_6H_4OH$  (es decir, p-OHbencilo),
- (g) en otro ejemplo  $R^{32}$  es H y  $R^{18}$  y  $R^{19}$  son tal como se definen en el párrafo (a),
- 20 (h) en otro ejemplo  $R^{32}$  es H y  $R^{18}$  y  $R^{19}$  son tal como se definen en el párrafo (b),
- (i) en otro ejemplo  $R^{32}$  es H y  $R^{18}$  y  $R^{19}$  son tal como se definen en el párrafo (c),
- (j) en otro ejemplo  $R^{32}$  es H y  $R^{18}$  y  $R^{19}$  son tal como se definen en el párrafo (d),
- (k) en otro ejemplo  $R^{32}$  es H y  $R^{18}$  y  $R^{19}$  son tal como se definen en el párrafo (e), y
- (l) en otro ejemplo  $R^{32}$  es H y  $R^{18}$  y  $R^{19}$  son tal como se definen en el párrafo (f),
- 25 (23)  $-C(O)-NR^{32}-(C(R^{30})_2)_nC(O)-N(R^{10})_2$  (por ejemplo,  $-C(O)-NH-(CH_2)_n-C(O)-NH_2$ ), y en el que:
- en un ejemplo  $R^{32}$  es H,
- en otro ejemplo cada  $R^{30}$  es H,
- en otro ejemplo n es 1,
- en otro ejemplo n es 1 y  $R^{32}$  es H,
- 30 en otro ejemplo cada  $R^{10}$  es H,
- en otro ejemplo  $R^{32}$  es H y cada  $R^{30}$  es H,
- en otro ejemplo  $R^{32}$  es H, cada  $R^{30}$  es H y n es 1,
- en otro ejemplo  $R^{32}$  es H, cada  $R^{30}$  es H, n es 1, y cada  $R^{10}$  es H,
- en otro ejemplo  $R^{32}$  es H, n es 1, cada  $R^{30}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo, y cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo, y
- 35 en otro ejemplo  $R^{32}$  es H, n es 1, y cada  $R^{30}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, metilo, etilo e i-propilo (o cada  $R^{30}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H e i-propilo, o un  $R^{30}$  es i-propilo y el otro  $R^{30}$  es H), y cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H metilo, etilo e i-propilo (o cada  $R^{10}$  es H),
- 40 (24) heterocicloalquenilo, tal como, por ejemplo:

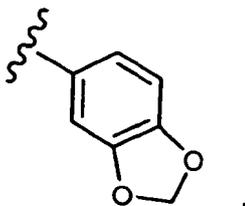


en el que r es de 1 a 3, y en el que en un ejemplo r es 1, es decir, en un ejemplo el heterocicloalquenilo es

dihidroimidazolilo, tal como, por ejemplo:



(25)



5 Y

(26) arilalquenil- (aralquenil-), por ejemplo, arilalquenil(C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>)-, tal como por ejemplo, -CH=CH-fenilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

(1) H,

(2) -CN,

10 (3) halógeno (por ejemplo, F),

(4) alquilo (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, tal como, por ejemplo, metilo, etilo y propilo),

(5) alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> sustituido, tal como, por ejemplo, metilo sustituido y etilo sustituido) en el que dicho alquilo sustituido está sustituido con 1 a 3 sustituyentes (por ejemplo, 1 sustituyente) seleccionados del grupo que consiste en: (a) -OH, (b) -O-alquilo (por ejemplo, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), (c) -O-alquilo (por ejemplo, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)) sustituido con 1 a 3 átomos de F (ejemplos de dicha parte alquilo de -O-sustituida, pero sin limitarse a, -OCHF<sub>2</sub> y -OCF<sub>3</sub>), y (d) -N(R<sup>40</sup>)<sub>2</sub> en el que cada R<sup>40</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: (i) H, (ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (por ejemplo, metilo), (iii) -CF<sub>3</sub>, y (e) halógeno (por ejemplo F, Cl, y Br, y también por ejemplo F, los ejemplos de un grupo alquilo sustituido con halógeno incluyen, pero no se limitan a, -CHF<sub>2</sub>) (los ejemplos de dichos grupos alquilo sustituidos descritos en (5) incluyen pero no se limitan a -CH(OH)CH<sub>3</sub>),

20 (6) alquinilo (por ejemplo, etinilo),

(7) alqueno (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>),

(8) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>11</sup>,

(9) -N(R<sup>26</sup>)<sub>2</sub>,

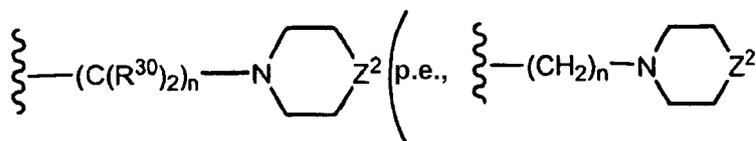
(10) -OR<sup>23</sup> (por ejemplo, -OH, -OCH<sub>3</sub> y -O-fenilo),

25 (11) -N(R<sup>26</sup>)C(O)R<sup>42</sup> en el que en un ejemplo R<sup>26</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> (por ejemplo, metilo) y R<sup>42</sup> es alquilo (por ejemplo, metilo), y en otro ejemplo -N(R<sup>26</sup>)C(O)R<sup>42</sup> es -NHC(O)CH<sub>3</sub>,

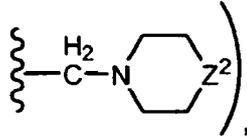
(12) cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, tal como, por ejemplo, ciclopropilo y ciclohexilo),

(13) cicloalquilalquilo (por ejemplo, cicloalquil(C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>)- alquilo(C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>)-, tal como, por ejemplo, ciclopropil-CH<sub>2</sub>- y ciclohexil-CH<sub>2</sub>-),

30 (14)



tal como

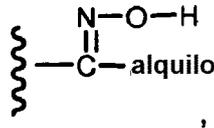


(15) -O-(alquilo sustituido) en el que dicho alquilo sustituido está sustituido con 1 a 3 átomos de F (ejemplos de dicho resto -O-(alquilo sustituido) incluyen, pero no se limitan a, -OCHF<sub>2</sub> y -OCF<sub>3</sub>),

5 (16) -S(O)<sub>t</sub>-alquilo, tal como, por ejemplo, (a) -S-alquilo (es decir, t es 0) tal como, por ejemplo, -S-CH<sub>3</sub>, y (b) -S(O)<sub>2</sub>-alquilo (es decir, t es 2) tal como, por ejemplo, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

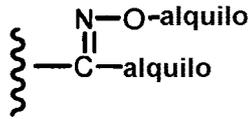
(17) -C(O)-alquilo (por ejemplo, -C(O)CH<sub>3</sub>),

(18)

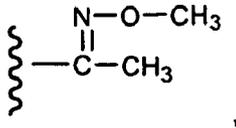


10 en el que metilo es un ejemplo de dicho resto alquilo,

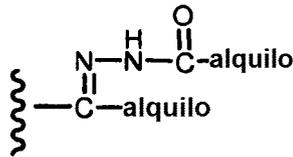
(19)



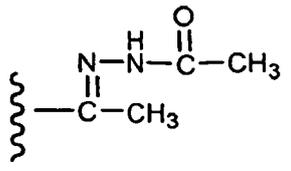
en el que cada alquilo se selecciona independientemente, ejemplos de este resto incluyen, pero no se limitan a:



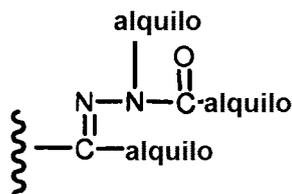
15 (20)



seleccionándose cada alquilo independientemente, ejemplos de este resto incluyen, pero no se limitan a,



(21)

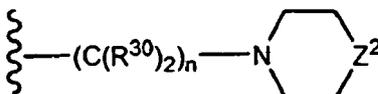


en el que cada alquilo se selecciona independientemente,

5 (22)  $-N(R^{48})-C(O)-R^{48}$  en el que cada  $R^{48}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo, metilo), y en el que ejemplos de este resto incluyen, pero no se limitan a,  $-NH-C(O)-H$ , y  $-N(CH_3)-C(O)H$ , y

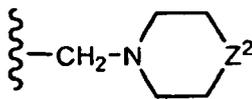
(23)  $-C(O)-alquilo$ , tal como, por ejemplo,  $-C(O)-(alquilo C_1-C_6)$ , tal como, por ejemplo,  $-C(O)CH_3$ ; y en el que:

(a) en un ejemplo dicho resto (14) es



y n es 1,

10 (b) en otro ejemplo dicho resto (14) es



(es decir, n es 1, y cada  $R^{30}$  es H),

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

25 (1) H,

(2) alqueno (por ejemplo,  $-CH_2CH=CH_2$ ),

(3) alqueno sustituido,

(4) alquilo,

(5) alquilo sustituido,

30 (6) cicloalquilo,

- (7) cicloalquilo sustituido,
- (8) cicloalquilalquil-,
- (9) cicloalquilalquil- sustituido,
- (10) heterocicloalquilo,
- 5 (11) heterocicloalquilo sustituido,
- (12) heterocicloalquilalquil-,
- (13) heterocicloalquilalquil- sustituido,
- (14)  $-C(O)R^{10}$  en el que en un ejemplo  $R^{10}$  se selecciona del grupo que consiste en: alquilo (por ejemplo,  $C_1$  a  $C_6$ , por ejemplo, metilo),
- 10 (15) arilheteroaril- (por ejemplo, feniltiadiazolil-),
- (16) arilheteroaril- sustituido (por ejemplo, feniltiadiazolil- sustituido),
- (17) heteroarilaril-, tal como, por ejemplo, pirimidinilfenil-, pirazinilfenil-, piridinilfenil- (es decir, piridilfenil-), furanilfenil-, tienilfenil-, y tiazolilfenil-,
- (18) heteroarilaril- sustituido, tal como, por ejemplo, pirimidinilfenil- sustituido, pirazinilfenil- sustituido, piridinilfenil- sustituido (es decir, piridilfenil- sustituido), furanilfenil- sustituido, tienilfenil- sustituido, tiazolilfenil- sustituido, y pirimidinilfenilo sustituido,
- 15 (19) arilo (por ejemplo, fenilo),
- (20) arilo sustituido (por ejemplo, fenilo sustituido),
- (21) heteroarilo (por ejemplo, tiazolilo, tienilo, piridilo y pirimidinilo),
- 20 (22) heteroarilo sustituido (por ejemplo, tiazolilo sustituido, piridilo sustituido y pirimidinilo sustituido), ejemplos de grupos heteroarilo sustituido incluyen, por ejemplo bromotiazolil-, bromopirimidinil-, fluoropirimidinil-, y etenilpirimidinil-,
- (23) heteroarilheteroaril- (por ejemplo, pirimidinilpiridil-, y pirimidiniltiazolil-),
- (24) heteroarilheteroaril- sustituido (por ejemplo, pirimidinil-piridil- sustituido),
- 25 (25) arilaminoheteroaril- (por ejemplo, fenil-NH-oxadiazolil-),
- (26) arilaminoheteroaril- sustituido (por ejemplo, fenil-NH-oxadiazolil- sustituido),
- (27) arilalquinil- (por ejemplo, arilalquinil( $C_2$  a  $C_4$ ) tal como, por ejemplo feniletinil-),
- (28) arilalquinil- sustituido (por ejemplo, arilalquinil( $C_2$  a  $C_4$ )- sustituido tal como, por ejemplo, feniletinil- sustituido),
- (29) heteroarilalquinil- (por ejemplo, heteroarilalquinil( $C_2$  a  $C_4$ )-, tal como, por ejemplo, pirimidiniletinil-),
- 30 (30) heteroarilalquinil- sustituido (por ejemplo, heteroarilalquinil( $C_2$  a  $C_4$ )- sustituido, tal como, por ejemplo pirimidiniletinil- sustituido),
- en los que dichos grupos sustituidos  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  (7), (9), (11), (13), (16), (18), (20), (22), (24), (26), (28) y (30) están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:  $-NH_2$ , alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , por ejemplo, metilo, etilo, e i-propilo), alquenilo (por ejemplo, alquenilo  $C_2$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo  $-CH=CH_2$ ), halógeno (por ejemplo, F, Cl y Br, y en otro ejemplo F),  $-C(O)-NH-R^{28}$  (por ejemplo,  $-C(O)-NHCH_3$ ),  $-C(O)OR^{28}$  (por ejemplo,  $-C(O)OC_2H_5$ ), y  $-C(O)R^{28}$  (por ejemplo,  $-C(O)CH_3$ ), en los que dichos grupos sustituidos  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  (3) y (5) están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:  $-NH_2$ , halógeno (por ejemplo, F, Cl y Br, y en otro ejemplo F),  $-C(O)-NH-R^{28}$  (por ejemplo,  $-C(O)-NH-CH_3$ ),  $-C(O)OR^{28}$  (por ejemplo,  $-C(O)OC_2H_5$ ), y  $-C(O)R^{28}$  (por ejemplo,  $-C(O)CH_3$ ),
- 35
- 40 y
- en el que:
- en un ejemplo dicho heteroarilarilo sustituido (resto (18) anterior) está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:  $-NH_2$ , alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, F, Cl y Br, tal como, por ejemplo F),

en otro ejemplo dicho arilo sustituido (resto (20) anterior) está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, F, Cl y Br),  $-C(O)-NH-R^{28}$  (por ejemplo,  $-C(O)-NH-CH_3$ ),  $-C(O)OR^{28}$  (por ejemplo,  $-C(O)O-C_2H_5$ ), y  $-C(O)R^{28}$  (por ejemplo,  $-C(O)CH_3$ ), y

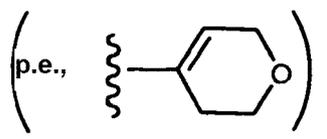
5 en otro ejemplo dicho heteroarilo sustituido (resto (22) anterior) está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno (por ejemplo, Br, F, y Cl), alqueno (por ejemplo, alqueno  $C_2$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo,  $-CH=CH_2$ );

$R^{5A}$  se selecciona del grupo que consiste en: halógeno (por ejemplo, F, Cl, y Br, y en otro ejemplo F),  $-OH$  y  $-O$ -alquilo (tal como, por ejemplo,  $-O$ -(alquilo  $C_1$  a  $C_6$ ), también, por ejemplo,  $-O$ -(alquilo  $C_1$  a  $C_3$ ), también por ejemplo,  $-O$ -(alquilo  $C_1$  a  $C_2$ ), y en un ejemplo  $-O-CH_3$ );

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

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

15 cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilheteroaril-, alquilaril-, alquilo sustituido, arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, alquilheteroaril-sustituido, alquilaril-sustituido, heterocicloalqueno

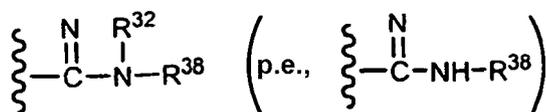


20 y heterocicloalqueno sustituido, y en el que:

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

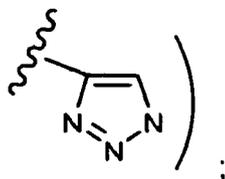
25 dicho  $R^{10}$  arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, alquilheteroaril-sustituido y alquilaril-sustituido están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1)  $-NH_2$ , (2)  $-NO_2$ , (3)  $-CN$ , (4)  $-OH$ , (5)  $-OR^{20}$ , (6)  $-OCF_3$ , (7) alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ ) sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados independientemente (por ejemplo, F, Cl y Br), ejemplos del alquilo sustituido incluyen, pero no se limitan a,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$  y  $-CH_2F$ , (8)  $-C(O)R^{38}$  (por ejemplo,  $R^{38}$  es H o alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo, metilo o etilo), por ejemplo,  $R^{38}$  es alquilo (por ejemplo, metilo), por lo tanto, un ejemplo de  $-C(O)R^{38}$  es  $-C(O)CH_3$ ), (9) alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , por ejemplo, metilo, etilo, e i-propilo), (10) alqueno (por ejemplo, alqueno  $C_2$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo  $-CH=CH_2$ ), (11) halógeno (por ejemplo, F, Cl y Br, y en otro ejemplo F), (12)  $-C(O)-NHR^{26}$  (por ejemplo,  $-C(O)-NH-CH_3$ ), (13)  $-C(O)OR^{38}$  (por ejemplo,  $R^{38}$  es H o alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo, metilo o etilo), por ejemplo,  $R^{38}$  es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo), por lo tanto, por ejemplo,  $-C(O)OR^{38}$  es  $-C(O)OC_2H_5$ ), (14)  $-C(O)-NR^{32}-(C(R^{30}))_n$  (por ejemplo,  $-C(O)-NH-(CH_2)_n-N(R^{38})_2$ ) (en el que (a) en un ejemplo  $R^{32}$  es H, (b) en otro ejemplo cada  $R^{30}$  es H, (c) en otro ejemplo n es 2, (d) en otro ejemplo cada  $R^{38}$  se selecciona independientemente, (e) en otro ejemplo cada  $R^{38}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, metilo), (f) en otro ejemplo  $R^{32}$  es H, cada  $R^{30}$  es H, y cada  $R^{38}$  se selecciona independientemente, (g) en otro ejemplo  $R^{32}$  es H, cada  $R^{30}$  es H, y cada  $R^{38}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, metilo), (15)  $-S(O)_tR^{38}$  (en el que en un ejemplo t es 2, y en otro ejemplo  $R^{38}$  es alquilo (por ejemplo, metilo), y en otro ejemplo t es 2 y  $R^{38}$  es alquilo (por ejemplo, metilo)), (16)  $-C(O)-NR^{32}-R^{38}$  (por ejemplo,  $-C(O)-NR^{32}-R^{38}$ ) (en el que un ejemplo de  $R^{32}$  es H, en otro ejemplo  $R^{38}$  es alquilo (por ejemplo, propilo), y en otro ejemplo  $R^{32}$  es H y  $R^{38}$  es alquilo (por ejemplo, propilo)), (17)  $-NR^{32}-C(O)-R^{38}$  (por ejemplo,  $-NH-C(O)-R^{38}$ ) (en el que en un ejemplo  $R^{32}$  es H, en otro ejemplo  $R^{38}$  es alquilo (por ejemplo, metilo), y en otro ejemplo  $R^{32}$  es H y  $R^{38}$  es alquilo (por ejemplo, metilo)),

(18)



(en el que en un ejemplo  $R^{32}$  es H, en otro ejemplo  $R^{38}$  es H, y en otro ejemplo  $R^{32}$  es H y  $R^{38}$  es H), (19)  $-NHR^{20}$  (por ejemplo,  $-NHCH_3$ ,  $-NHC_2H_5$ ), y (20) cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo  $C_3$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo, ciclopropilo);

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



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

10  $R^{14}$  se selecciona del grupo que consiste en: alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquil-, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo, heterocicloalquilalquil-, alquilheteroaril- y alquilaril-;

$R^{15}$  se selecciona del grupo que consiste en: H,  $-OH$ , alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquil-, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquil-, alquilheteroaril- y alquilaril-;

$R^{20}$  representa alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo, metilo o etilo);

15  $R^{23}$  se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo, metilo e i-propilo), arilo (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo  $C_3$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo, ciclopropilo y ciclohexilo), y cicloalquilalquil-(por ejemplo, cicloalquil( $C_3$  a  $C_6$ )alquil-, tal como  $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, tal como  $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo( $C_3$  a  $C_6$ ), en el que cada H de cada resto  $-(CH_2)_n$  puede estar sustituido independientemente con un grupo alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo, metilo), y en el que en un ejemplo n es 1 y el resto  $-CH_2-$  no está sustituido, es decir,  $-CH_2$ -cicloalquilo, tal como,  $-CH_2$ -ciclopropilo, es un ejemplo de dicho resto cicloalquilalquilo);

20 cada  $R^{26}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo, metilo y etilo);

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

25 cada  $R^{30}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo, etilo e i-propilo), y F, y en el que en un ejemplo cada  $R^{30}$  es H;

cada  $R^{32}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo, etilo y propilo), y en el que cada  $R^{32}$  es generalmente H;

30 cada  $R^{35}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo  $C_1$  a  $C_6$  (por ejemplo, metilo, etilo, i-propilo, y propilo), y en el que en un ejemplo ambos sustituyentes  $R^{35}$  son grupos alquilo iguales o diferentes (por ejemplo, ambos grupos  $R^{35}$  son el mismo grupo alquilo, tal como metilo), y en otro ejemplo un grupo  $R^{35}$  es H y el otro grupo  $R^{35}$  es alquilo, tal como metilo), y en otro ejemplo cada  $R^{35}$  es preferentemente H;

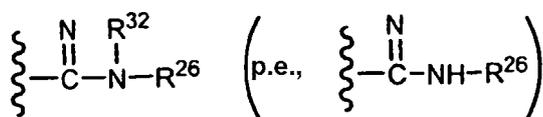
35  $R^{36}$  se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo, metilo, etilo y propilo), y  $-O$ -alquilo (por ejemplo,  $-O$ -alquilo( $C_1$  a  $C_6$ ), tal como, por ejemplo,  $-O$ -alquilo( $C_1$  a  $C_2$ ), tal como, por ejemplo,  $-OCH_3$ ), y preferentemente  $R^{36}$  se selecciona del grupo que consiste en H y metilo, y más preferentemente  $R^{36}$  es H;

40 cada  $R^{38}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilheteroaril-, alquilaril-, alquilo sustituido, arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, alquilheteroaril-sustituido y alquilaril- sustituido, y en el que:

dicho  $R^{38}$  alquilo sustituido está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^{26}$ , halógeno (por ejemplo, F, Cl y Br, y en otro ejemplo F),  $-C(O)-NH-R^{21}$  (por ejemplo,  $-C(O)-NH-CH_3$ ),  $-C(O)OR^{28}$  (por ejemplo,  $-C(O)OC_2H_5$ ), y  $-C(O)R^{28}$  (por ejemplo,  $-C(O)CH_3$ ), y

45 dicho  $R^{38}$  arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, alquilheteroaril-sustituido y alquilaril- sustituido están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1)  $-NH_2$ , (2)  $-NO_2$ , (3)  $-CN$ , (4)  $-OH$ , (5)  $-OR^{21}$ , (6)  $-OCF_3$ , (7)  $-CF_3$ , (8)  $-C(O)R^{26}$  (por ejemplo,

5  $R^{26}$  es H o alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo, metilo o etilo, por ejemplo,  $R^{26}$  es alquilo (por ejemplo, metilo), por lo tanto, un ejemplo de  $-C(O)R^{16}$  es  $-C(O)CH_3$ , (9) alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , por ejemplo, metilo, etilo, e i-propilo), (10) alquenoilo (por ejemplo, alquenoilo  $C_2$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo  $-CH=CH_2$ ), (11) halógeno (por ejemplo, F,  $C_1$  y Br, y en otro ejemplo F), (12)  $-C(O)-NH-R^{26}$  (por ejemplo,  $-C(O)-NH-CH_3$ ), (13)  $-C(O)OR^{26}$  (por ejemplo,  $R^{26}$  es H o por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo, metilo o etilo, por ejemplo,  $R^{26}$  es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo), por lo tanto, por ejemplo,  $-C(O)OR^{26}$  es  $-C(O)OC_2H_5$ ), (14)  $-C(O)-NR^{32}-(C(R^{30})_2)_n-N(R^{26})_2$  (por ejemplo,  $-C(O)-NH-(CH_2)_n-N(R^{26})_2$ ) (en el que (a) en un ejemplo  $R^{32}$  es H, (b) en otro ejemplo cada  $R^{30}$  es H, (c) en otro ejemplo n es 2, (d) en otro ejemplo cada  $R^{26}$  se selecciona independientemente, (e) en otro ejemplo cada  $R^{26}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo), (f) en otro ejemplo  $R^{32}$  es H, cada  $R^{30}$  es H, y cada  $R^{26}$  se selecciona independientemente, (g) en otro ejemplo  $R^{32}$  es H, cada  $R^{30}$  es H, y cada  $R^{26}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo), (15)  $-S(O)_tR^{26}$  (en el que en un ejemplo t es 2, y en otro ejemplo  $R^{26}$  es metilo, y en otro ejemplo t es 2 y  $R^{26}$  es metilo), (16)  $-C(O)N(R^{32})(R^{26})$  (en el que en un ejemplo  $R^{32}$  es H, en otro ejemplo  $R^{26}$  es alquilo (por ejemplo, propilo), y en otro ejemplo  $R^{32}$  es H y  $R^{26}$  es alquilo (por ejemplo, propilo)), (17)  $-NR^{32}C(O)R^{26}$  (por ejemplo,  $-NHC(O)R^{26}$ ) (en el que en un ejemplo  $R^{32}$  es H, en otro ejemplo  $R^{26}$  es alquilo (por ejemplo, metilo), y en otro ejemplo  $R^{32}$  es H y  $R^{26}$  es alquilo (por ejemplo, metilo)), (18)



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

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

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

30 cada  $R^{46}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_3$ , tal como, por ejemplo, metilo, etilo e i-propilo), cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo  $C_3$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo, ciclopropilo y ciclohexilo), y cicloalquilalquilo (por ejemplo, cicloalquil( $C_3$  a  $C_6$ )alquilo( $C_1$  a  $C_6$ ), tal como, por ejemplo, cicloalquil( $C_3$  a  $C_6$ )alquilo( $C_1$  a  $C_3$ ), tal como, por ejemplo, cicloalquil( $C_3$  a  $C_6$ )metil-, tal como, por ejemplo, ciclopropil-metil- y ciclohexil-metil-), y en un ejemplo, cada  $R^{46}$  es H.

Cuando  $R^1$  es un grupo cicloalquilo (es decir,  $R^1$  es  $R^{10}$  en el que  $R^{10}$  es cicloalquilo), los ejemplos de dicho grupo cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo y ciclobutilo.

Cuando  $R^1$  es un grupo heterocicloalquilo (es decir,  $R^1$  es  $R^{10}$  en el que  $R^{10}$  es heterocicloalquilo), los ejemplos de dicho grupo heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo.

35 Cuando  $R^1$  es un grupo heteroarilo (es decir,  $R^1$  es  $R^{10}$  y  $R^{10}$  es heteroarilo), los ejemplos de dicho heteroarilo grupo incluyen, pero no se limitan a,

(a) heteroarilo no sustituido,

40 (b) heteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:  $-C(O)R^{38}$  (por ejemplo,  $R^{38}$  es alquilo tal como metilo),  $-NHR^{20}$  (por ejemplo,  $-NHCH_3$ ),  $-OR^{20}$  (por ejemplo,  $-OCH_3$ ), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo) y halógeno (por ejemplo, Cl),

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

45 (d) heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en: pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, piridil N-O, y pirimidinilo, en el que dicho heteroarilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:  $-C(O)R^{38}$  (por ejemplo,  $R^{38}$  es alquilo tal como metilo),  $-NHR^{20}$  (por ejemplo,  $-NHCH_3$ ),  $-OR^{20}$  (por ejemplo,  $-OCH_3$ ), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo) y halógeno (por ejemplo, Cl), y

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

Cuando R<sup>1</sup> es un grupo heteroarilalquilo (es decir, R<sup>1</sup> es R<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es heteroarilalquilo), los ejemplos de dicho grupo heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a,

(a) heteroarilalquilo- no sustituido

5 (b) heteroarilalquilo- sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: -C(O)R<sup>38</sup> (por ejemplo, R<sup>38</sup> es alquilo tal como metilo), -NHR<sup>20</sup> (por ejemplo, -NHCH<sub>3</sub>), -OR<sup>20</sup> (por ejemplo, -OCH<sub>3</sub>), y halógeno (por ejemplo, Cl),

10 (c) heteroarilalquilo- seleccionado del grupo que consiste en: pirrolilalquilo- (por ejemplo, pirrolilCH<sub>2</sub>-), pirazolilalquilo- (por ejemplo, pirazolilCH<sub>2</sub>-), imidazolilalquilo- (por ejemplo, imidazolil-CH<sub>2</sub>-), furanilalquilo- (por ejemplo, furanilCH<sub>2</sub>-), tienilalquilo- (por ejemplo, tienilCH<sub>2</sub>-), tiazolilalquilo- (por ejemplo, tiazolilCH<sub>2</sub>-), piridilalquilo- (por ejemplo, piridilCH<sub>2</sub>-), piridil N-O alquilo- (por ejemplo, piridil(NO)CH<sub>2</sub>-), y pirimidinilalquilo- (por ejemplo, pirimidinilCH<sub>2</sub>-),

15 (d) heteroarilalquilo- seleccionado del grupo que consiste en: pirrolilalquilo- (por ejemplo, pirrolilCH<sub>2</sub>-), pirazolilalquilo- (por ejemplo, pirazolilCH<sub>2</sub>-), imidazolilalquilo- (por ejemplo, imidazolilCH<sub>2</sub>-), furanilalquilo- (por ejemplo, furanilCH<sub>2</sub>-), tienilalquilo- (por ejemplo, tienilCH<sub>2</sub>-), tiazolilalquilo- (por ejemplo, tiazolilCH<sub>2</sub>-), piridilalquilo- (por ejemplo, piridilCH<sub>2</sub>-), piridil-N-O alquilo- (por ejemplo, piridil(NO)CH<sub>2</sub>-), y pirimidinilalquilo- (por ejemplo, pirimidinilCH<sub>2</sub>-), en el que dicho heteroarilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: -C(O)R<sup>38</sup> (por ejemplo, R<sup>38</sup> es alquilo tal como metilo), -NHR<sup>20</sup> (por ejemplo, -NHCH<sub>3</sub>), -OR<sup>20</sup> (por ejemplo, -OCH<sub>3</sub>), y halógeno (por ejemplo, Cl), y

20 (e) heteroarilalquilo- seleccionado del grupo que consiste en: tienilalquilo- sustituido con un grupo -C(O)R<sup>20</sup> (tal como, por ejemplo, tienilCH<sub>2</sub>- sustituido con -C(O)CH<sub>3</sub>), tiazolilalquilo- sustituido con -NHR<sup>20</sup> tal como, por ejemplo (tiazolilCH<sub>2</sub>-sustituido con -NHCH<sub>3</sub>), piridilalquilo- sustituido con halógeno (tal como, por ejemplo, piridilCH<sub>2</sub>- sustituido con -Cl), piridilalquilo- sustituido con -OR<sup>20</sup> (tal como, por ejemplo, piridilCH<sub>2</sub>- sustituido con metilo), y pirimidinilalquilo- sustituido con -OR<sup>20</sup> (tal como, por ejemplo, pirimidinilCH<sub>2</sub>- sustituido con -OCH<sub>3</sub>).

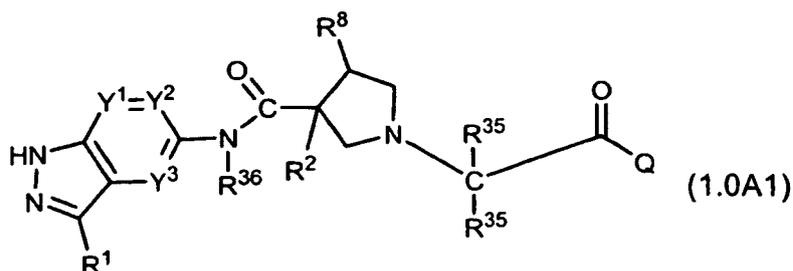
Cuando R<sup>1</sup> es un grupo arilo (es decir, R<sup>1</sup> es R<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es arilo), los ejemplos de dicho grupo arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo y naftilo, y preferentemente fenilo.

25 Cuando R<sup>1</sup> es un grupo arilalquilo (es decir, R<sup>1</sup> es R<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es arilalquilo), los ejemplos de dicho grupo arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, -(C(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo (por ejemplo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo), en el que en un ejemplo dicho arilalquilo es -(C(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo en el que n es 1, y en otro ejemplo dicho arilalquilo es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo en el que n es 1 (es decir, dicho arilalquilo es bencilo).

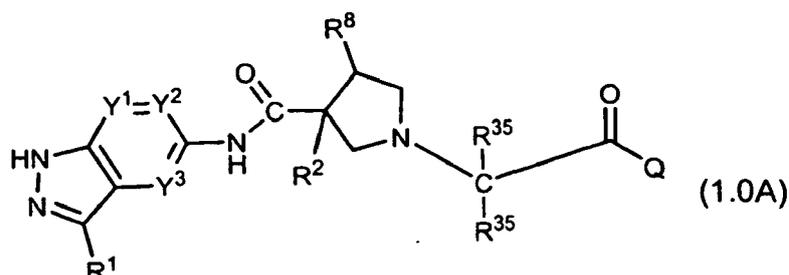
30 Cuando R<sup>1</sup> es un grupo arilalquilo sustituido (es decir, R<sup>1</sup> es R<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es un arilalquilo sustituido), los ejemplos de dicho grupo arilalquilo sustituido incluyen, pero no se limitan a, -(C(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo sustituido (por ejemplo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo sustituido), en el que en un ejemplo dicho arilalquilo sustituido es -(C(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo sustituido en el que n es 1, y en otro ejemplo dicho arilalquilo sustituido es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo sustituido en el que n es 1 (es decir, dicho arilalquilo sustituido es bencilo sustituido), en el que el resto arilo de dicho arilalquilo sustituido está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halógeno (por ejemplo, F, Cl y Br), -CF<sub>3</sub>, y -OR<sup>20</sup> (por ejemplo, -OCH<sub>3</sub>).

35 Los expertos en la técnica apreciarán que cuando Q<sup>1</sup> es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido los dos átomos de carbono comunes a los dos anillos condensados no están sustituidos. Por lo tanto, no hay ningún grupo R<sup>3</sup> ni ningún grupo R<sup>4</sup> en 2.9 cuando Q<sup>1</sup> es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. No hay ningún grupo R<sup>3</sup> ni ningún grupo R<sup>4</sup> en 2.10 cuando Q<sup>1</sup> fusionado en las posiciones R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. No hay ningún grupo R<sup>6</sup> ni ningún grupo R<sup>7</sup> en 2.10 cuando Q<sup>1</sup> fusionado en las posiciones R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. No hay ningún grupo R<sup>3</sup> ni ningún grupo R<sup>4</sup> en 2.11 cuando Q<sup>1</sup> fusionado en las posiciones R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. No hay ningún grupo R<sup>3</sup> ni ningún grupo R<sup>4</sup> en 2.13 cuando Q<sup>1</sup> fusionado en las posiciones R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. No hay ningún grupo R<sup>3</sup> ni ningún grupo R<sup>4</sup> en 2.14 cuando Q<sup>1</sup> fusionado en las posiciones R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. No hay ningún grupo R<sup>3</sup> ni ningún grupo R<sup>4</sup> en 2.15 cuando Q<sup>1</sup> fusionado en las posiciones R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. No hay ningún grupo R<sup>6</sup> ni ningún grupo R<sup>7</sup> en 2.15 cuando Q<sup>1</sup> fusionado en las posiciones R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

50 En una realización de los compuestos de fórmula 1.0, z es 1. Por lo tanto, en esta realización los compuestos de fórmula 1.0 tienen la fórmula 1.0A1:



En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, z es 1 y  $R^{36}$  es H. Por lo tanto, en esta realización los compuestos de fórmula 1.0 tienen la fórmula 1.0A:



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

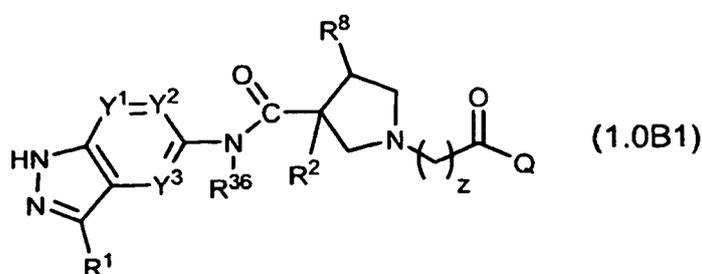
En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, z es 1, y cada  $R^{35}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, metilo, etilo, i-propilo y propilo (por ejemplo, un  $R^{35}$  es H y el otro es metilo, o ambos sustituyentes  $R^{35}$  son metilo, o preferentemente ambos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

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

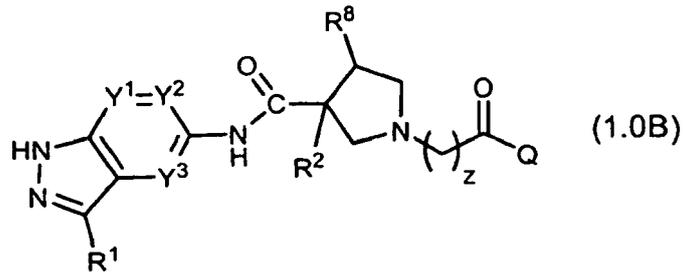
15 En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, z es 1, cada  $R^{35}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, metilo, etilo, i-propilo y propilo (por ejemplo, un  $R^{35}$  es H y el otro es metilo, o ambos sustituyentes  $R^{35}$  son metilo, o preferentemente ambos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

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

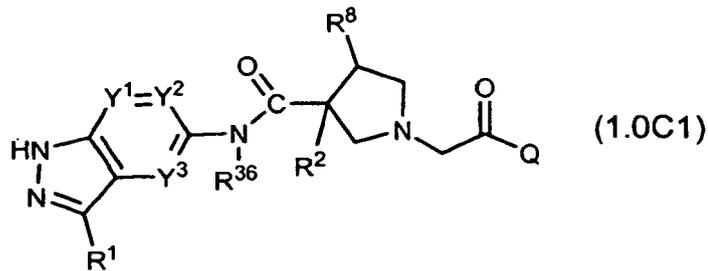
20 En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, cada  $R^{35}$  es H. Por lo tanto, en esta realización los compuestos de fórmula 1.0 tienen la fórmula 1.0B1:



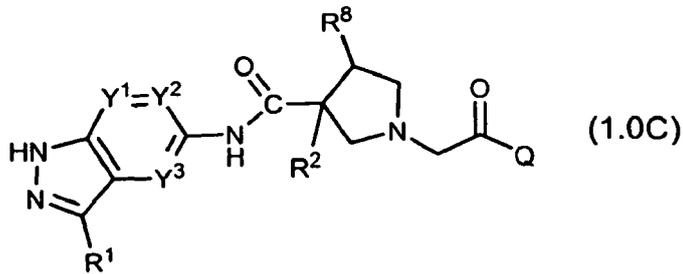
En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, cada  $R^{35}$  es H y  $R^{36}$  es H. Por lo tanto, en esta realización los compuestos de fórmula 1.0 tienen la fórmula 1.0B:



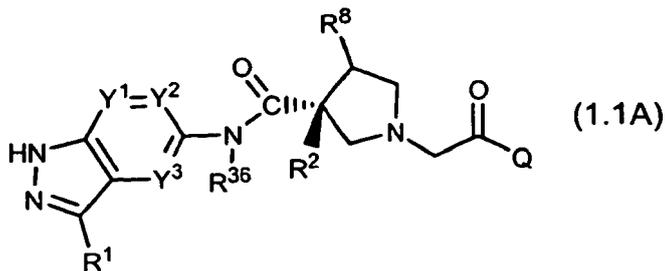
En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, z es preferentemente 1 y cada R<sup>35</sup> es preferentemente H. Por lo tanto, en esta realización los compuestos de fórmula 1.0 tienen la fórmula 1.0C1:



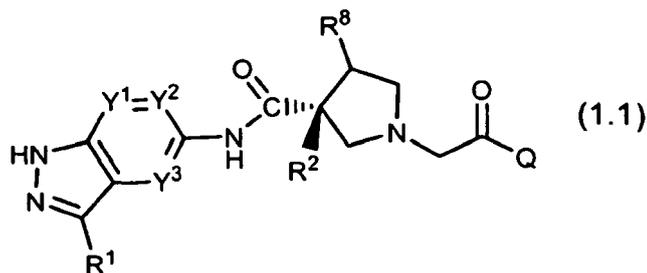
- 5 En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, z es preferentemente 1, cada R<sup>35</sup> es preferentemente H, y R<sup>36</sup> es H. Por lo tanto, preferentemente los compuestos de fórmula 1.0 tienen la fórmula 1.0C:



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

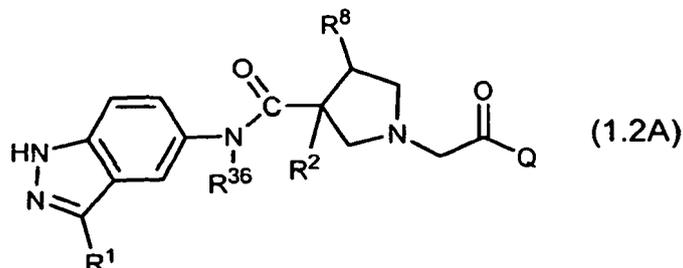


- 10 Otra realización de esta invención se refiere a compuestos de fórmula 1.0 que tienen la fórmula 1.1:

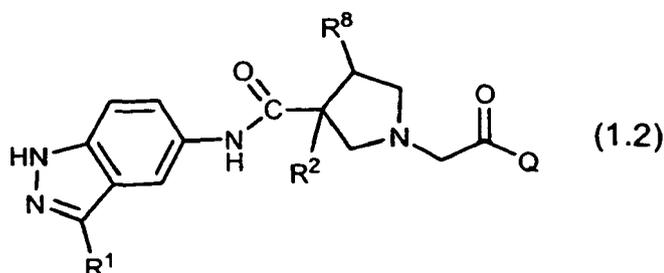


en la que todos los sustituyentes son tal como se define para la fórmula 1.0.

Otra realización de esta invención se refiere a compuestos de fórmulas 1.0 y 1.1A en las que  $Y^1$ ,  $Y^2$  e  $Y^3$  son  $-CH=$ . Por lo tanto, una realización de esta invención se refiere a compuestos de fórmula 1.2A:

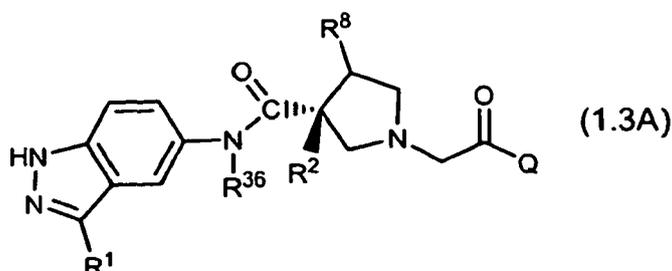


5 Otra realización de esta invención se refiere a compuestos de fórmulas 1.0 y 1.1 en el que  $Y^1$ ,  $Y^2$  e  $Y^3$  are  $-CH=$ . Por lo tanto, una realización de esta invención se refiere a compuestos de fórmula 1.2:



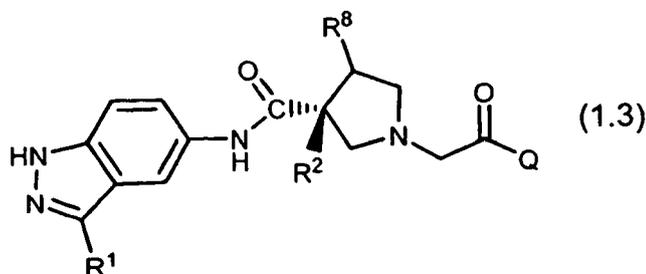
en el que todos los sustituyentes son tal como se define para la fórmula 1.0.

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



10

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



en la que todos los sustituyentes son tal como se define para la fórmula 1.0.

15 Los ejemplos de Q incluyen, pero no se limitan a: restos 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 2.10, 2.11, 2.14 ó 2.15 en los que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).

Los ejemplos de Q también incluyen, pero no se limitan a: restos 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 2.10, 2.11,

2.14 ó 2.15 en los que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.

Los ejemplos de Q también incluyen, pero no se limitan a: restos 2.17, 2.18, 2.19, 2.20 y 2.21 en los que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).

- 5 Los ejemplos de Q también incluyen, pero no se limitan a: restos 2.17, 2.18, 2.19, 2.20 y 2.21 en los que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.

Los ejemplos de Q incluyen, pero no se limitan a: restos 2.12, 2.13, o 2.16 en los que cada  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).

- 10 Los ejemplos de Q también incluyen, pero no se limitan a: restos 2.12, 2.13, o 2.16 en los que cada  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^7$  es H.

Los ejemplos de Q incluyen, pero no se limitan a: resto 2.22 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).

- 15 Los ejemplos de Q también incluyen, pero no se limitan a: resto 2.22 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^7$  es H.

Por lo tanto, en un ejemplo de Q, Q es el resto 2.1 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).

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

- 20 En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.1 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.

En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.2 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).

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

- 25 En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.2 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.

En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.3 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).

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

- 30 En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.3 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.

En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.4 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).

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

- 35 En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.4 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.

En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.5 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).

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

- 40 En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.5 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H. En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.6 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).

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

- 45 En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.7 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).

## ES 2 372 976 T3

- En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.7 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.
- En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.7 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.
- 5 En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.8 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).
- En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.8 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.
- En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.8 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.
- 10 En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.9 ó 2.10 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).
- En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.9 ó 2.10 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.
- En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.9 ó 2.10 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.
- 15 En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.11 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).
- En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.11 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.
- En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.11 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.
- 20 En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.12 ó 2.13 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).
- En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.12 ó 2.13 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.
- En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.12 ó 2.13 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^7$  es H.
- 25 En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.14 ó 2.15 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).
- En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.14 ó 2.15 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.
- En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.14 ó 2.15 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.
- En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.16 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^7$  es H.
- 30 En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.17 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).
- En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.17 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.
- En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.17 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.
- 35 En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.18 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).
- En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.18 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.
- En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.18 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.
- 40 En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.19 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).
- En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.19 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.
- En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.19 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.

En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.20 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).

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

5 En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.20 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.

En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.21 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).

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

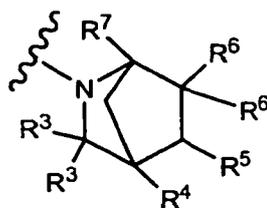
10 En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.21 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.

En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.22 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , tal como, por ejemplo metilo).

En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.22 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.

15 En otro ejemplo de Q, Q es el resto 2.22 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^7$  es H.

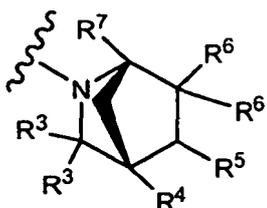
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.3 es:



(2.3A)

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

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.3 es:

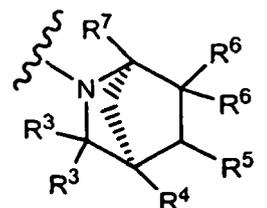


(2.3B)

20

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

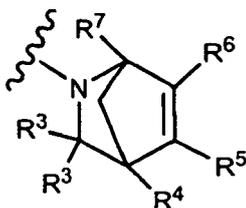
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.3 es:



(2.3C)

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

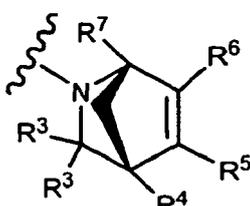
Un ejemplo del sustituyente Q 2.4 es:



(2.4A)

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

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.4 es:

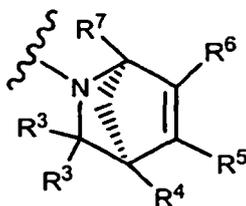


(2.4B)

5

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

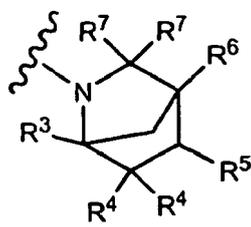
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.4 es:



(2.4C)

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

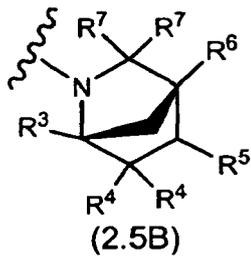
10 Un ejemplo del sustituyente Q 2.5 es:



(2.5A)

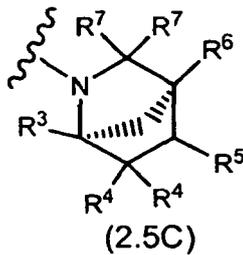
(es decir, cada  $R^{24}$  es H y w es 1).

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.5 es:



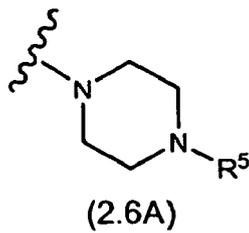
(es decir, cada  $R^{24}$  es H y w es 1).

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.5 es:

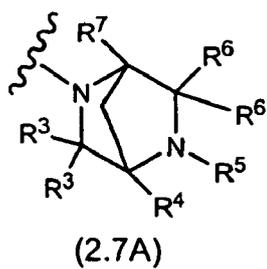


5 (es decir, cada  $R^{24}$  es H y w es 1).

Un ejemplo del sustituyente Q 2.6 es:

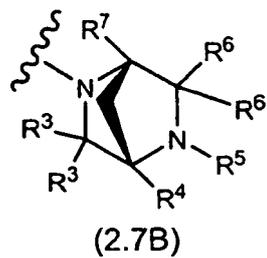


Un ejemplo del sustituyente Q 2.7 es:



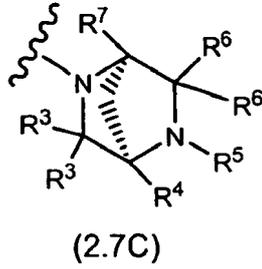
10 (es decir, cada  $R^{24}$  es H y w es 1).

Un ejemplo del sustituyente Q 2.7 es:



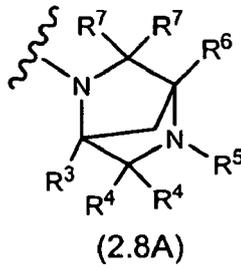
(es decir, cada  $R^{24}$  es H y w es 1).

Un ejemplo del sustituyente Q 2.7 es:



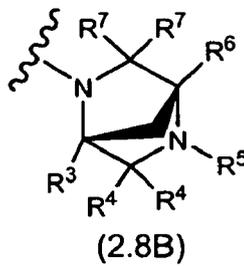
(es decir, cada  $R^{24}$  es H y w es 1).

5 Un ejemplo del sustituyente Q 2.8 es:



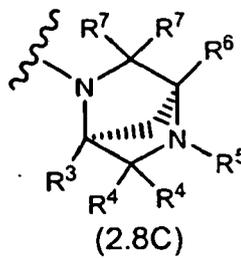
(es decir, cada  $R^{24}$  es H y w es 1).

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.8 es:



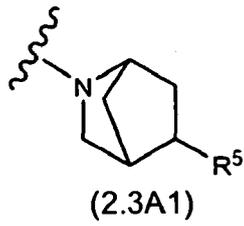
10 (es decir, cada  $R^{24}$  es H y w es 1).

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.8 es:

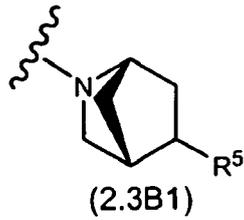


(es decir, cada  $R^{24}$  es H y w es 1).

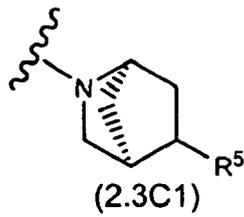
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.3 es:



Otro ejemplo del sustituyente Q 2.3 es:

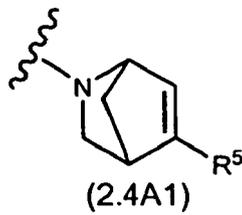


Otro ejemplo del sustituyente Q 2.3 es:

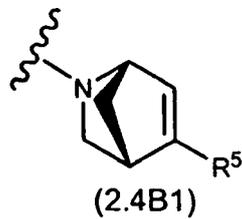


5

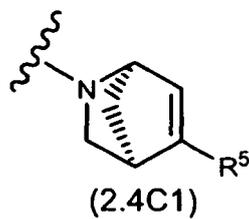
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.4 es:



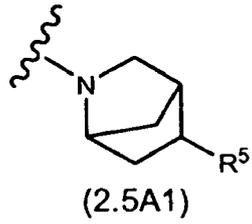
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.4 es:



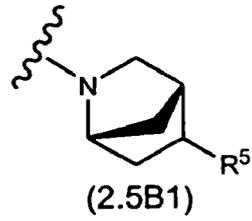
10 Otro ejemplo del sustituyente Q 2.4 es:



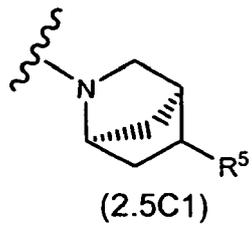
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.5 es:



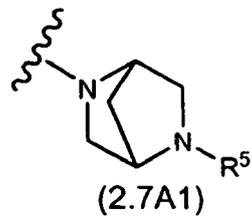
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.5 es:



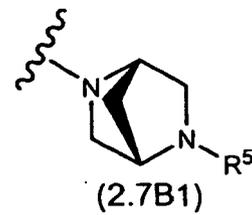
5 Otro ejemplo del sustituyente Q 2.5 es:



Otro ejemplo del sustituyente Q 2.7 es:

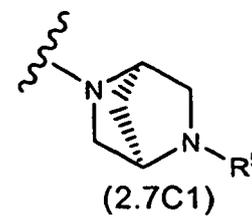


Otro ejemplo del sustituyente Q 2.7 es:

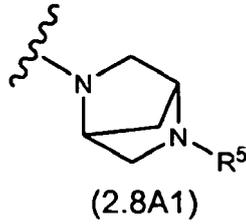


10

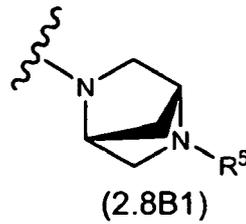
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.7 es:



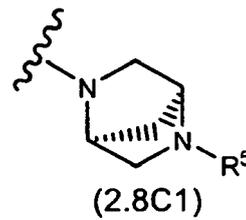
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.8 es:



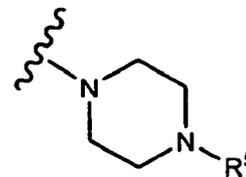
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.8 es:



5 Otro ejemplo del sustituyente Q 2.8 es:

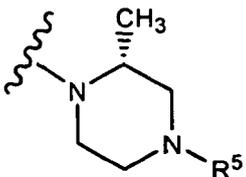


Otro ejemplo del sustituyente Q es el anillo de piperazina:



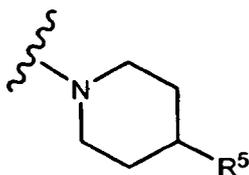
10 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupos  $R^3$ , con la condición de que dicho uno o dos sustituyentes no sean H. En una realización dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en grupos alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , por ejemplo, metilo). En otra realización hay un sustituyente en dicho anillo de piperazina. En otra realización hay un sustituyente en dicho anillo de piperazina y dicho sustituyente es metilo.

Otro ejemplo del sustituyente Q es el anillo de piperazina:



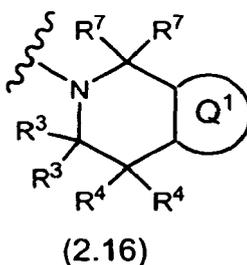
15

Otro ejemplo del sustituyente Q es el anillo de piperidina:



- 5 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupos  $R^3$ , con la condición de que dicho uno o dos sustituyentes no sean H. En una realización dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en grupos alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , por ejemplo, metilo). En otra realización hay un sustituyente en dicho anillo de piperidina. En otra realización hay un sustituyente en dicho anillo de piperidina y dicho sustituyente es metilo.

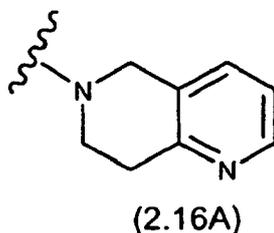
En un ejemplo del sustituyente Q 2.16



$Q^1$  es heteroarilo.

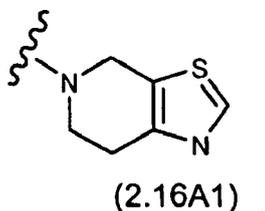
- 10 En otro ejemplo del sustituyente Q 2.16  $Q^1$  es arilo.

Por lo tanto, un ejemplo del sustituyente Q 2.16 es 2.16A:



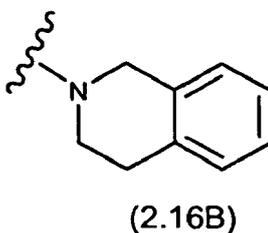
(es decir,  $Q^1$  es piridilo, y cada  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^7$  es H).

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



- 15

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.16 es 2.16B:



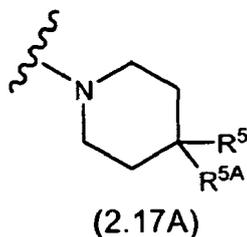
(es decir,  $Q^1$  es fenilo, y cada  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^7$  es H).

5 Cuando el sustituyente Q comprende dos anillos de  $Q^1$ , cada anillo de  $Q^1$  se selecciona independientemente. Generalmente, los anillos de cicloalquilo de  $Q^1$  y los anillos sustituidos de cicloalquilo de  $Q^1$  comprenden de 5 a 7 carbonos de anillo. En general, los anillos de  $Q^1$  de heterocicloalquilo y los anillos de  $Q^1$  de heterocicloalquilo sustituido comprenden de 5 a 7 carbonos de anillo y comprenden de 1 a 3 (generalmente 1 ó 2, o generalmente 1) heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en: O, N y S. En general, los anillos de  $Q^1$  de heteroarilo y los anillos de  $Q^1$  de heteroarilo sustituido comprenden de 5 a 7 carbonos de anillo y comprenden de 1 a 3 (generalmente 1 ó 2, o generalmente 1) heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en: O, N y S. Los ejemplos de los anillos de  $Q^1$  incluyen, pero no se limitan a: piperidinilo, piperazinilo, piranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los ejemplos de los anillos de  $Q^1$  también incluyen, pero no se limitan a: piperidinilo sustituido, piperazinilo sustituido, piranilo sustituido, pirrolidinilo sustituido, morfolinilo sustituido, tiomorfolinilo sustituido, piridilo sustituido, pirimidinilo sustituido, pirrolilo sustituido, pirazolilo sustituido, furanilo sustituido, tienilo sustituido, tiazolilo sustituido, imidazolilo sustituido, ciclopentilo sustituido, ciclohexilo sustituido y cicloheptilo sustituido en los que dichos anillos de  $Q^1$  sustituidos están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de los restos  $R^{10}$ .

20 Generalmente, los anillos de cicloalquilo de  $Q^2$  y los anillos de cicloalquilo sustituido de  $Q^2$  comprenden de 5 a 7 carbonos de anillo. En general, los anillos de  $Q^2$  de heterocicloalquilo y los anillos de  $Q^1$  de heterocicloalquilo sustituido comprenden de 5 a 7 carbonos de anillo y comprenden de 1 a 3 (generalmente 1 ó 2, o generalmente 1) heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en: O, N y S.

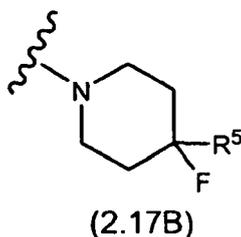
Los ejemplos los anillos de  $Q^2$  incluyen, pero no se limitan a: piperidinilo, piperazinilo, piranilo, pirrolidinilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los ejemplos de los anillos de  $Q^2$  también incluyen, pero no se limitan a: piperidinilo sustituido, piperazinilo sustituido, piranilo sustituido, pirrolidinilo sustituido, morfolinilo sustituido, tiomorfolinilo sustituido, ciclopentilo sustituido, ciclohexilo sustituido y cicloheptilo sustituido en los que dichos anillos de  $Q^1$  sustituidos están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de los restos  $R^{10}$ .

En un ejemplo del sustituyente Q 2.17 es:



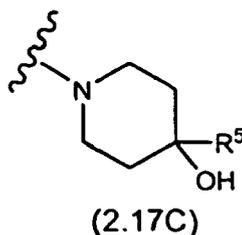
en el que  $R^{5A}$  es halógeno.

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.17 es:

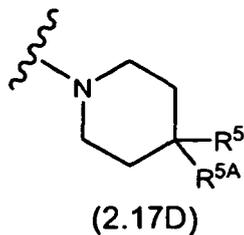


30

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.17 es:

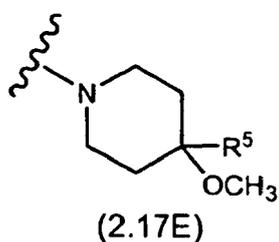


Otro ejemplo del sustituyente Q 2.17 es:

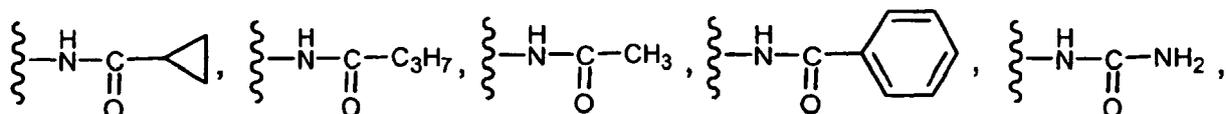
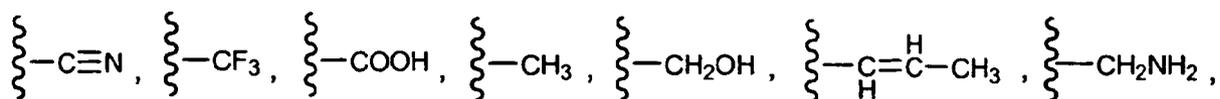
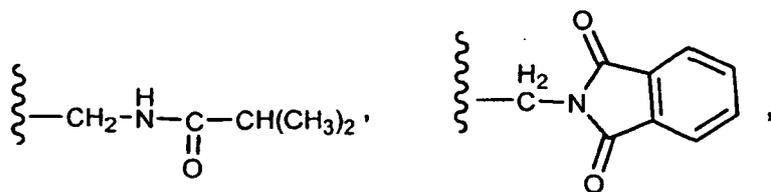
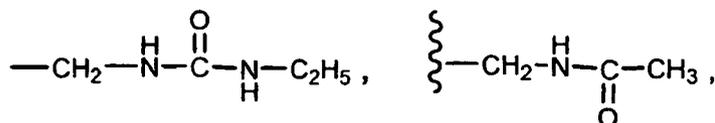
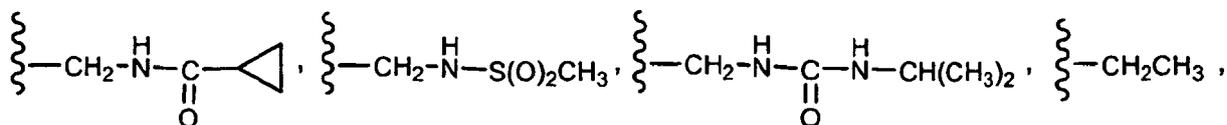


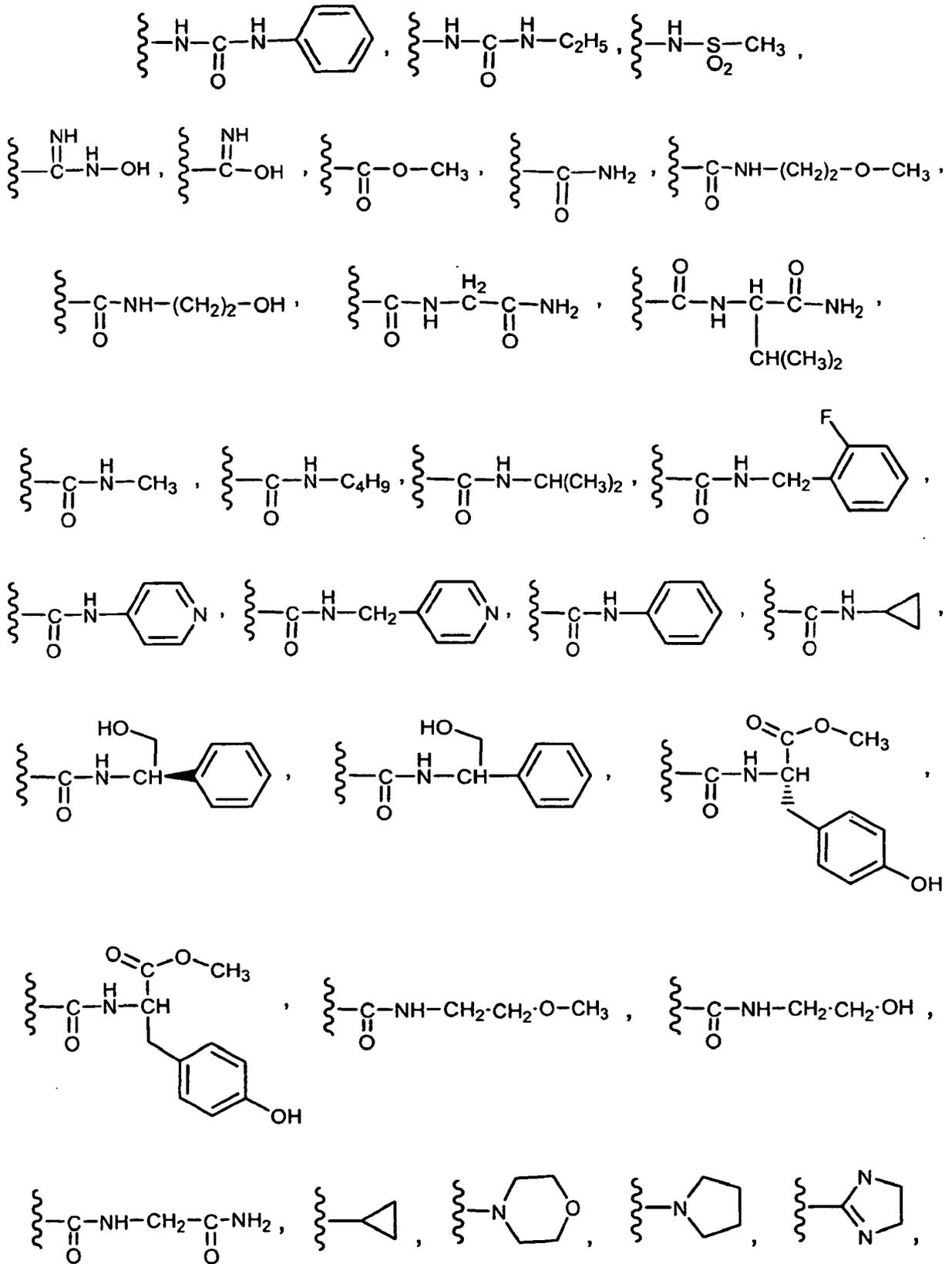
en el que R<sup>5A</sup> es alcoxilo, es decir, -O-alquilo(C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>), tal como, por ejemplo, -O-alquilo(C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>), o -O-alquilo(C<sub>1</sub> a C<sub>2</sub>).

5 Otro ejemplo del sustituyente Q 2.17 es:

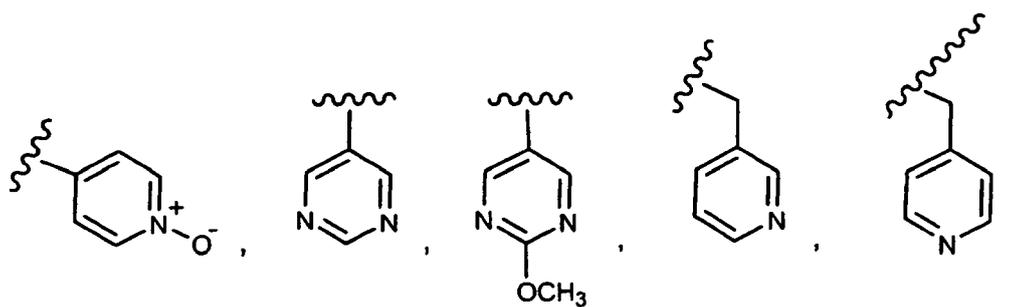
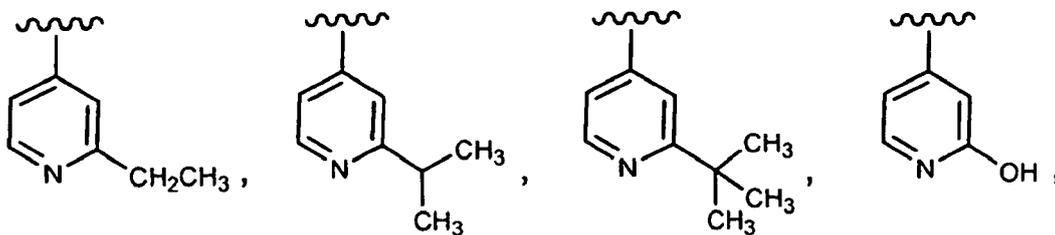
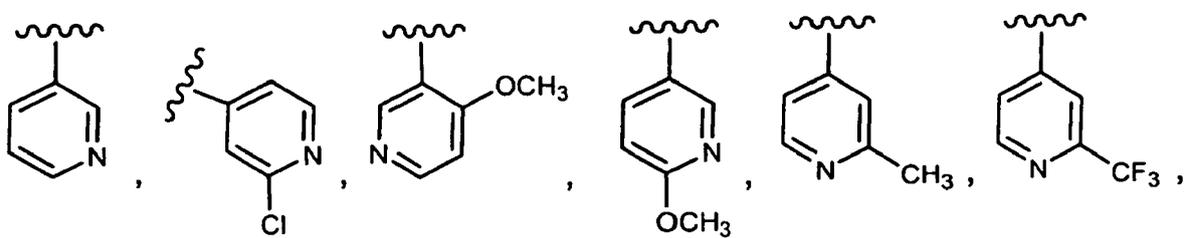
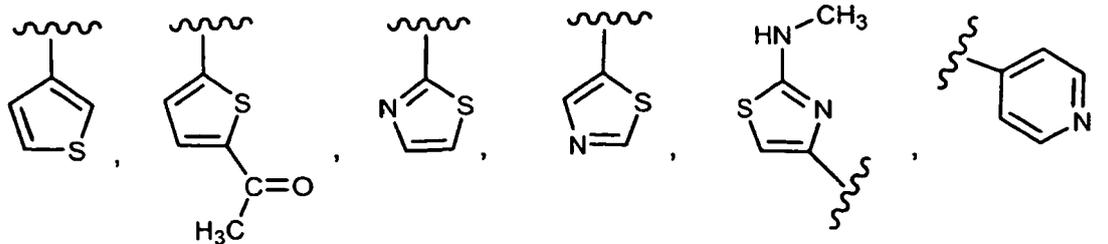
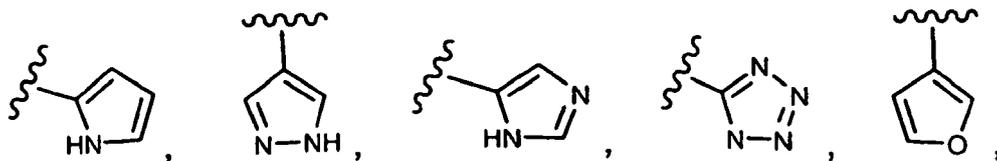


Los ejemplos de R<sup>1</sup> para los compuestos de esta invención (por ejemplo, compuestos de fórmulas 1.0, 1.0A1, 1.0B1, 1.0C1, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 y 1.3A) incluyen, pero no se limitan a:

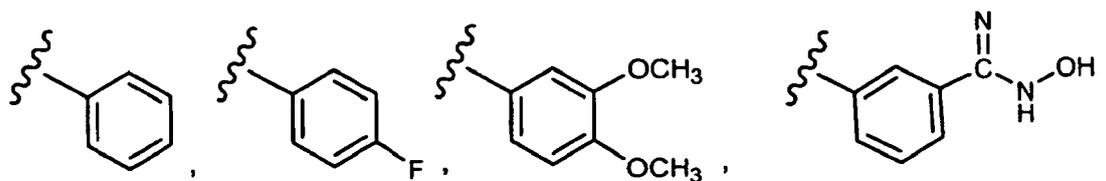


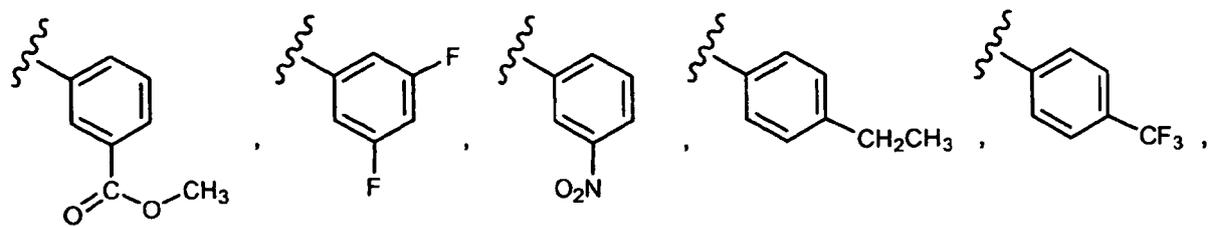
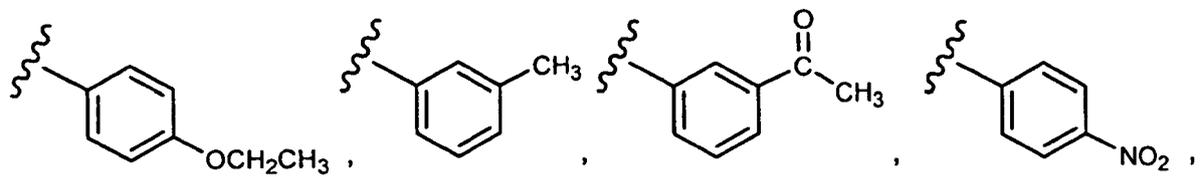
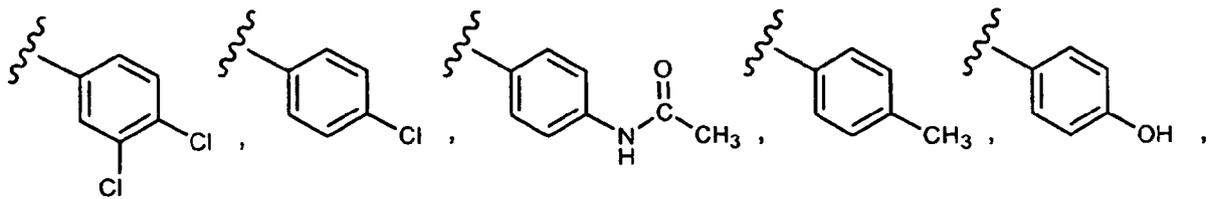
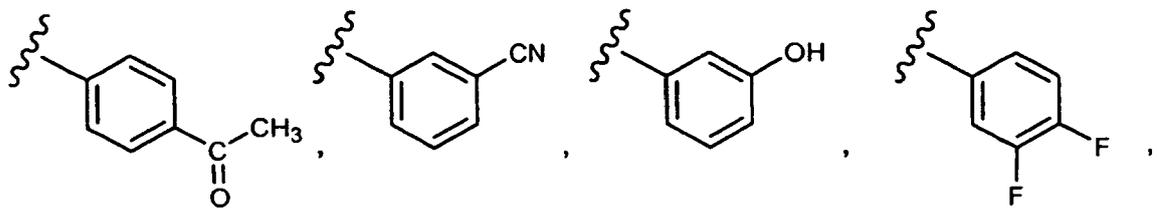
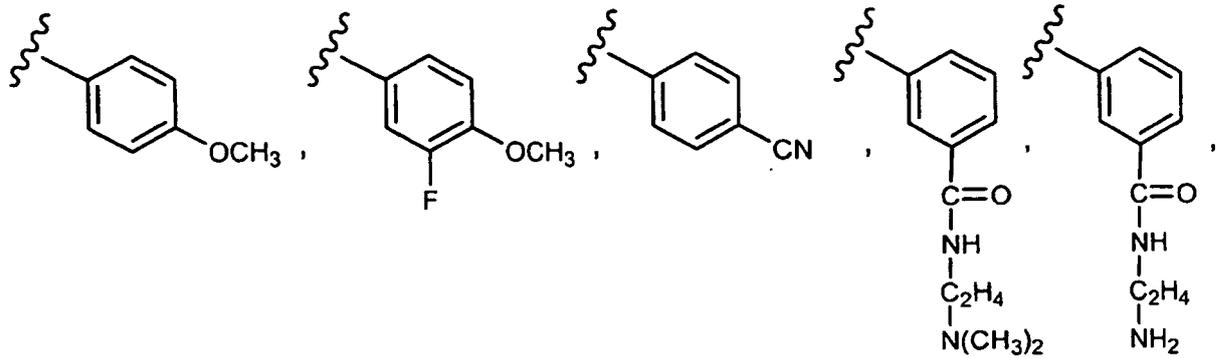


5

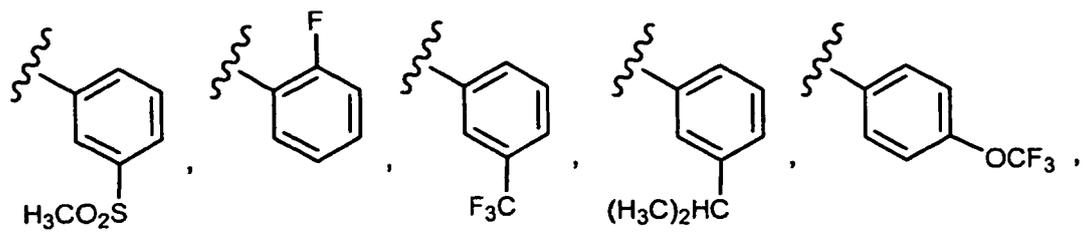


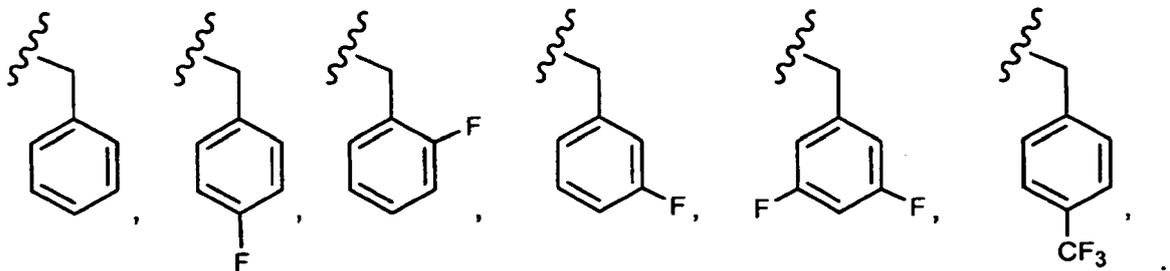
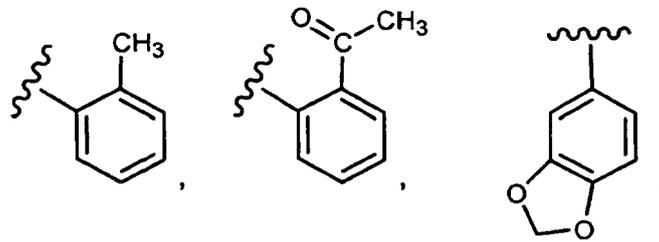
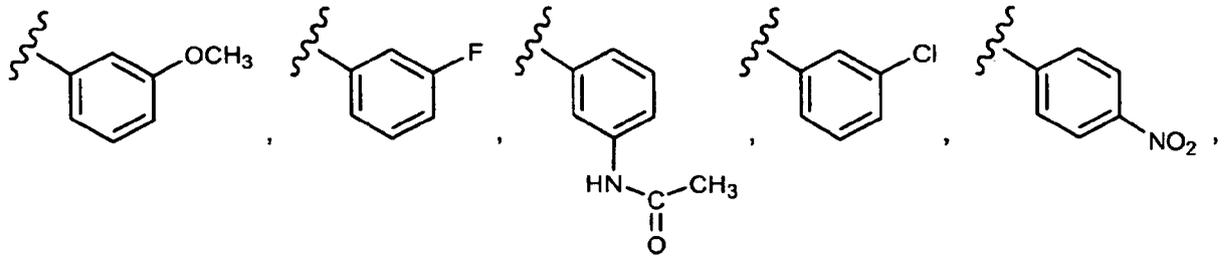
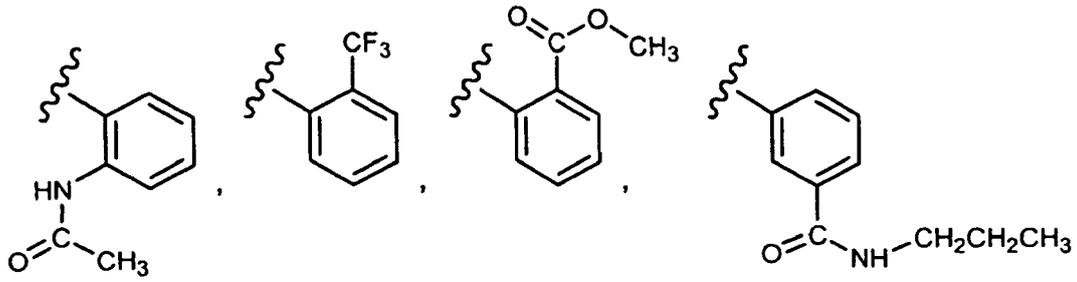
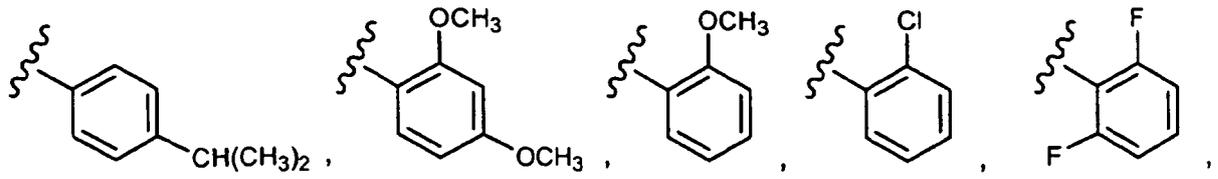
5

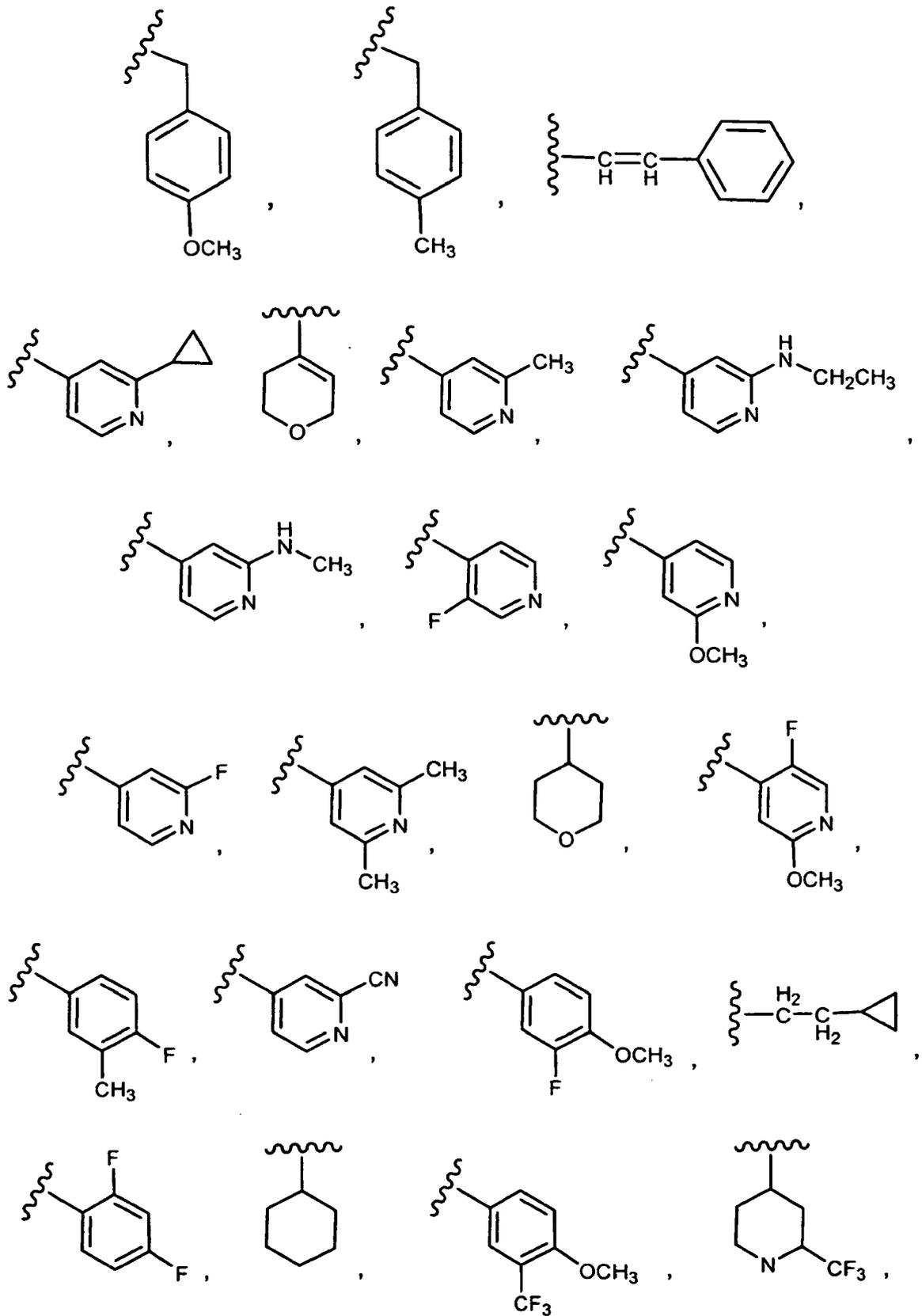


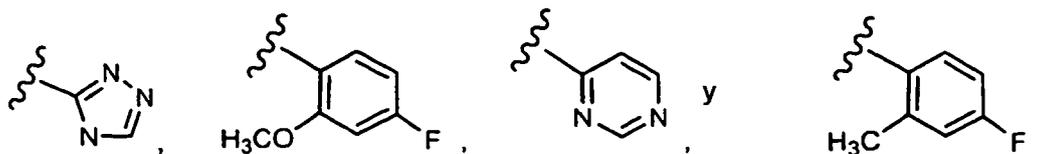


5



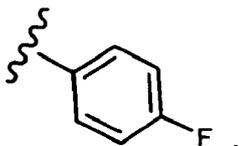




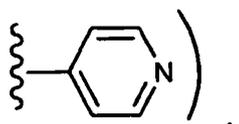


R<sup>1</sup>, en una realización de esta invención, es arilo (por ejemplo, fenilo).

R<sup>1</sup>, en una realización de esta invención es arilo sustituido, tal como,

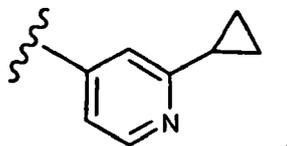


- 5 R<sup>1</sup>, en otra realización de esta invención, es heteroarilo (por ejemplo, en una realización R<sup>1</sup> es piridil-N-óxido, y en otra realización R<sup>1</sup> es piridilo, tal como

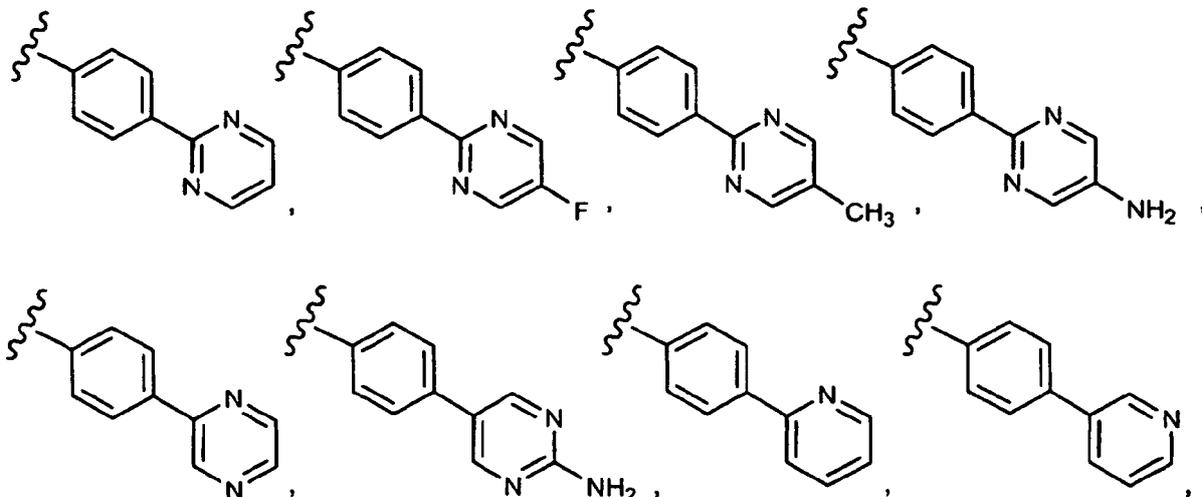


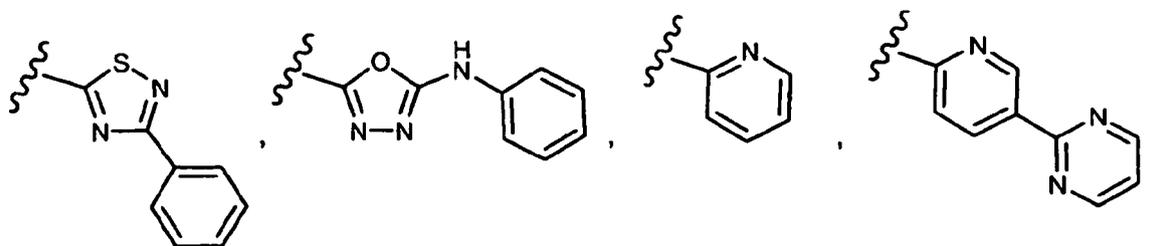
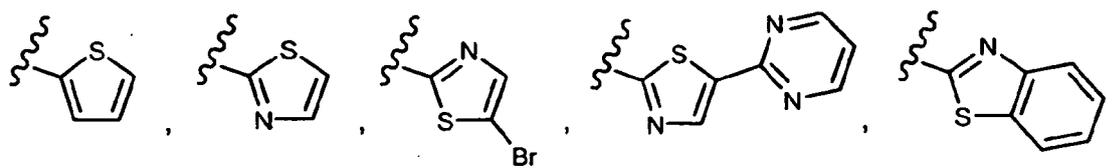
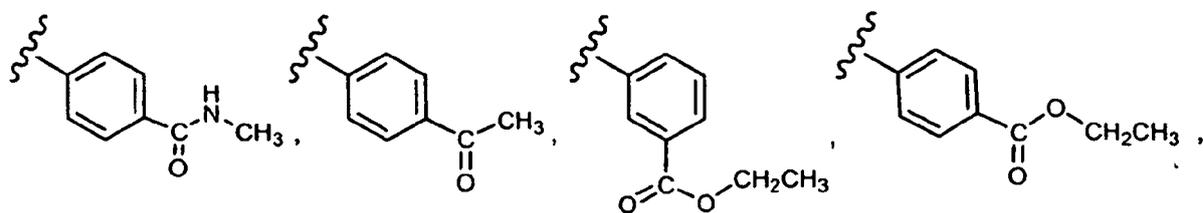
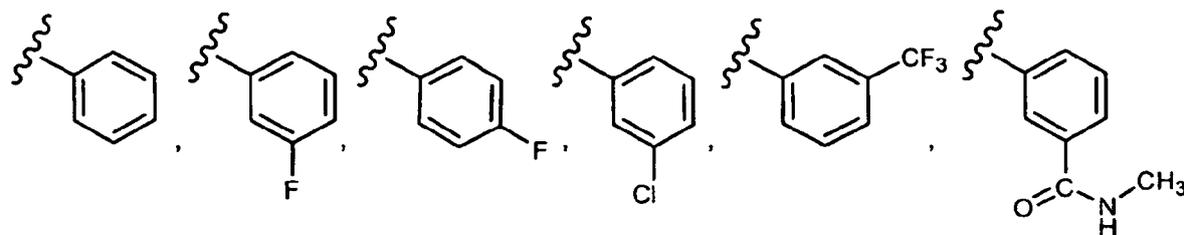
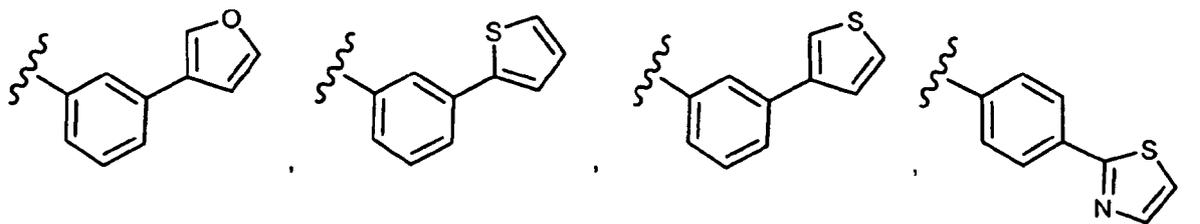
R<sup>1</sup>, en una realización de esta invención, es heteroarilo sustituido (por ejemplo, piridilo sustituido).

- 10 R<sup>1</sup>, en una realización de esta invención, es heteroarilo sustituido (por ejemplo, piridilo sustituido), tal como, por ejemplo:

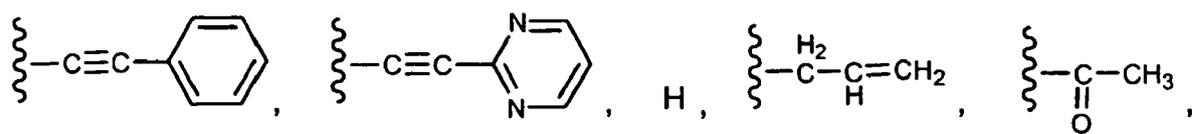
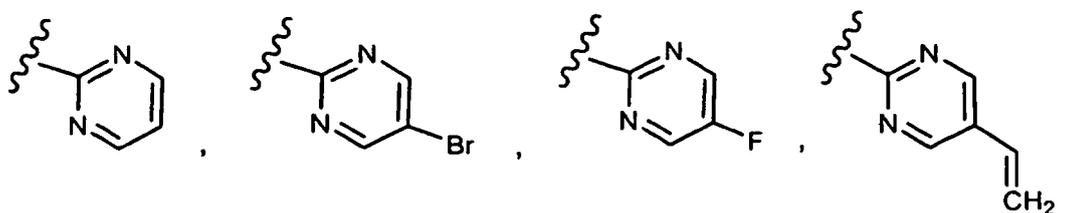


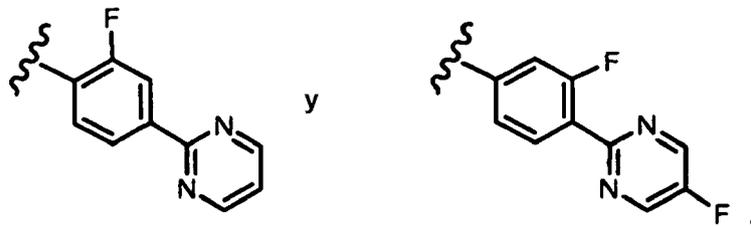
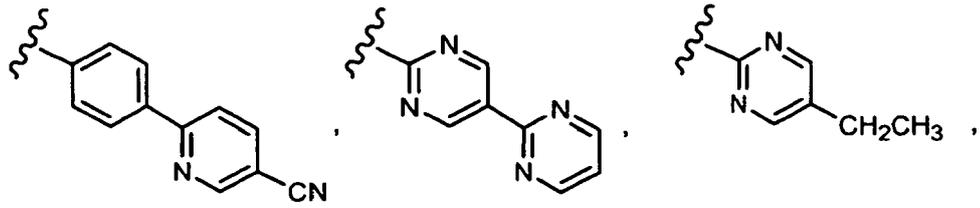
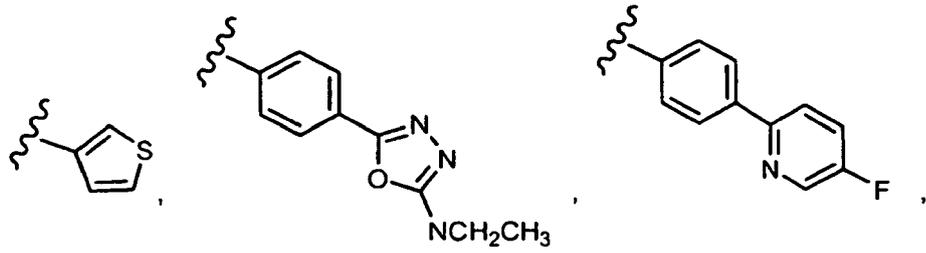
Ejemplos de R<sup>5</sup> para los compuestos de esta invención (por ejemplo, compuestos de fórmulas 1.0, 1.0A1, 1.0B1, 1.0C1, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 y 1.3A) incluyen pero no se limitan a:



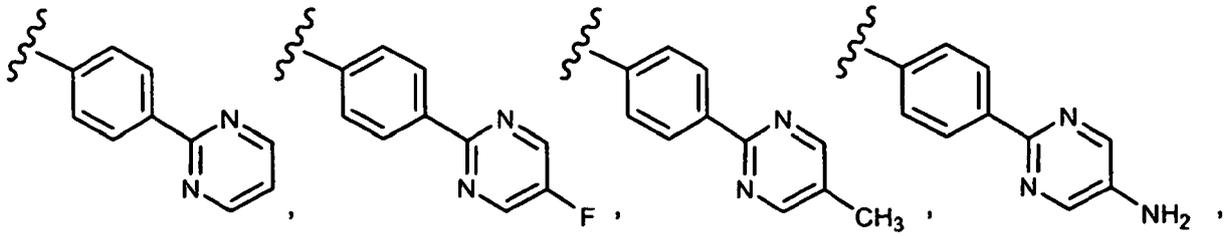


5

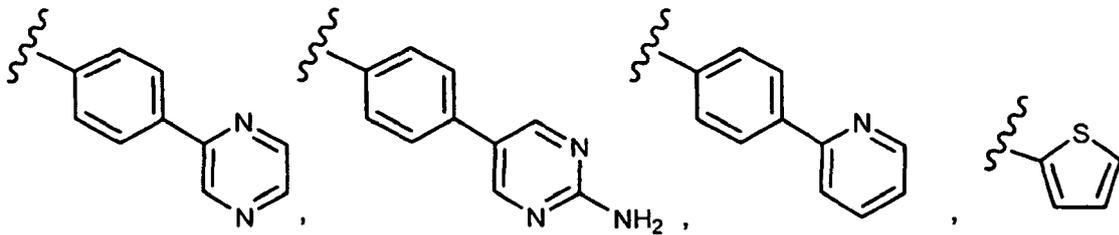




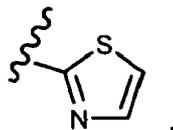
En otra realización de esta invención, R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en :



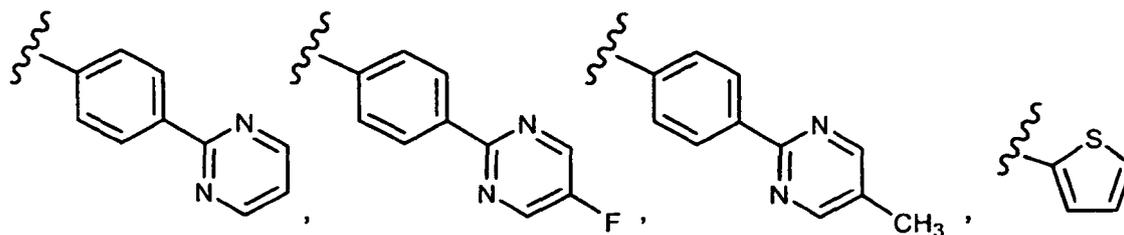
5



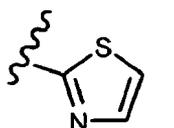
y



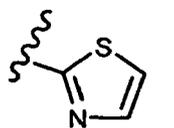
En otra realización de esta invención, R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



y

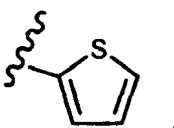


En otra realización de esta invención, R<sup>5</sup> es:

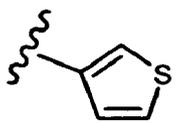


5

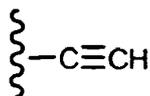
En otra realización de esta invención, R<sup>5</sup> es:



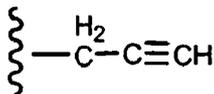
En otra realización de esta invención, R<sup>5</sup> es:



- 10 R<sup>2</sup>, en una realización de esta invención, es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>11</sup>, en el que R<sup>11</sup> es -OR<sup>10</sup>,  
R<sup>2</sup>, en otra realización de esta invención, es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>11</sup>, en el que R<sup>11</sup> es -OR<sup>10</sup>, y R<sup>10</sup> es H o alquilo.  
R<sup>2</sup>, en otra realización de esta invención, es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>11</sup>, en el que R<sup>11</sup> es -OR<sup>10</sup>, y R<sup>10</sup> alquilo (por ejemplo, metilo).  
R<sup>2</sup>, en otra realización de esta invención, es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>11</sup>, en el que m es 1 y R<sup>11</sup> es -OR<sup>10</sup>,  
R<sup>2</sup>, en otra realización de esta invención, es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>11</sup>, en el que m es 1, R<sup>11</sup> es -OR<sup>10</sup>, y R<sup>10</sup> es H o alquilo.
- 15 R<sup>2</sup>, en otra realización de esta invención, es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>11</sup>, en el que m es 1, R<sup>11</sup> es -OR<sup>10</sup>, y R<sup>10</sup> alquilo.  
R<sup>2</sup>, en otra realización de esta invención, es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>11</sup>, en el que m es 1, R<sup>11</sup> es -OR<sup>10</sup>, y R<sup>10</sup> metilo (es decir, R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>).  
R<sup>2</sup>, en otra realización de esta invención, es -OR<sup>23</sup> en el que R<sup>23</sup> es alquilo, y dicho alquilo es metilo (es decir, R<sup>2</sup> es -OCH<sub>3</sub>).
- 20 R<sup>2</sup>, en otra realización de esta invención, es alquililo. Un ejemplo de un grupo alquililo es etinilo:



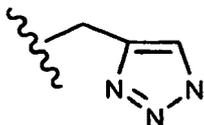
Otro ejemplo de un grupo alquinilo es propinilo:



$R^2$ , en otra realización de esta invención, es alquenilo. Un ejemplo de un grupo alquenilo es  $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ,

- 5 Preferentemente  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en: etinilo,  $-\text{OCH}_3$ , y  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,

Los ejemplos adicionales del grupo  $R^2$   $-(\text{CH}_2)_mR^{11}$  incluyen, pero no se limitan a  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$  y  $-\text{CH}_2$ -triazolilo, tal como,



- 10 Los ejemplos adicionales de  $R^2$  incluyen, pero no se limitan a, H,  $-\text{CH}_2$ -morfolinilo,  $-\text{SCH}_3$ ,  $-\text{OC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{NOCH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{NOH}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{NNHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ -ciclopropilo,  $-\text{CH}_2\text{-O-CHF}_2$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ , y  $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ ,

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

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

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

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

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

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

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

- 20  $R^7$ , en una realización de esta invención, se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo.

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

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

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

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

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

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

$Y^1$ ,  $Y^2$  e  $Y^3$ , en una realización de esta invención, son carbono.

- 30 Una realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q es 2.16, y cada  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.

- 35 Una realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q es 2.16A, y cada  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.

Una realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q es 2.16B, y cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.

- 5 Una realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q es 2.16, y cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> es H.

- 10 Una realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente G1 es 2.16A, y cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> es H.

Una realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q es 2.16B, y cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> es H.

- 15 Los compuestos de esta invención inhiben la actividad de ERK1 y ERK2. Por lo tanto, también se da a conocer un procedimiento de inhibición de ERK en mamíferos, especialmente seres humanos, mediante la administración de una cantidad eficaz (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz) de uno o más (por ejemplo, uno) compuestos de esta invención. La administración de los compuestos de esta invención a pacientes, para inhibir ERK1 y/o ERK2, es útil en el tratamiento del cáncer.

- 20 En cualquiera de los usos para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer descrito en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, los medicamentos pueden estar opcionalmente en una forma para la administración con una cantidad eficaz de uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1) agentes quimioterápicos. Los agentes quimioterápicos pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente con los compuestos de esta invención.

- 25 Los usos para la fabricación de medicamentos para tratar el cáncer descritos en el presente documento incluyen usos en los que se usa (es decir, los usos para la fabricación de medicamentos para tratar el cáncer de esta invención incluyen terapias de combinación) una combinación de fármacos (es decir, compuestos, o principios farmacéuticamente activos, o composiciones farmacéuticas). Los expertos en la técnica apreciarán que los fármacos se administran generalmente de forma individual como una composición farmacéutica. El uso de una composición farmacéutica que comprende más de un fármaco está dentro del alcance de esta invención.

- 30 En cualquiera de los usos para la fabricación de medicamentos para tratar el cáncer descritos en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, los medicamentos pueden estar opcionalmente en una forma para la administración con una cantidad eficaz de radioterapia. Para la radioterapia, se prefiere la radiación  $\gamma$ .

- 35 Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse mediante los usos de esta invención incluyen, pero no se limitan a: (A) cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma de pulmón y cáncer de pulmón de células no pequeñas), (B) cánceres pancreáticos (por ejemplo, carcinoma pancreático tal como, por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), (C) cánceres de colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales, tales como, por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), (D) leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (AML), CML, y CMML), (E) cáncer de tiroides, (F) síndrome mielodisplásico (MDS), (G) carcinoma de vejiga, (H) carcinoma epidérmico, (I) melanoma, (J) cáncer de mama, (K) cáncer de próstata, (L) cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer de células escamosas de la cabeza y el cuello), (M) cáncer de ovario, (N) cánceres cerebrales (por ejemplo, gliomas, tales como glioblastoma multiforme), (O) cánceres de origen mesenquimatoso (por ejemplo, fibrosarcomas y rhabdomyosarcomas), (P) sarcomas, (Q) tetracarcinomas, (R) neuroblastomas, (S) carcinomas de riñón, (T) hepatomas, (U) linfoma de no Hodgkin, (V) mieloma múltiple, y (W) carcinoma anaplásico de tiroides.

- 45 Los agentes quimioterápicos (agente antineoplásico) incluyen pero no se limitan a: agentes que afectan a los microtúbulos, agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales y sus derivados, hormonas y esteroides (incluyendo análogos sintéticos), y productos sintéticos.

- 50 Los ejemplos de agentes alquilantes (incluyendo mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos) incluyen: mostaza de uracilo, clormetina, ciclofosfamida (Cytoxan®), ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilen-melamina, trietilentiofosforamina, busulfano, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, y temozolomida.

Ejemplos de antimetabolitos (incluyendo antagonistas del ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina desaminasa) incluyen: metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabina fosfato, pentostatina, y gemcitabina.

- 55 Ejemplos de productos naturales y sus derivados (incluyendo alcaloides de la vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfocinas y epipodofilotoxinas) incluyen: vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, paclitaxel (paclitaxel es un agente que afecta a los

microtúbulos y está disponible en el mercado como Taxol®), derivados de paclitaxel (por ejemplo, taxotere), mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN- $\alpha$ ), etopósido, y tenipósido.

5 Los ejemplos de hormonas y esteroides (incluyendo análogos sintéticos) incluyen: 17 $\alpha$ -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona,

Propionato de Dromostanolone, testolactona, acetato de megestrol, tamoxifeno, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clortrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, y Zoladex.

10 Los ejemplos de productos sintéticos (incluyendo complejos inorgánicos tales como complejos de coordinación de platino): cisplatino, carboplatino, hidroxiaurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, y hexametilmelamina.

Los ejemplos de otros agentes quimioterápicos incluyen: Navelbine, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabina, Reloxafine, y Droloxafine.

15 Un agente que afecta a los microtúbulos (por ejemplo, paclitaxel, un derivado de paclitaxel o un compuesto similar a paclitaxel), tal como se usa en el presente documento, es un compuesto que interfiere con la mitosis celular, es decir, que tiene un efecto antimitótico, afectando a la formación y/o a la acción de los microtúbulos. Tales agentes pueden ser, por ejemplo, agentes de estabilización de microtúbulos o agentes que perturban la formación de microtúbulos.

20 Los agentes que afectan a los microtúbulos, útiles en los usos de esta invención, se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a: aloclolchicina (NSC 406042), halichondrina B (NSC 609395), colchicina (NSC 757), derivados de colchicina (por ejemplo, NSC 33410), dolastatina 10 (NSC 376128), maytansina (NSC 153858), rizoxina (NSC 332598), paclitaxel (Taxol®, NSC 125973), derivados de paclitaxel (por ejemplo, Taxotere, NSC 608832), tiocolchicina (NSC 361792), tritilcisteína (NSC 83265), sulfato de vinblastina (NSC 49842), sulfato de vincristina (NSC 67574), epotilona A, epotilona, discodermolida (véase Service, (1996) Science, 274:2009), estramustina, nocodazol, MAP4, y similares. Los ejemplos de tales agentes se describen en, por ejemplo, Bulinski (1997) J. Cell Sci. 110:3055-3064, Panda (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:10560-10564, Muhlradt (1997) Cancer Res. 57:3344-3346, Nicolaou (1997) Nature 387: 268-272, Vasquez (1997) Mol. Biol. Cell. 8:973-985, y Panda (1996) J. Biol. Chem. 271:29807-29812.

30 Los agentes quimioterápicos con actividad similar a paclitaxel incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y derivados y análogos de paclitaxel (compuestos similares a paclitaxel). paclitaxel y sus derivados (por ejemplo, Taxol y Taxotere) se encuentran comercialmente disponibles. Además, los procedimientos de fabricación de paclitaxel y derivados y análogos de paclitaxel son bien conocidos por los expertos en la técnica (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses números: 5.569.729; 5.565.478; 5.530.020; 5.527.924; 5.508.447; 5.489.589; 5.488.116; 5.484.809; 5.478.854; 5.478.736; 5.475.120; 5.468.769; 5.461.169; 5.440.057; 5.422.364; 5.411.984; 5.405.972; y 5.296.506).

35 Más específicamente, el término "paclitaxel", tal como se usa en el presente documento, se refiere al fármaco comercialmente disponible como Taxol® (número NSC: 125973). Taxol® inhibe la replicación de células eucariotas potenciando la polimerización de los restos de tubulina en haces de microtúbulos estabilizados que no pueden reorganizarse en las estructuras apropiadas para la mitosis. De los muchos fármacos quimioterápicos disponibles, paclitaxel ha generado interés debido a su eficacia en ensayos clínicos contra tumores resistentes a fármacos, incluyendo tumores de ovario y de glándula mamaria (Hawkins (1992) Oncology, 6: 17-23, Horwitz (1992) Trends Pharmacol. Sci. 13: 134-146, Rowinsky (1990) J. Natl. Canc. Inst. 82: 1247-1259).

40 Pueden evaluarse agentes que afectan a los microtúbulos adicionales usando uno de muchos ensayos de este tipo conocidos en la técnica, por ejemplo, un ensayo semiautomatizado que mide la actividad de polimerización de tubulina de los análogos de paclitaxel junto con un ensayo celular para medir el potencial de estos compuestos para bloquear las células en la mitosis (véase Lopes (1997) Cancer Chemother. Pharmacol. 41:37-47).

45 Generalmente, la actividad de un compuesto de prueba se determina poniendo en contacto una célula con ese compuesto y determinando si se perturba o no el ciclo celular, en particular, a través de la inhibición de un acontecimiento mitótico. Tal inhibición puede mediarse por la perturbación del aparato mitótico, por ejemplo, la perturbación de la formación del huso normal. Las células en las que se interrumpe la mitosis pueden caracterizarse por una morfología alterada (por ejemplo, compactación de microtúbulos, aumento en el número de cromosomas, etc.).

50 Los compuestos con posible actividad de polimerización de tubulina pueden seleccionarse *in vitro*. Por ejemplo, los compuestos se seleccionan frente a células WR21 cultivadas (derivadas de ratones de la línea 69-2 wap-ras) para la inhibición de la proliferación y/o para una morfología celular alterada, en particular para la compactación de los microtúbulos. La selección *in vivo* de compuestos de prueba positivos puede realizarse después usando ratones atímicos que portan las células tumorales WR21. Protocolos detallados para este procedimiento de selección se

describen por Porter (1995) Lab. Anim. Sci., 45(2):145-150.

Otros procedimientos de selección de compuestos por su actividad deseada se conocen bien por los expertos en la técnica. Normalmente tales ensayos implican ensayos para la inhibición del ensamblaje y/o desensamblaje de microtúbulos. Se describen ensayos para el ensamblaje de microtúbulos, por ejemplo, por Gaskin y col. (1974) J. Molec. Biol., 89: 737-758. La patente estadounidense número 5.569.720 también proporciona ensayos *in vitro* e *in vivo* para compuestos con actividad similar a paclitaxel.

Por lo tanto, en los usos de esta invención en los que se usa al menos un agente quimioterápico, los ejemplos de dichos agentes quimioterápicos incluyen los seleccionados del grupo que consiste en: agentes que afectan a los microtúbulos, agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales y sus derivados, hormonas y esteroides (incluyendo análogos sintéticos), y productos sintéticos.

En los usos de esta invención en los que se usa al menos un agente quimioterápico, los ejemplos de dichos agentes quimioterápicos también incluyen: (1) taxanos, (2) compuestos de coordinación de platino, (3) inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF) que son anticuerpos, (4) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas, (5) inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que son anticuerpos, (6) inhibidores de quinasa del VEGF que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas de receptores de estrógenos o moduladores de receptores de estrógenos selectivos (SERM), (8) derivados nucleósidos antitumorales, (9) epotilonas, (10) inhibidores de topoisomerasa, (11) alcaloides de la vinca, (12) anticuerpos que son inhibidores de integrinas  $\alpha V\beta 3$ , (13) antagonistas de folato, (14) inhibidores de ribonucleótido reductasa, (15) antraciclinas, (16) sustancias biológicas; (17) inhibidores de la angiogénesis y/o supresores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) tales como talidomida (o imida relacionada), (18) inhibidores de quinasa de Bcr/abl, (19) inhibidores de MEK1 y/o MEK2 que son moléculas pequeñas, (20) inhibidores de IGF-1 y IGF-2 que son moléculas pequeñas, (21) inhibidores de moléculas pequeñas de quinasas de RAF y BRAF, (22) inhibidores de moléculas pequeñas de quinasas dependientes del ciclo celular tales como CDK1, CDK2, CDK4 y CDK6, (23) agentes alquilantes, y (24) inhibidores de la farnesil proteína transferasa (también conocido como inhibidores de FPT o FTI (es decir, inhibidores de la farnesil transferasa)).

En los usos de esta invención en los que se usa que al menos un agente quimioterápico, los ejemplos de tales agentes quimioterápicos incluyen:

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

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

(3) inhibidores de EGF que son anticuerpos, tales como: anticuerpos frente a HER2 (tal como, por ejemplo trastuzumab (Herceptin®), Genentech, Inc.), cetuximab (Erbix, IMC-C225, ImClone Systems), EMD 72000 (Merck KGaA), anticuerpo monoclonal anti-EFGR ABX (Abgenix), TheraCIM-h-R3 (Center of Molecular Immunology), anticuerpo monoclonal 425 (Merck KGaA), anticuerpo monoclonal ICR-62 (ICR, Sutton, Inglaterra); Herzyme (Eli Lilly Pharmaceutical Technologies and Ribozyme Pharmaceuticals), PKI 166 (Novartis), EKB 569 (Wyeth-Ayerst), GW 572016 (GlaxoSmithKline), CI 1033 (Pfizer Global Research and Development), conjugado de trastuzumab-maitansinoide (Genentech, Inc.), mitumomab (Imclone Systems and Merck KGaA) y Melvax II (Imclone Systems and Merck KGaA);

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

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

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

(7) antagonistas de receptores de estrógenos o moduladores de receptores de estrógenos selectivos (SERM), tales como tamoxifeno, idoxifeno, raloxifeno, trans-2,3-dihidroraloxifeno, levormeloxifeno, droloxifeno, MDL103,323, y acolbifeno (Schering Corp.);

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

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

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

(11) alcaloides de la vinca, tales como, Navelbine (Anvar y Fabre, Francia), vincristina y vinblastina;

(12) anticuerpos que son inhibidores de integrinas  $\alpha V\beta 3$ , tales como, LM-609 (véase, Clinical Cancer Research, Vol.

6, página 3056-3061, agosto de 2000, cuya descripción que se incorpora en el presente documento por referencia a la misma);

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

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

5 (15) antraciclinas, tales como daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), e idarubicina;

(16) sustancias biológicas, tales como interferón (por ejemplo, Intron-A y Roferon), interferón pegilado (por ejemplo, Peg-Intron y Pegasys), y rituximab (Rituxan, anticuerpo usado para el tratamiento de linfoma de no Hodgkin);

(17) talidomida (o imida relacionada);

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

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

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

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

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

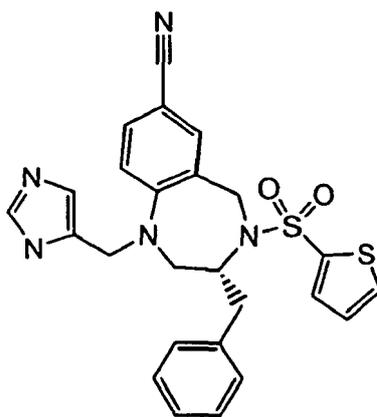
(23) agentes alquilantes, tales como, por ejemplo, Temodar® marca de temozolomida;

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

20 (a) Sarasar® marca de ionifarnib (es decir, 4-[2-[4-(3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]biridin-11-il)-1-piperidinil]-2-oxoetil]-1-piperidincarboxamida, véase por ejemplo, el documento U.S. 5.874.442 expedido el 23 de febrero de 1999, y el documento U.S. 6.632.455 expedido el 4 de octubre de 2003, incorporándose las descripciones de cada uno al presente documento por referencia a los mismos),

25 (b) Zarnestra® marca de tipifarnib (es decir, (R)-6-amino[(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)-quinolinona, véase por ejemplo, el documento WO 97/16443 publicado el 9 de mayo de 1997 y el documento U.S. 5.968.952 expedido el 19 de octubre de 1999, incorporándose las descripciones de cada uno al presente documento por referencia a los mismos), y

(c) Bristol-Myers Squibb 214662:



30 (véase el documento WO97/30992 publicado el 28 de agosto de 1997, el documento U.S. 6.011.029 expedido el 4 de enero de 2000, y el documento U.S. 6.455.523, incorporándose las descripciones de cada uno al presente documento por referencia a los mismos).

35 Los inhibidores de quinasa de Bcr/abl, inhibidores de receptores de EGF, y anticuerpos frente a HER-2 (inhibidores de receptores de EGF que son anticuerpos) descritos anteriormente se conocen también como inhibidores de la transducción de señales. Por lo tanto, agentes quimioterápicos, tal como se usa en el presente documento, incluyen inhibidores de la transducción de señales.

Los inhibidores de la transducción de señales típicos, que son agentes quimioterápicos, incluyen pero no se limitan

a: (i) inhibidores de quinasa de Bcr/abl tales como, por ejemplo, STI 571 (Gleevec), (ii) inhibidor de receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGF) tal como, por ejemplo, inhibidores de quinasa (Iressa, OSI-774) y anticuerpos (Imclone: C225 [Goldstein y col. (1995), Clin Cancer Res. 1:1311-1318], y Abgenix: ABX-EGF) y (iii) inhibidores de receptores de HER-2/neu tales como, por ejemplo, Herceptin® (trastuzumab).

5 Los procedimientos para la administración segura y eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterápicos se conocen por los expertos en la técnica. Además, su administración se describe en la bibliografía convencional. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterápicos se describe en el "Physicians' Desk Reference" (PDR), por ejemplo, edición de 1996 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, EE.UU.), el Physician's Desk Reference, 56ª edición, 2002 (publicado por Medical Economics company, Inc. Montvale, NJ 07645-1742), y el Physician's Desk Reference, 57ª edición, 2003 (publicado por Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742); cuyas descripciones se incorporan al presente documento por referencia a los mismos.

10 Por ejemplo, el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula 1.0); puede administrarse por vía oral (por ejemplo, como una cápsula), y los agentes quimioterápicos pueden administrarse por vía intravenosa, habitualmente como disolución IV. El uso de una composición farmacéutica que comprende más de un fármaco se encuentra dentro del alcance de esta invención.

15 El compuesto de fórmula 1.0 y los agentes quimioterápicos se administran en dosificaciones terapéuticamente eficaces para obtener resultados clínicamente aceptables, por ejemplo, la reducción o la eliminación de los síntomas o del tumor. Por lo tanto, el compuesto de fórmula 1.0 y los agentes quimioterápicos pueden administrarse simultánea o consecutivamente en un protocolo de tratamiento. La administración de los agentes quimioterápicos puede realizarse de acuerdo con protocolos de tratamiento ya conocidos en la técnica.

20 En general cuando se usa más de un agente quimioterápico en los usos de esta invención, los agentes quimioterápicos son para la administración en el mismo día o bien simultáneamente o bien consecutivamente en su forma farmacéutica convencional. Por ejemplo, los agentes quimioterápicos se administran habitualmente por vía intravenosa, preferentemente mediante un goteo IV usando disoluciones IV bien conocidas en la técnica (por ejemplo, solución salina isotónica (NaCl al 0,9%) o disolución de dextrosa (por ejemplo, dextrosa al 5%)).

25 Cuando se usan dos o más agentes quimioterápicos, los agentes quimioterápicos se administran generalmente en el mismo día; sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán que los agentes quimioterápicos pueden administrarse en diferentes días y en diferentes semanas. El experto puede administrar los agentes quimioterápicos de acuerdo con su programa de dosificación recomendado por el fabricante del agente y puede ajustar el programa de acuerdo con las necesidades del paciente, por ejemplo, basándose en la respuesta del paciente al tratamiento. Por ejemplo, cuando se usa gemcitabina junto con un compuesto de coordinación de platino, tal como, por ejemplo, cisplatino, para tratar el cáncer de pulmón, tanto la gemcitabina como el cisplatino se administran en el mismo día, en el día uno del ciclo de tratamiento, y luego se administra gemcitabina sola en el día 8 y se administra sola de nuevo en el día 15.

30 Los compuestos de esta invención y los agentes quimioterápicos pueden administrarse en un protocolo de tratamiento que habitualmente dura de una a siete semanas, y se repite normalmente de 6 a 12 veces. Generalmente el protocolo de tratamiento puede durar de una a cuatro semanas. También pueden usarse protocolos de tratamiento de una a tres semanas. También puede usarse un protocolo de tratamiento de una a dos semanas. Durante este ciclo o protocolo de tratamiento los compuestos de esta invención pueden administrarse diariamente mientras que los agentes quimioterápicos pueden administrarse una o más veces a la semana. Generalmente, un compuesto de esta invención puede administrarse diariamente (es decir, una vez por día), y en una realización dos veces por día, y el agente quimioterápico se administra una vez a la semana o una vez cada tres semanas. Por ejemplo, los taxanos (por ejemplo, paclitaxel (por ejemplo, Taxol®) o docetaxel (por ejemplo, Taxotere®)) pueden administrarse una vez a la semana o una vez cada tres semanas.

35 Sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán que los protocolos de tratamiento pueden variarse de acuerdo con las necesidades del paciente. Por lo tanto, la combinación de compuestos (fármacos) usados en los usos de esta invención puede administrarse en variaciones de los protocolos descritos anteriormente. Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden administrarse de forma discontinua más bien que de manera continua durante el ciclo de tratamiento. Por lo tanto, por ejemplo, durante el ciclo de tratamiento los compuestos de esta invención pueden administrarse diariamente durante una semana y después interrumpirse durante una semana, repitiendo esta administración durante el ciclo de tratamiento. O los compuestos de esta invención pueden administrarse diariamente durante dos semanas e interrumpirse durante una semana, repitiendo esta administración durante el ciclo de tratamiento. Por lo tanto, los compuestos de esta invención pueden administrarse diariamente durante una o más semanas durante el ciclo e interrumpirse durante una o más semanas durante el ciclo, repitiendo este patrón de administración durante el ciclo de tratamiento. Este tratamiento discontinuo puede basarse también en números de días en lugar de en una semana completa. Por ejemplo, dosificación diaria durante de 1 a 6 días, sin dosificación durante de 1 a 6 días repitiendo este patrón durante el protocolo de tratamiento. El número de días (o semanas) en el que los compuestos de esta invención no se dosifican no tiene que ser igual al número de días (o semanas) en el que los compuestos de esta invención se dosifican. Habitualmente, si se usa un protocolo de dosificación discontinua, el número de días o semanas que se dosifican los compuestos de esta invención es al

60

menos igual o mayor que el número de días o semanas que no se dosifican los compuestos de esta invención.

El agente quimioterápico podría administrarse mediante infusión en bolo o continua. El agente quimioterápico podría administrarse de diariamente a una vez cada semana, o una vez cada dos semanas, o una vez cada tres semanas, o una vez cada cuatro semanas durante el ciclo de tratamiento. Si se administra diariamente durante un ciclo de tratamiento, esta dosificación diaria puede ser discontinua a lo largo del número de semanas del ciclo de tratamiento. Por ejemplo, dosificación durante una semana (o un número de días), sin dosificación durante una semana (o un número de días, repitiendo el patrón durante el ciclo de tratamiento).

Los compuestos de esta invención pueden administrarse por vía oral, preferentemente en forma de una forma farmacéutica sólida, y en una realización como una cápsula, y aunque la dosis diaria terapéuticamente eficaz puede administrarse en de una a cuatro, o de una a dos dosis divididas por día, generalmente, la dosis terapéuticamente eficaz se administra una o dos veces al día, y en una realización dos veces al día. Los compuestos de esta invención pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 400 mg una vez por día, y pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 mg una vez por día. Los compuestos de esta invención se administran generalmente en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 350 mg dos veces al día, habitualmente de 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces al día, y en una realización aproximadamente de 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces al día, y en otra realización aproximadamente 100 mg administrados dos veces al día.

Si el paciente está respondiendo, o está estable, tras finalizar el ciclo de terapia, puede repetirse el ciclo de terapia de acuerdo con el juicio del médico experto. Tras finalizar los ciclos de terapia, el paciente puede seguir tomando los compuestos de esta invención a la misma dosis que se le administró en el protocolo de tratamiento, o, si la dosis era menor de 200 mg dos veces al día, la dosis puede aumentarse hasta 200 mg dos veces al día. Esta dosis de mantenimiento puede continuarse hasta que el paciente progrese o ya no pueda tolerar la dosis (en cuyo caso la dosis puede reducirse y el paciente puede seguir tomando la dosis reducida).

Los agentes quimioterápicos, usads con los compuestos de esta invención, se administran en sus dosificaciones normalmente recetadas durante el ciclo de tratamiento (es decir, los agentes quimioterápicos se administran de acuerdo con las normas de la práctica para la administración de estos fármacos). Por ejemplo: (a) de aproximadamente 30 a aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup> para los taxanos; (b) de aproximadamente 30 a aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup> para cisplatino; (c) AUC de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 para carboplatino; (d) de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 mg/m<sup>2</sup> para inhibidores de EGF que son anticuerpos; (e) de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg/m<sup>2</sup> para inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas; (f) de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup> para inhibidores de quinasa del VEGF que son anticuerpos; (g) de aproximadamente 50 a aproximadamente 2400 mg/m<sup>2</sup> para inhibidores de VEGF que son moléculas pequeñas; (h) de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg para SERM; (i) de aproximadamente 500 a aproximadamente 1250 mg/m<sup>2</sup> para los nucleósidos antitumorales 5-fluorouracilo, gemcitabina y capecitabina; (j) para el nucleósido antitumoral citarabina (Ara-C) 100-200 mg/m<sup>2</sup>/día durante 7 a 10 días cada 3 a 4 semanas, y altas dosis para linfoma y leucemia resistente al tratamiento, es decir, de 1 a 3 g/m<sup>2</sup> durante una hora cada 12 horas durante 4-8 dosis cada 3 a cuatro semanas; (k) para el nucleósido antitumoral fludarabina (F-ara-A) 10-25 mg/m<sup>2</sup>/día cada 3 a 4 semanas; (l) para el nucleósido antitumoral decitabina de 30 a 75 mg/m<sup>2</sup> durante tres días cada 6 semanas durante un máximo de 8 ciclos; (m) para el nucleósido antitumoral clorodesoxiadenosina (CdA, 2-CdA) 0,05-0,1 mg/kg/día como infusión continua durante hasta 7 días cada 3 a 4 semanas; (n) de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup> para epotilonas; (o) de aproximadamente 1 a aproximadamente 350 mg/m<sup>2</sup> para inhibidores de topoisomerasa; (p) de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup> para alcaloides de la vinca; (q) para el antagonista de folato metotrexato (MTX) 20-60 mg/m<sup>2</sup> por vía oral, IV o IM cada 3 a 4 semanas, el régimen de dosis intermedia es 80-250 mg/m<sup>2</sup> IV a lo largo de 60 minutos cada 3 a 4 semanas, y el régimen de dosis elevada es 250-1000 mg/m<sup>2</sup> IV administrada con leucovorina cada 3 a 4 semanas; (r) para el antagonista de folato premetrexed (Alimta) 300-600 mg/m<sup>2</sup> (10 minutos de infusión IV, día 1) cada 3 semanas; (s) para el inhibidor de la ribonucleótido reductasa hidroxiaurea (HU) 20-50 mg/kg/día (según sea necesario para reducir los recuentos de células sanguíneas); (t) el compuesto de coordinación de platino oxaliplatino (Eloxatin) 50-100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 a 4 semanas (preferentemente usado para tumores sólidos tales como cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal y cáncer de ovario); (u) para la antraciclina daunorubicina 10-50 mg/m<sup>2</sup>/día IV durante 3-5 días cada 3 a 4 semanas; (v) para la antraciclina doxorubicina (adriamicina) 50-100 mg/m<sup>2</sup>, infusión continua IV a lo largo de 1-4 días cada 3 a 4 semanas, o 10-40 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente; (w) para la antraciclina idarubicina 10-30 mg/m<sup>2</sup> diariamente durante 1-3 días como una infusión IV lenta a lo largo de 10-20 minutos cada 3 a 4 semanas; (x) para la sustancia biológica interferón (Intron-A, Roferon) de 5 a 20 millones de UI tres veces por semana; (y) para la sustancia biológica interferón pegilado (Peg-intron, Pegasys) de 3 a 4 microgramos/kg/día, subcutánea de forma prolongada (hasta recaída o pérdida de actividad); (z) para la sustancia biológica rituximab (Rituxan) (anticuerpo usado para el linfoma de no Hodgkin) 200-400 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente a lo largo de 4-8 semanas durante 6 meses; (aa) para el agente de alquilación temozolomida de 75 mg/m<sup>2</sup> a 250 mg/m<sup>2</sup>, por ejemplo, 150 mg/m<sup>2</sup>, o por ejemplo, 200 mg/m<sup>2</sup>, tal como 200 mg/m<sup>2</sup> durante 5 días; y (bb) para el inhibidor de MEK1 y/o MEK2 PD0325901, de 15 mg a 30 mg, por ejemplo, 15 mg diariamente durante 21 días cada 4 semanas.

Gleevec puede usarse por vía oral en una cantidad de aproximadamente 200 a aproximadamente 800 mg/día. La talidomida (e imidas relacionadas) puede usarse por vía oral en cantidades de aproximadamente 200 a

aproximadamente 800 mg/día, y puede dosificarse de manera continua o usarse hasta recaída o toxicidad. Véase por ejemplo Mitsiades y col., "Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells; therapeutic implications", *Blood*, 99(12):4525-30, 15 de junio de 2002, cuya descripción se incorpora al presente documento como referencia al mismo.

5 El inhibidor de FPT Sarasar® (marca de lonifarnib) puede administrarse por vía oral (por ejemplo, cápsula) en cantidades de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg administradas dos veces al día, o en cantidades de aproximadamente 75 a aproximadamente 125 mg administradas dos veces al día, o en cantidades de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 mg administradas dos veces al día, o en una cantidad de aproximadamente 100 mg administrada dos veces al día.

10 Paclitaxel (por ejemplo, Taxol®, por ejemplo, puede administrarse una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup> y en otro ejemplo de aproximadamente 60 a aproximadamente 80 mg/m<sup>2</sup>. En otro ejemplo paclitaxel (por ejemplo, Taxol®) puede administrarse una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 mg/m<sup>2</sup> y en otro ejemplo de aproximadamente 175 a aproximadamente 225 mg/m<sup>2</sup>,

15 En otro ejemplo, docetaxel (por ejemplo, Taxotere®) puede administrarse una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 45 mg/m<sup>2</sup>. En otro ejemplo docetaxel (por ejemplo, Taxotere®) puede administrarse una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>.

En otro ejemplo cisplatino puede administrarse una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mg/m<sup>2</sup>. En otro ejemplo cisplatino puede administrarse una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>.

20 En otro ejemplo carboplatino puede administrarse una vez por semana en una cantidad para proporcionar una AUC de aproximadamente 2 a aproximadamente 3. En otro ejemplo carboplatino puede administrarse una vez cada tres semanas en una cantidad para proporcionar una AUC de aproximadamente 5 a aproximadamente 8.

A continuación se describen otras realizaciones de esta invención. Las realizaciones han sido numeradas con el fin de hacer más fácil referirse a las realizaciones. La expresión "en una cualquiera de las realizaciones N<sup>0sn</sup>" o la expresión "de cualquiera de las realizaciones N<sup>0sn</sup>", tal como se usa a continuación, significa que la realización particular que usa esa expresión pretende cubrir una cualquiera de las realizaciones a las que se hace referencia como si se hubiera descrito individualmente una cualquiera de las realizaciones a las que se ha hecho referencia. "N<sup>0sn</sup>" es una abreviatura para números.

30 La realización N° 1 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, en el que Q se selecciona del grupo que consiste en los sustituyentes 2.1, 2.2, 2.3, 2.3A, 2.3B, 2.3C, 2.4A, 2.4B, 2.4C, 2.5A, 2.5B, 2.5C, 2.6A, 2.7A, 2.7B, 2.7C, 2.8A, 2.8B, 2.8C, 2.9 a 2.14, 2.15, 2.16 (por ejemplo, 2.16A o 2.16B), 2.17, 2.17A, 2.17B, 2.17C, 2.17D, 2.17E, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21 y 2.22.

35 La realización N° 2 se refiere a un compuesto de fórmula 1.1 en el que Q se selecciona del grupo que consiste en los sustituyentes 2.1, 2.2, 2.3, 2.3A, 2.3B, 2.3C, 2.4A, 2.4B, 2.4C, 2.5A, 2.5B, 2.5C, 2.6A, 2.7A, 2.7B, 2.7C, 2.8A, 2.8B, 2.8C, 2.9 a 2.14, 2.15, 2.16 (por ejemplo, 2.16A o 2.16B), 2.17, 2.17A, 2.17B, 2.17C, 2.17D, 2.17E, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21 y 2.22.

40 La realización N° 3 se refiere a un compuesto de fórmula 1.2 en el que Q se selecciona del grupo que consiste en los sustituyentes 2.1, 2.2, 2.3, 2.3A, 2.3B, 2.3C, 2.4A, 2.4B, 2.4C, 2.5A, 2.5B, 2.5C, 2.6A, 2.7A, 2.7B, 2.7C, 2.8A, 2.8B, 2.8C, 2.9 a 2.14, 2.15, 2.16 (por ejemplo, 2.16A o 2.16B), 2.17, 2.17A, 2.17B, 2.17C, 2.17D, 2.17E, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21 y 2.22,

45 La realización N° 4 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que Q se selecciona del grupo que consiste en los sustituyentes 2.1, 2.2, 2.3, 2.3A, 2.3B, 2.3C, 2.4A, 2.4B, 2.4C, 2.5A, 2.5B, 2.5C, 2.6A, 2.7A, 2.7B, 2.7C, 2.8A, 2.8B, 2.8C, 2.9 a 2.14, 2.15, 2.16 (por ejemplo, 2.16A o 2.16B), 2.17, 2.17A, 2.17B, 2.17C, 2.17D, 2.17E, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21 y 2.22.

La realización N° 5 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q es 2.1.

50 La realización N° 6 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q es 2.2.

La realización N° 7 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q es 2.3 (por ejemplo, 2.3A, 2.3B o 2.3C).

La realización N° 8 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por



## ES 2 372 976 T3

- La realización N° 26 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q es 2.22.
- La realización N° 27 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q es 2.1.
- 5 La realización N° 28 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q es 2.2.
- La realización N° 29 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q es 2.3.
- La realización N° 30 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q es 2.6.
- La realización N° 31 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q es 2.6A.
- La realización N° 32 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q es 2.7A.
- 10 La realización N° 33 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q es 2.7B.
- La realización N° 34 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q es 2.7C.
- La realización N° 35 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q es 2.17.
- La realización N° 36 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q es 2.17A.
- La realización N° 37 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q es 2.17B.
- 15 La realización N° 38 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q es 2.17C.
- La realización N° 39 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q es 2.17D.
- La realización N° 40 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q es 2.17E.
- La realización N° 41 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo.
- 20 La realización N° 42 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.
- 25 La realización N° 43 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.
- La realización N° 44 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2, 2.3A, 2.3B y 2.3C.
- 30 La realización N° 45 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2, 2.3A, 2.3B y 2.3C, y cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo.
- 35 La realización N° 46 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2, 2.3A, 2.3B y 2.3C, y cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.
- 40 La realización N° 47 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2, 2.3A, 2.3B y 2.3C, y cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.
- La realización N° 48 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.17.
- 45 La realización N° 49 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.17, y cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona

independientemente del grupo que consiste en: H y alquiler.

5 La realización N° 50 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.17, y cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.

La realización N° 51 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.17, y cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es H.

10 La realización N° 52 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, y: (1) cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquiler, o (2) cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es H.

15 La realización N° 53 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1 A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.2, y: (1) cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquiler, o (2) cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es H.

20 La realización N° 54 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.3A, 2.3B, 2.3C, y: (1) cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquiler, o (2) cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es H.

25 La realización N° 55 se refiere a un compuesto de fórmula 1.2 ó 1.3 en el que cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquiler.

La realización N° 56 se refiere a un compuesto de fórmula 1.2 ó 1.3 en el que cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.

La realización N° 57 se refiere a un compuesto de fórmula 1.2 ó 1.3 en el que cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es H.

30 La realización N° 58 se refiere a un compuesto de fórmula 1.2 ó 1.3 en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2, 2.3A, 2.3B y 2.3C.

La realización N° 59 se refiere a un compuesto de fórmula 1.2 ó 1.3 en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2, 2.3A, 2.3B y 2.3C, y cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquiler.

35 La realización N° 60 se refiere a un compuesto de fórmula 1.2 ó 1.3 en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2, 2.3A, 2.3B y 2.3C, y cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.

La realización N° 61 se refiere a un compuesto de fórmula 1.2 ó 1.3 en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2, 2.3A, 2.3B y 2.3C, y cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es H.

La realización N° 62 se refiere a un compuesto de fórmula 1.2 ó 1.3 en el que el sustituyente Q es el resto 2.17.

40 La realización N° 63 se refiere a un compuesto de fórmula 1.2 ó 1.3 en el que el sustituyente Q es el resto 2.17, y cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquiler.

La realización N° 64 se refiere a un compuesto de fórmula 1.2 ó 1.3 en el que el sustituyente Q es el resto 2.17, y cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.

45 La realización N° 65 se refiere a un compuesto de fórmula 1.2 ó 1.3 en el que el sustituyente Q es el resto 2.17, y cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es H.

La realización N° 66 se refiere a un compuesto de fórmula 1.2 ó 1.3 en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.1, y: (1) cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquiler, o (2) cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es H.

50 La realización N° 67 se refiere a un compuesto de fórmula 1.2 ó 1.3 en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.2, y: (1) cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que

consiste en: H y alquilo, o (2) cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.

5 La realización N° 68 se refiere a un compuesto de fórmula 1.2 ó 1.3 en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.3A, 2.3B y 2.3C, y: (1) cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.

La realización N° 69 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo.

10 La realización N° 70 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.

La realización N° 71 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.

La realización N° 72 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2, 2.3A, 2.3B y 2.3C.

15 La realización N° 73 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2, 2.3A, 2.3B y 2.3C, y cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo.

La realización N° 74 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2, 2.3A, 2.3B y 2.3C, y cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.

20 La realización N° 75 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2, 2.3A, 2.3B y 2.3C, y cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.

La realización N° 76 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q es el resto 2.17.

La realización N° 77 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q es el resto 2.17, y cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo.

25 La realización N° 78 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q es el resto 2.17, y cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.

La realización N° 79 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q es el resto 2.17, y cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.

30 La realización N° 80 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.1, y: (1) cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.

35 La realización N° 81 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.2, y: (1) cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.

40 La realización N° 82 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.3A1, 2.3B y 2.3C, y: (1) cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.

La realización N° 83 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.6, 2.7A, 2.7B y 2.7C.

45 La realización N° 84 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.6, 2.7A, 2.7B y 2.7C, y cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo.

50 La realización N° 85 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C1 y más preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, (por ejemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ó 1.3A) en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.6, 2.7A, 2.7B y 2.7C, y cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.



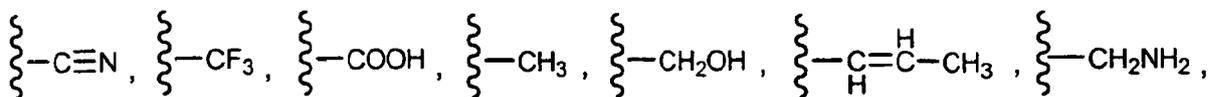
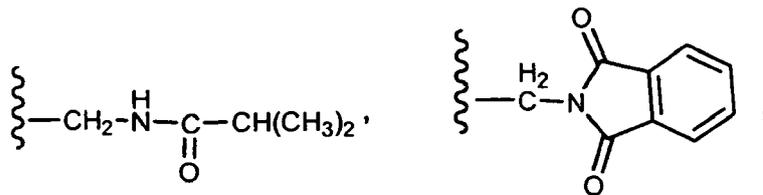
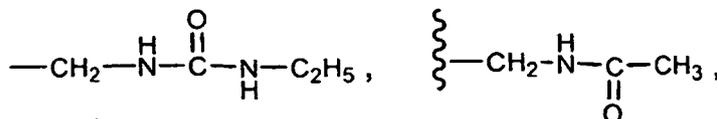
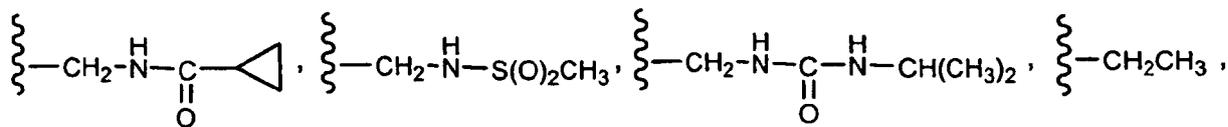
cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es H.

La realización N° 102 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.7A, y: (1) cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es H.

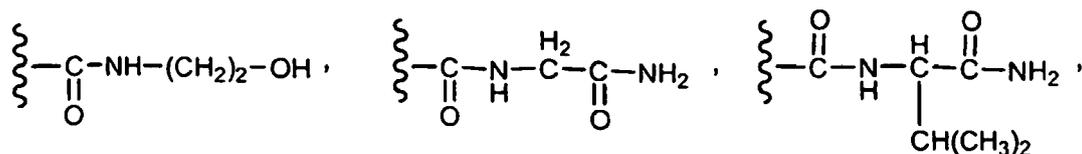
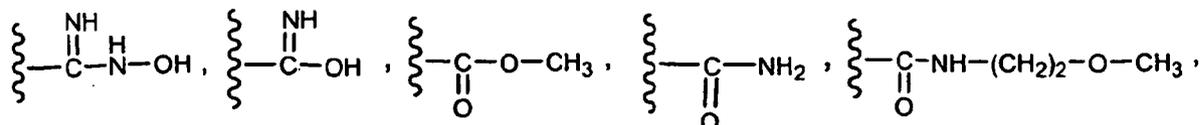
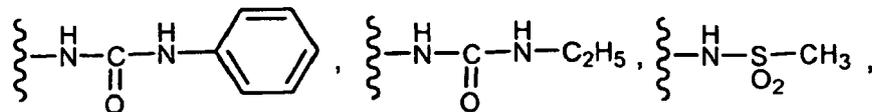
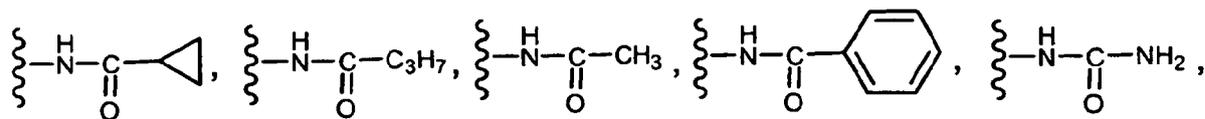
5

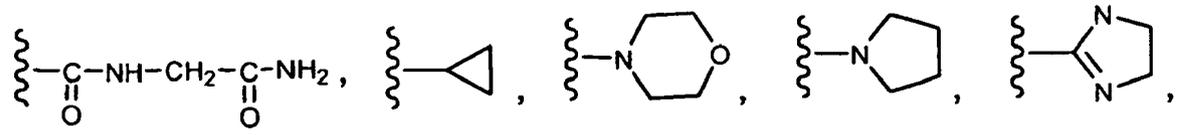
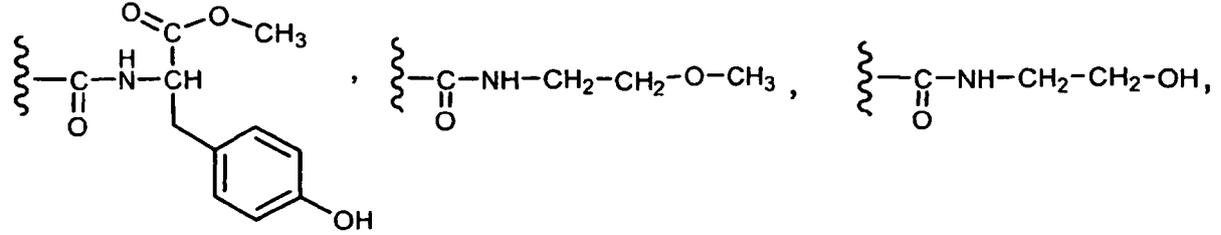
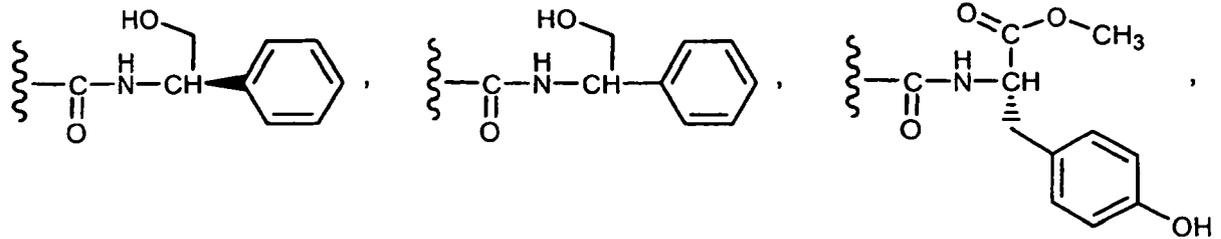
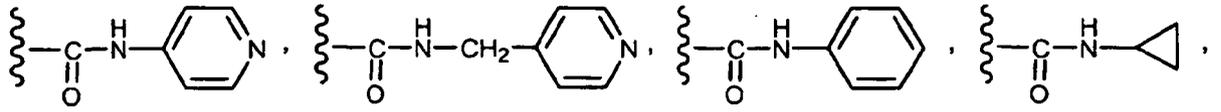
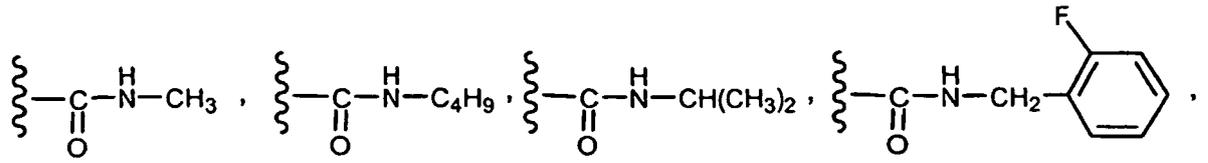
La realización N° 103 se refiere a un compuesto de fórmula 1.3 en el que el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.7B y 2.7C, y: (1) cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es H.

10 La realización N° 104 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N°s 1 a 103, en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

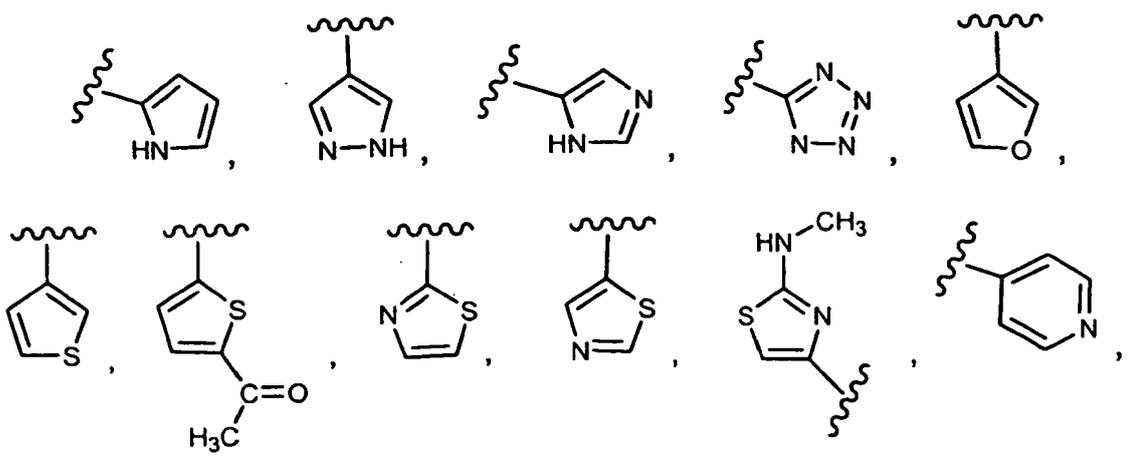


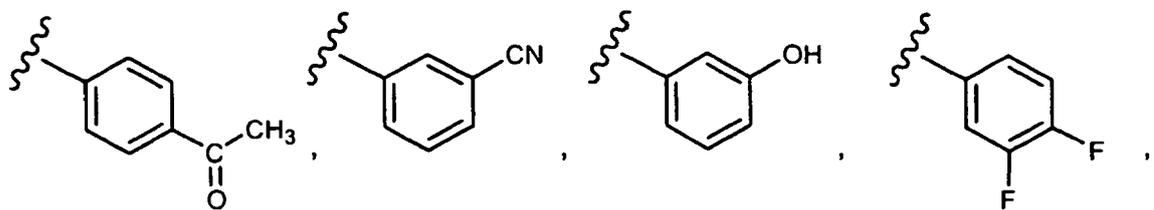
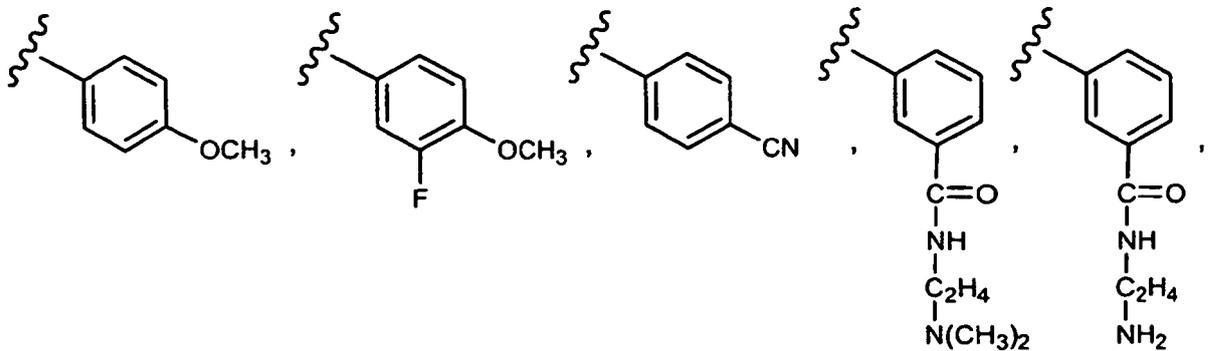
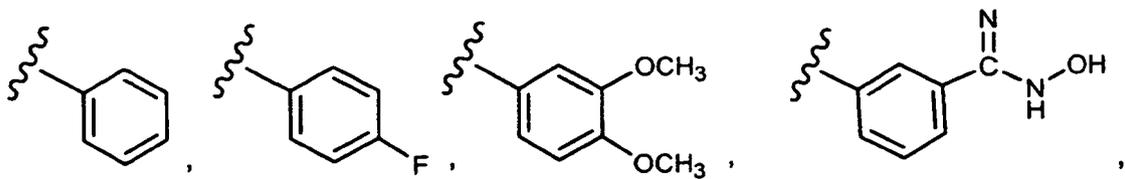
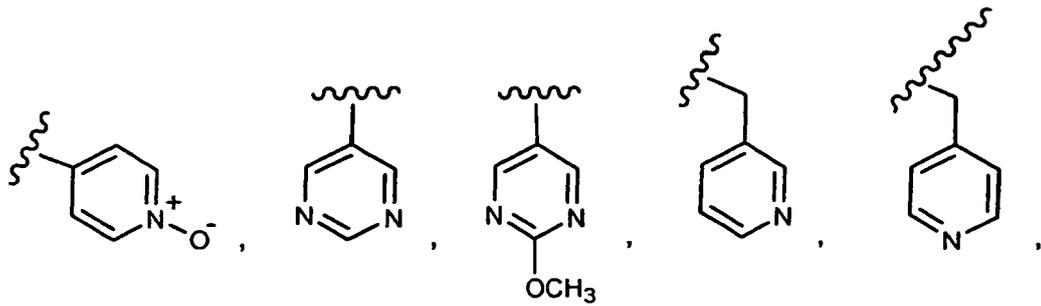
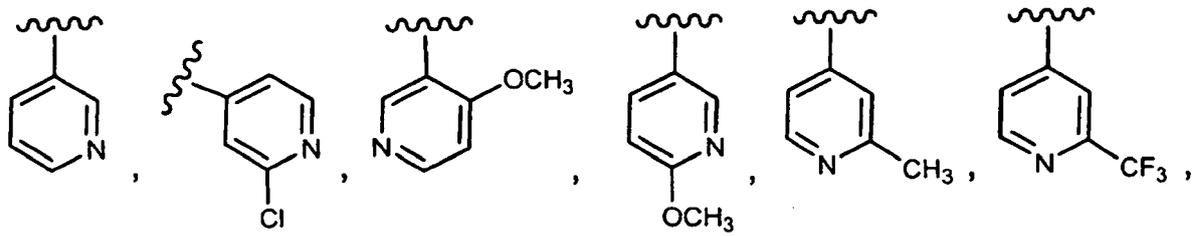
15



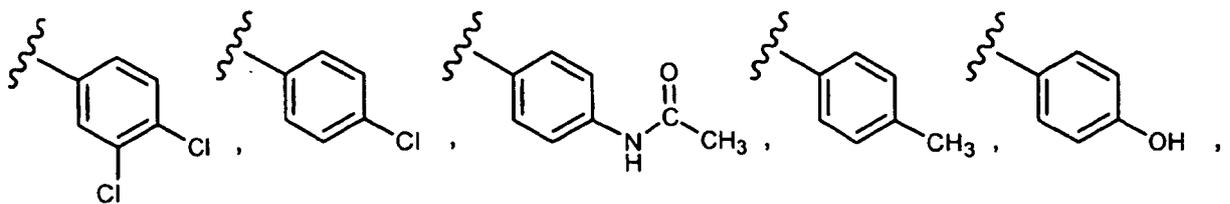


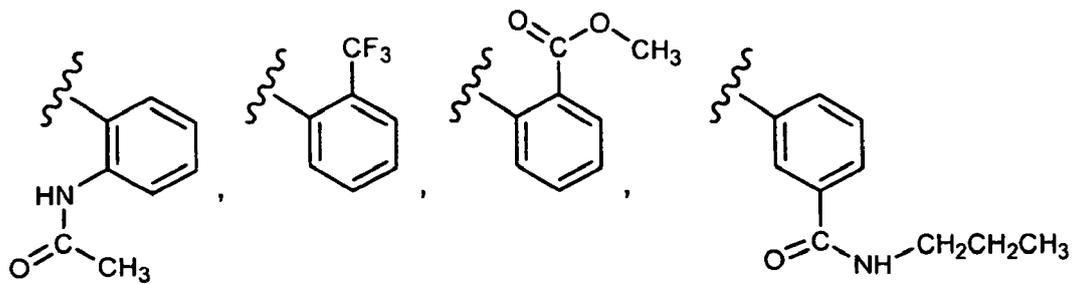
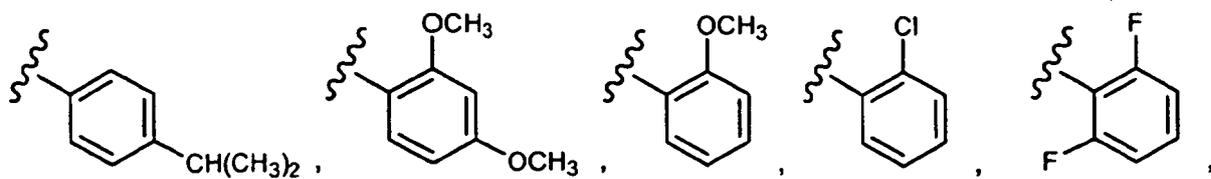
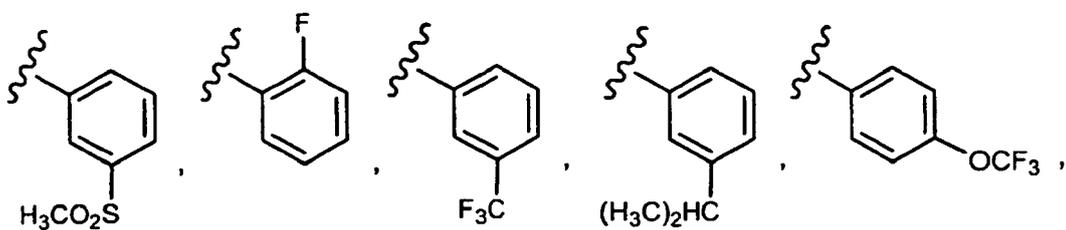
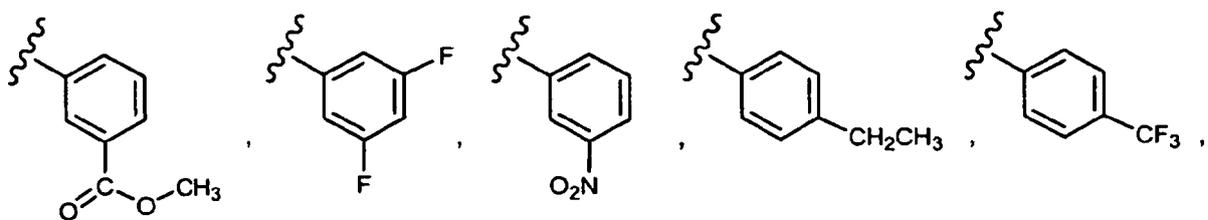
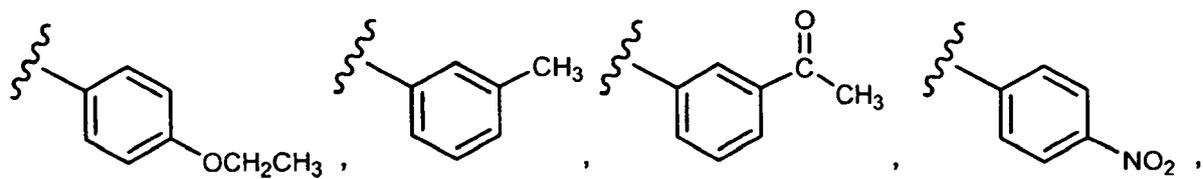
5



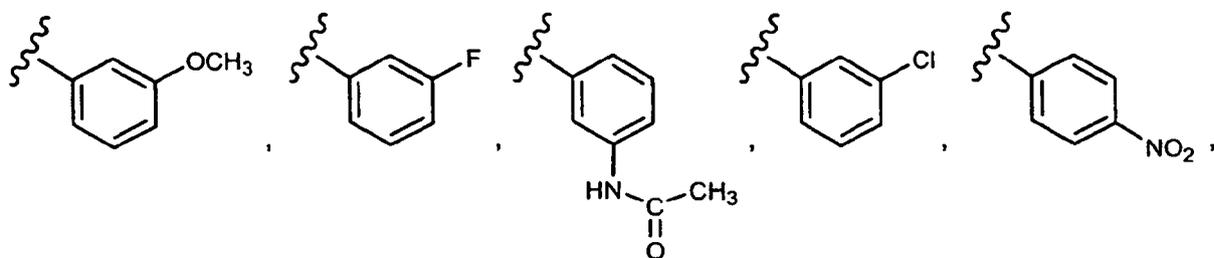


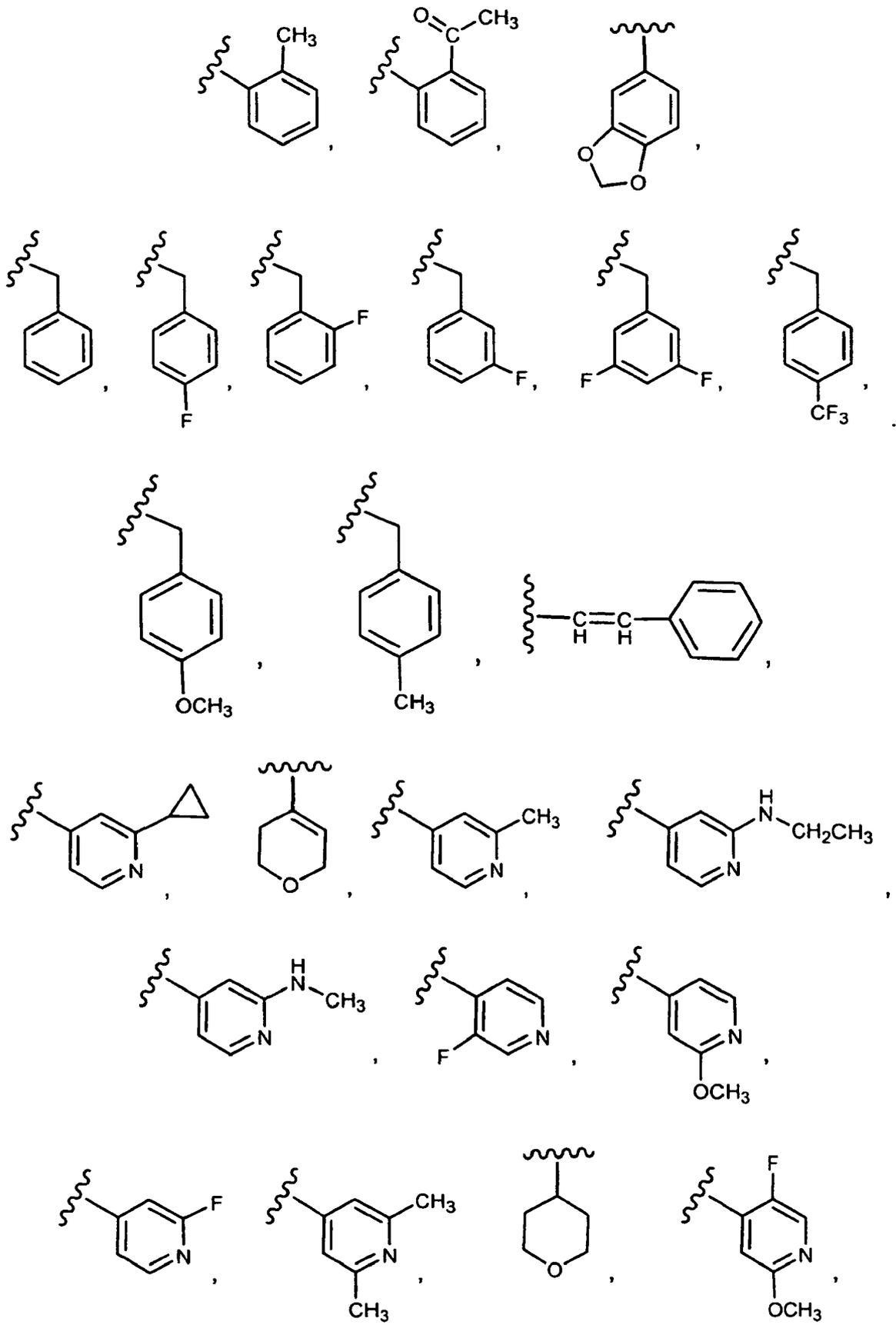
5

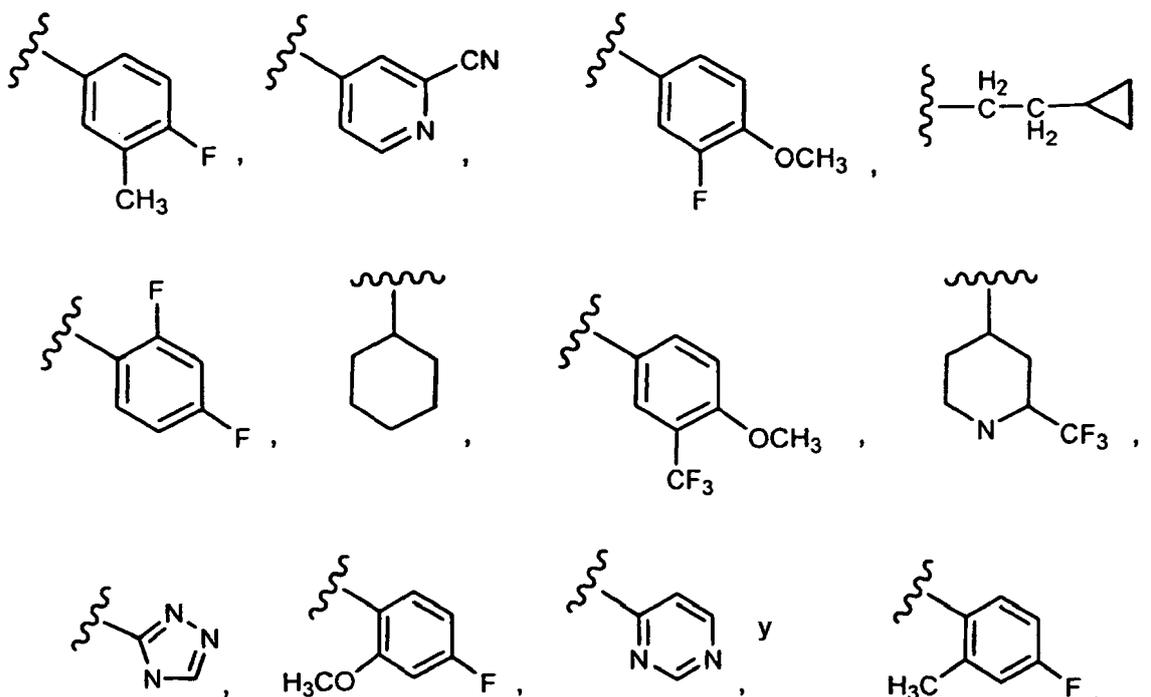




5



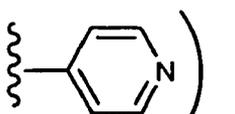




5 La realización N° 105 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N° 1 a 103, en el que R<sup>1</sup> es arilo (por ejemplo, fenilo).

La realización N° 106 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N° 1 a 103, en el que R<sup>1</sup> es arilo sustituido (por ejemplo, fenilo sustituido).

La realización N° 107 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N° 1 a 103, en el que R<sup>1</sup> es heteroarilo (por ejemplo, piridilo, tal como

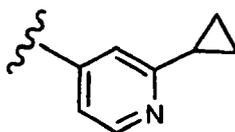


10 La realización N° 108 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N° 1 a 103, en el que R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido (por ejemplo, piridilo sustituido).

La realización N° 109 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N° 1 a 103, en el que R<sup>1</sup> es piridilo sustituido con cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo).

15 La realización N° 110 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N° 1 a 103, en el que R<sup>1</sup> es piridilo sustituido con ciclopropilo.

La realización N° 111 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N° 1 a 103, en el que R<sup>1</sup> es:



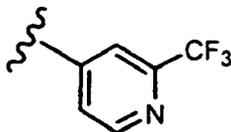
20 La realización N° 112 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N° 1 a 103, en el que R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con halógeno.

La realización N° 113 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N° 1 a 103, en el que R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con F.

La realización N° 114 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N°s 1 a 103, en el que R<sup>1</sup> es p-F-fenilo.

La realización N° 115 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N°s 1 a 103, en el que R<sup>1</sup> es piridilo sustituido con -CF<sub>3</sub>.

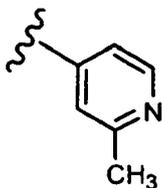
- 5 La realización N° 116 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N°s 1 a 103, en el que R<sup>1</sup> es:



La realización N° 117 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N°s 1 a 103, en el que R<sup>1</sup> es piridilo sustituido con alquilo.

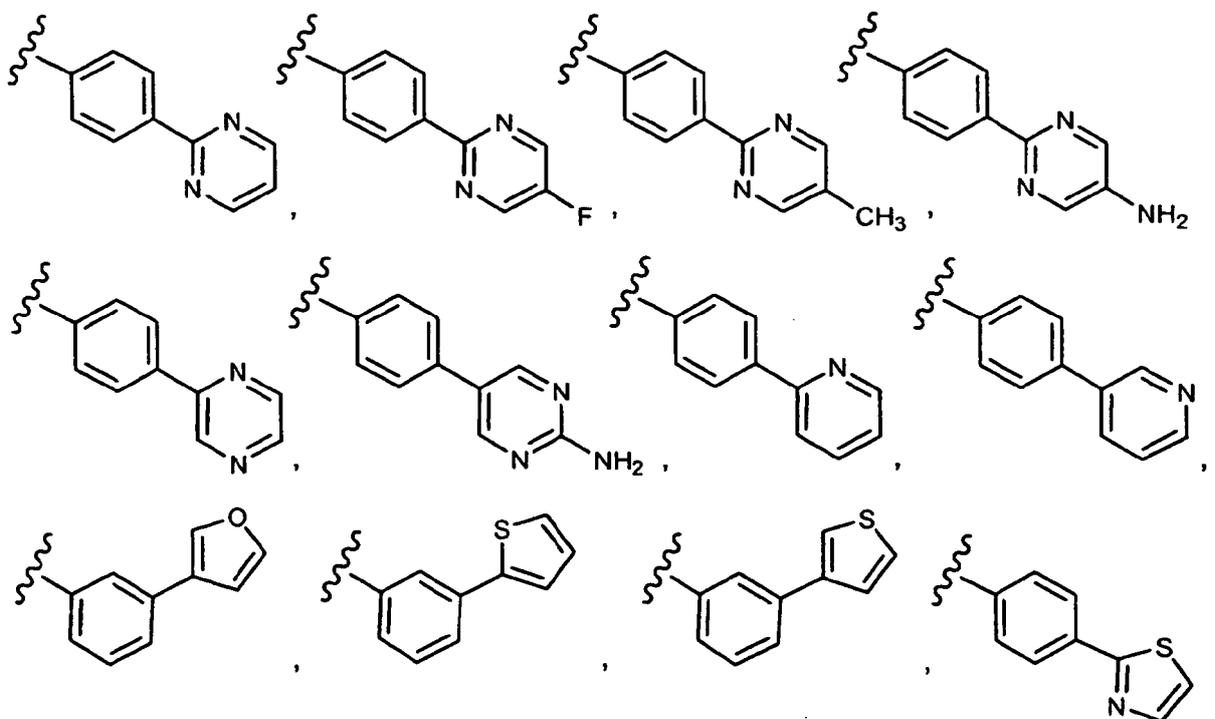
- 10 La realización N° 118 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N°s 1 a 103, en el que R<sup>1</sup> es piridilo sustituido con metilo.

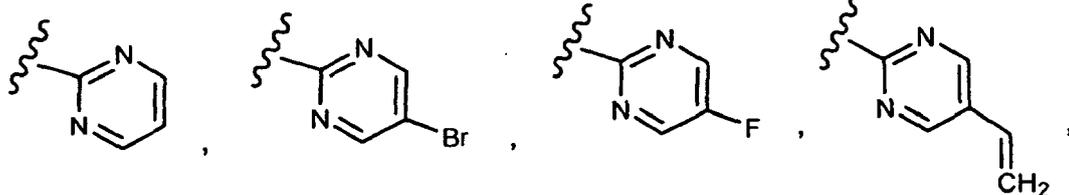
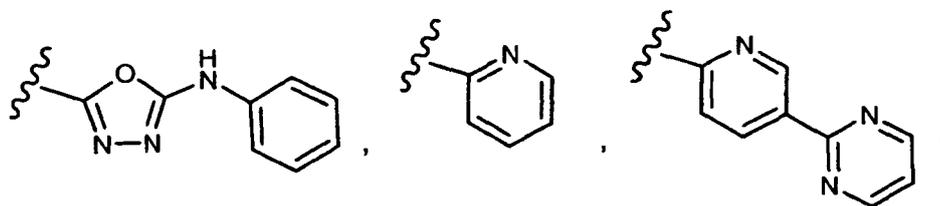
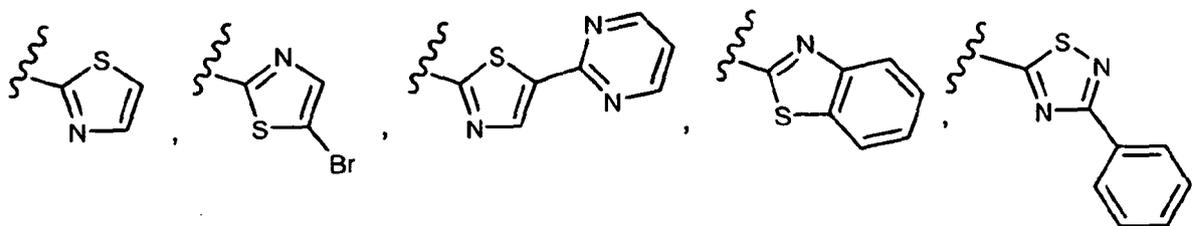
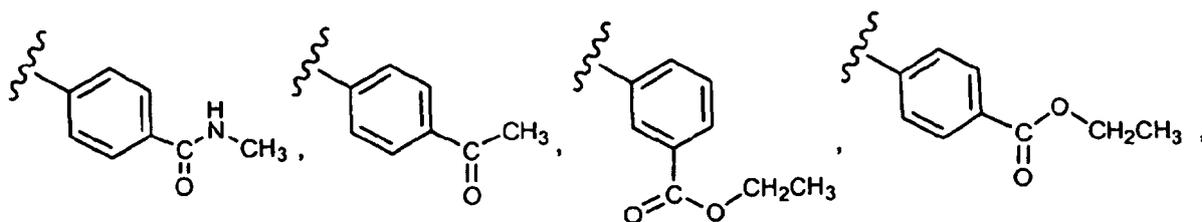
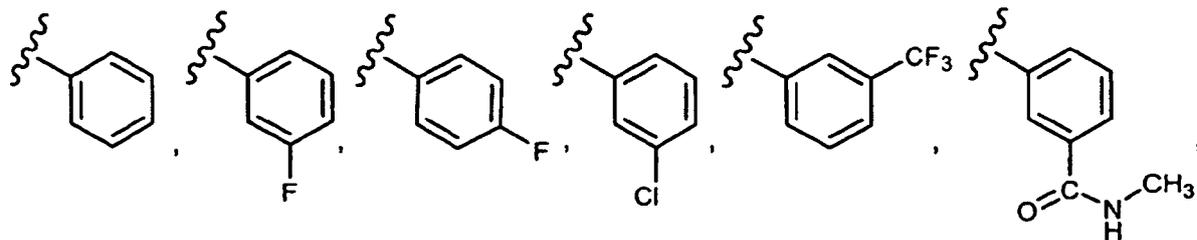
La realización N° 119 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N°s 1 a 103, en el que R<sup>1</sup> es:



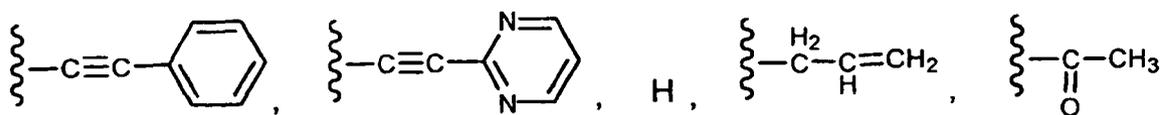
La realización N° 120 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N°s 1 a 103 en el que R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

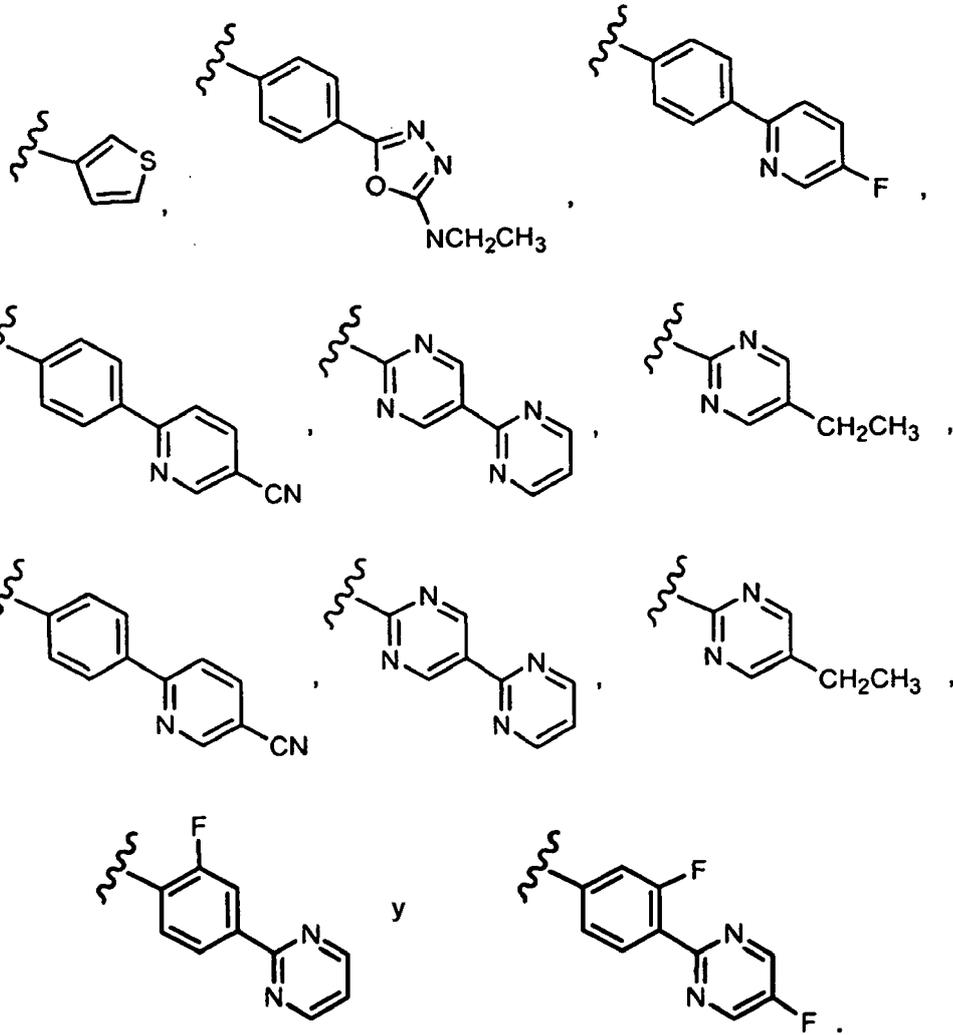
15



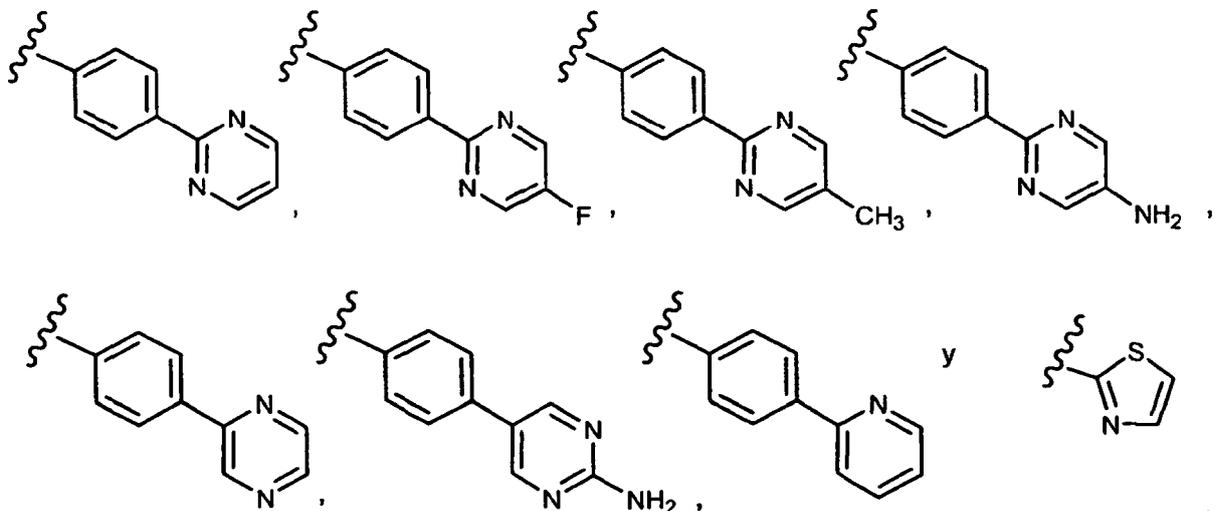


5



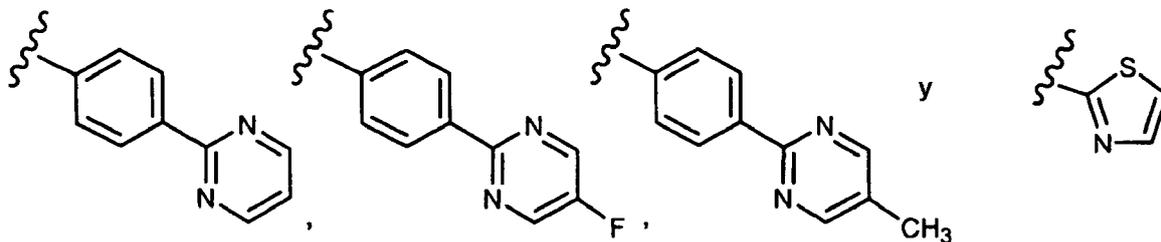


5 La realización N° 121 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 103 en el que R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

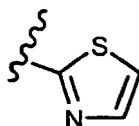


La realización N° 122 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 103 en el que R<sup>5</sup> se

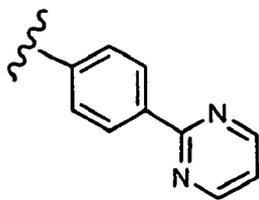
selecciona del grupo que consiste en:



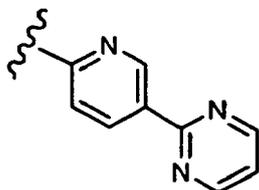
La realización N° 123 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 103 en el que R<sup>5</sup> es



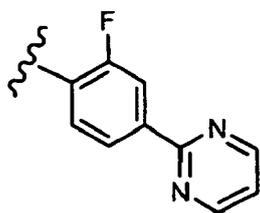
5 La realización N° 124 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 103 en el que R<sup>5</sup> es



La realización N° 125 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 103 en el que R<sup>5</sup> es

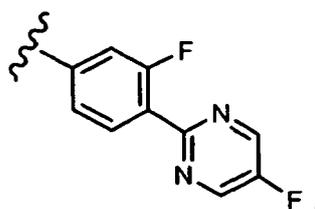


La realización N° 126 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 103 en el que R<sup>5</sup> es



10

La realización N° 127 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 103 en el que R<sup>5</sup> es



La realización N° 128 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 103 en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en los grupos R<sup>1</sup> de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 105, 105, 106, 107,

108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117 ó 118, y en el que R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en los grupos R<sup>5</sup> en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125 ó 126.

La realización N<sup>o</sup> 129 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 128 en el que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, -CH<sub>2</sub>OH y -CH<sub>2</sub>F.

5 La realización N<sup>o</sup> 130 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 128 en el que R<sup>2</sup> es H.

La realización N<sup>o</sup> 131 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 128 en el que R<sup>2</sup> es -OR<sup>23</sup> en el que R<sup>23</sup> es alquilo.

10 La realización N<sup>o</sup> 132 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 128 en el que R<sup>2</sup> es -OCH<sub>3</sub>.

La realización N<sup>o</sup> 133 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 128 en el que R<sup>2</sup> es -CN.

La realización N<sup>o</sup> 134 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 128 en el que R<sup>2</sup> es -OCHF<sub>2</sub>.

15 La realización N<sup>o</sup> 135 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 30, 32 a 35, 41, 42, 44 a 46, 48 a 50, 52 a 56, 58 a 60, 62 a 64, 66 a 70, 72 a 74, 76 a 78, 80 a 85, 87 a 92, 94 a 99 y 101 a 134 en el que R<sup>3</sup> es -CH<sub>3</sub>, siempre que, tal como apreciarán los expertos en la técnica, la realización N<sup>o</sup> 135 no se aplique a ninguna realización anterior en la que R<sup>3</sup> ya se ha limitado a H.

20 La realización N<sup>o</sup> 136 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 30, 32 a 35, 41, 42, 44 a 46, 48 a 50, 52 a 56, 58 a 60, 62 a 64, 66 a 70, 72 a 74, 76 a 78, 80 a 85, 87 a 92, 94 a 99 y 101 a 134 en el que R<sup>4</sup> es -CH<sub>3</sub>, siempre que, tal como apreciarán los expertos en la técnica, la realización N<sup>o</sup> 135 no se aplique a ninguna realización anterior en la que R<sup>4</sup> ya se ha limitado a H.

25 La realización N<sup>o</sup> 137 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 15, 18 a 19, 21 a 30, 32 a 35, 41 a 42, 44 a 46, 48 a 50, 52 a 56, 58 a 60, 62, 64, 66 a 70, 72 a 74, 76 a 78, 80 a 85, 87 a 92, 94 a 99 y 101 a 134 en el que R<sup>6</sup> es -CH<sub>3</sub>, siempre que, tal como apreciarán los expertos en la técnica, la realización N<sup>o</sup> 135 no se aplique a ninguna realización anterior en la que R<sup>6</sup> ya se ha limitado a H, o en el que R<sup>6</sup> no está en la fórmula (por ejemplo, cuando Q es 2.12, 2.13 ó 2.16).

30 La realización N<sup>o</sup> 138 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 30, 32 a 35, 41, 42, 44 a 46, 48 a 50, 52 a 56, 58 a 60, 62 a 64, 66 a 70, 72 a 74, 76 a 78, 80 a 85, 87 a 92, 94 a 99 y 101 a 134 en el que R<sup>7</sup> es -CH<sub>3</sub>, siempre que, tal como apreciarán los expertos en la técnica, la realización N<sup>o</sup> 135 no se aplique a ninguna realización anterior en la que R<sup>7</sup> ya se ha limitado a H.

La realización N<sup>o</sup> 139 se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos finales de los ejemplos 1 a 610, y 611.

35 La realización N<sup>o</sup> 140 se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos finales de los ejemplos 6, 336, 412, 413, 462, 469, 480, 487, 489 y 571.

La realización N<sup>o</sup> 141 se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos finales de los ejemplos 1, 2, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 18, 19, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 61, 88, 89, 183, 184, 186, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 196, 197, 198, 199, 202, 203, 204, 205, 250, 251, 253, 254, 255, 256, 257, 258 y 259.

La realización N<sup>o</sup> 142 se refiere al compuesto final del ejemplo 6.

40 La realización N<sup>o</sup> 143 se refiere al compuesto final del ejemplo 183.

La realización N<sup>o</sup> 144 se refiere al compuesto final del ejemplo 184.

La realización N<sup>o</sup> 145 se refiere al compuesto final del ejemplo 186.

La realización N<sup>o</sup> 146 se refiere al compuesto final del ejemplo 188.

La realización N<sup>o</sup> 147 se refiere al compuesto final del ejemplo 189.

45 La realización N<sup>o</sup> 148 se refiere al compuesto final del ejemplo 190.

La realización N<sup>o</sup> 149 se refiere al compuesto final del ejemplo 191.

La realización N<sup>o</sup> 150 se refiere al compuesto final del ejemplo 192.

- La realización N° 151 se refiere al compuesto final del ejemplo 193.
- La realización N° 152 se refiere al compuesto final del ejemplo 336.
- La realización N° 153 se refiere al compuesto final del ejemplo 412.
- La realización N° 154 se refiere al compuesto final del ejemplo 413.
- 5 La realización N° 155 se refiere al compuesto final del ejemplo 462.
- La realización N° 156 se refiere al compuesto final del ejemplo 469.
- La realización N° 157 se refiere al compuesto final del ejemplo 480.
- La realización N° 158 se refiere al compuesto final del ejemplo 487.
- La realización N° 159 se refiere al compuesto final del ejemplo 489.
- 10 La realización N° 160 se refiere al compuesto final del ejemplo 571.
- La realización N° 161 se refiere a un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 160 en forma pura y aislada.
- La realización N° 162 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 La realización N° 163 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1.0, preferentemente un compuesto de fórmula 1.0C, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- La realización N° 164 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) de fórmula 1.1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 La realización N° 165 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1.1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- La realización N° 166 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) de fórmula 1.2, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 La realización N° 167 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1.2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- La realización N° 168 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) de fórmula 1.3, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 La realización N° 169 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1.3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- La realización N° 170 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 160 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 La realización N° 171 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 160 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- La realización N° 172 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) de la realización N° 161 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40 La realización N° 173 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la realización N° 161 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- La realización N° 174 se refiere a una composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 162 a 173 que comprende además una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) principio activo farmacéuticamente activo distinto.
- 45

- La realización N° 175 se refiere a una composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 162 a 173 que comprende además una cantidad eficaz de otro (es decir, uno distinto) principio farmacéuticamente activo.
- 5 La realización N° 176 se refiere a una composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 162 a 173 que comprende además una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) agente quimioterápico.
- La realización N° 177 se refiere a una composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 162 a 173 que comprende además una cantidad eficaz de un agente quimioterápico.
- 10 La realización N° 178 se refiere a un uso de una cantidad eficaz de al menos un (1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (preferentemente fórmula 1.0C) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento.
- La realización N° 179 se refiere a un uso de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1.0 (preferentemente fórmula 1.0C) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento.
- 15 La realización N° 180 se refiere a un uso de una cantidad eficaz de al menos un (1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.1 para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento.
- La realización N° 181 se refiere a un uso de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1.1 para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento.
- 20 La realización N° 182 se refiere a un uso de una cantidad eficaz de al menos un (1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.2 para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento.
- La realización N° 183 se refiere a un uso de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1.2 para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento.
- 25 La realización N° 184 se refiere a un uso de una cantidad eficaz de al menos un (1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.3 para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento.
- La realización N° 185 se refiere a un uso de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1.3 para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento.
- 30 La realización N° 186 se refiere a un uso de una cantidad eficaz de al menos un (1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161 para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento.
- La realización N° 187 se refiere a un uso de una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161 para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento.
- 35 La realización N° 188 se refiere a un uso para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 178 a 187 en el que el medicamento se encuentra en una forma para la administración con una cantidad eficaz de al menos un (1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) agente quimioterápico.
- 40 La realización N° 189 se refiere a un uso para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 178 a 187 en el que el medicamento se encuentra en una forma para la administración con una cantidad eficaz de un agente quimioterápico.
- La realización N° 190 se refiere a un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 162 a 177 para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento.
- 45 La realización N° 191 se refiere a un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 162 a 173 para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento.
- 50 La realización N° 192 se refiere a un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 162 a 173 para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) agente quimioterápico

La realización N° 193 se refiere a un uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones N°s 162 a 173 para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de un agente quimioterápico.

- 5 La realización N° 194 se refiere a un uso para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de una cualquiera de las realizaciones N°s 188, 189, 192 y 193 en el que el agente quimioterápico se selecciona del grupo que consiste en: paclitaxel, docetaxel, carboplatino, cisplatino, gemcitabina, tamoxifeno, herceptina, cetuximab, Tarceva, Iressa, bevacizumab, Navelbine, IMC-1C<sub>11</sub>, SU5416 y SU6688.

- 10 La realización N° 195 se refiere a un uso para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de una cualquiera de las realizaciones N°s 188, 189, 192 y 193 en el que el agente quimioterápico se selecciona del grupo que consiste en: paclitaxel, docetaxel, carboplatino, cisplatino, Navelbine, gemcitabina, y herceptina.

La realización N° 196 se refiere a un uso para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de una cualquiera de las realizaciones N°s 188, 189, 192 y 193 en el que el agente quimioterápico se selecciona del grupo que consiste en: ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, temozolomida, vincristina, cisplatino, carboplatino y gemcitabina.

- 15 La realización N° 197 se refiere a un uso para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de una cualquiera de las realizaciones N°s 188, 189, 192 y 193 en el que el agente quimioterápico se selecciona del grupo que consiste en: gemcitabina, cisplatino y carboplatino.

Esta invención también proporciona un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N°s 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con cantidades terapéuticamente eficaces de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 2, o 1) agente quimioterápico seleccionado del grupo que consiste en: (1) taxanos, (2) compuestos de coordinación de platino, (3) inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF) que son anticuerpos, (4) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas, (5) inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que son anticuerpos, (6) inhibidores de quinasa del VEGF que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas de receptores de estrógenos o moduladores de receptores de estrógenos selectivos (SERM), (8) derivados nucleósidos antitumorales, (9) epotilonas, (10) inhibidores de topoisomerasa, (11) alcaloides de la vinca, (12) anticuerpos que son inhibidores de integrinas  $\alpha V\beta 3$ , (13) antagonistas de folato, (14) inhibidores de ribonucleótido reductasa, (15) antraciclina, (16) sustancias biológicas; (17) inhibidores de la angiogénesis y/o supresores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) tales como talidomida (o imida relacionada), (18) inhibidores de quinasa de Bcr/abl, (19) inhibidores de MEK1 y/o MEK 2 que son moléculas pequeñas, (20) inhibidores de IGF-1 y IGF-2 que son moléculas pequeñas, (21) inhibidores de moléculas pequeñas de quinasas de RAF y BRAF, (22) inhibidores de moléculas pequeñas de quinasas dependientes del ciclo celular tales como CDK1, CDK2, CDK4 y CDK6, (23) agentes alquilantes, y (24) inhibidores de la farnesil proteína transferasa (también conocidos como inhibidores de FPT o FTI (es decir, inhibidores de la farnesil transferasa)).

Esta invención también proporciona un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N°s 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con cantidades terapéuticamente eficaces de al menos dos (por ejemplo, 2 ó 3, o 2, y habitualmente 2) agentes antineoplásicos diferentes seleccionados del grupo que consiste en: (1) taxanos, (2) compuestos de coordinación de platino, (3) inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF) que son anticuerpos, (4) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas, (5) inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que son anticuerpos, (6) inhibidores de quinasa del VEGF que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas de receptores de estrógenos o moduladores de receptores de estrógenos selectivos (SERM), (8) derivados nucleósidos antitumorales, (9) epotilonas, (10) inhibidores de topoisomerasa, (11) alcaloides de la vinca, (12) anticuerpos que son inhibidores de integrinas  $\alpha V\beta 3$ , (13) antagonistas de folato, (14) inhibidores de ribonucleótido reductasa, (15) antraciclina, (16) sustancias biológicas; (17) inhibidores de la angiogénesis y/o supresores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) tales como talidomida (o imida relacionada), (18) inhibidores de quinasa de Bcr/abl, (19) inhibidores de MEK1 y/o MEK 2 que son moléculas pequeñas, (20) inhibidores de IGF-1 y IGF-2 que son moléculas pequeñas, (21) inhibidores de moléculas pequeñas de quinasas de RAF y BRAF, (22) inhibidores de moléculas pequeñas de quinasas dependientes del ciclo celular tales como CDK1, CDK2, CDK4 y CDK6, (23) agentes alquilantes, y (24) inhibidores de la farnesil proteína transferasa (también conocidos como inhibidores de FPT o FTI (es decir, inhibidores de la farnesil transferasa)).

Esta invención también proporciona un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N°s 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antineoplásico seleccionado del grupo

que consiste en: (1) inhibidores de EGF que son anticuerpos, (2) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas, (3) inhibidores de VEGF que son anticuerpos, y (4) inhibidores de VEGF que son moléculas pequeñas. También puede usarse radioterapia junto con esta terapia de combinación anterior, es decir, el medicamento anterior que usa una combinación de compuestos de la invención y agente antineoplásico puede estar también en una forma para la administración con una con una cantidad de radiación de efecto terapéutico.

Esta invención también proporciona un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar leucemias (por ejemplo, leucemia mieloide aguda (AML), y leucemia mieloide crónica (CML)) en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con cantidades terapéuticamente eficaces de: (1) Gleevec e interferón para tratar CML; (2) Gleevec e interferón pegilado para tratar CML; (3) Gleevec para tratar CML; (4) un derivado nucleósido antitumoral (por ejemplo, Ara-C) para tratar AML; o (5) un derivado nucleósido antitumoral (por ejemplo, Ara-C) junto con una antraciclina para tratar AML.

Esta invención también proporciona un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el linfoma de no Hodgkin en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con cantidades terapéuticamente eficaces de: (1) una sustancia biológica (por ejemplo, Rituxan); (2) una sustancia biológica (por ejemplo, Rituxan) y un derivado nucleósido antitumoral (por ejemplo, Fludarabina); o (3) Genasense (antisentido con respecto a BCL-2).

Esta invención también proporciona un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el mieloma múltiple en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con cantidades terapéuticamente eficaces de: (1) un inhibidor de proteosoma (por ejemplo, PS-341 de Millenium); o (2) talidomida (o imida relacionada).

Esta invención también proporciona un uso de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), y (b) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 2, o 1) agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en: (1) taxanos, (2) compuestos de coordinación de platino, (3) inhibidores de EGF que son anticuerpos, (4) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas, (5) inhibidores de VEGF que son anticuerpos, (6) inhibidores de quinasa del VEGF que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas de receptores de estrógenos o moduladores de receptores de estrógenos selectivos, (8) derivados nucleósidos antitumorales, (9) epotilonas, (10) inhibidores de topoisomerasa, (11) alcaloides de la vinca, y (12) anticuerpos que son inhibidores de integrinas  $\alpha V\beta 3$ .

Esta invención también proporciona un uso de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), y (b) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 2, o 1) agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en: (1) taxanos, (2) compuestos de coordinación de platino, (3) inhibidores de EGF que son anticuerpos, (4) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas, (5) inhibidores de VEGF que son anticuerpos, (6) inhibidores de quinasa del VEGF que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas de receptores de estrógenos o moduladores de receptores de estrógenos selectivos, (8) derivados nucleósidos antitumorales, (9) epotilonas, (10) inhibidores de topoisomerasa, (11) alcaloides de la vinca, y (12) anticuerpos que son inhibidores de integrinas  $\alpha V\beta 3$ .

Esta invención también proporciona un uso de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), y (b) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 2, o 1) agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en: (1) taxanos, (2) compuestos de coordinación de platino, (3) derivados nucleósidos antitumorales, (4) inhibidores de topoisomerasa, y (5) alcaloides de la vinca.

Esta invención también proporciona un uso de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1)

5 compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), (b) carboplatino, y (c) paclitaxel.

10 Esta invención también proporciona un uso de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), (b) cisplatino, y (c) gemcitabina.

15 Esta invención también proporciona un uso de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161). (b) carboplatino, y (c) gemcitabina.

20 Esta invención también proporciona un uso de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), (b) carboplatino, y (c) docetaxel.

25 Esta invención también proporciona un uso de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), y (b) un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en: (1) inhibidores de EGF que son anticuerpos, (2) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas, (3) inhibidores de VEGF que son anticuerpos, (4) inhibidores de quinasa del VEGF que son moléculas pequeñas.

30 Esta invención también proporciona un uso de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar cáncer de células escamosas de la cabeza y el cuello, en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), y (b) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 2, o 1) agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en: (1) taxanos, y (2) compuestos de coordinación de platino.

35 Esta invención también proporciona un uso de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar cáncer de células escamosas de la cabeza y el cuello, en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), y (b) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 2, o 1) agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en: (1) taxanos, (2) compuestos de coordinación de platino, y (3) derivados nucleósidos antitumorales (por ejemplo, 5-fluorouracilo).

40 Esta invención también proporciona un uso de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar CML en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), (b) Gleevec, y (c) interferón (por ejemplo, Intron-A).

5 Esta invención también proporciona un uso de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar CML en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), (b) Gleevec; y (c) interferón pegilado (por ejemplo, Peg-Intron, y Pegasys).

10 Esta invención también proporciona un uso de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar CML en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) y (b) Gleevec.

15 Esta invención también proporciona un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar CMML en un paciente que necesite tal tratamiento.

20 Esta invención también proporciona un uso de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar AML en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), y (b) un derivado nucleósido antitumoral (por ejemplo, citarabina (es decir, Ara-C)).

25 Esta invención también proporciona un uso de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar AML en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), (b) un derivado nucleósido antitumoral (por ejemplo, citarabina (es decir, Ara-C)), y (c) una antraciclina.

30 Esta invención también proporciona un uso de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el linfoma de no Hodgkin en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), y (b) rituximab (Rituxan).

35 Esta invención también proporciona un uso de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el linfoma de no Hodgkin en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), (b) rituximab (Rituxan), y (c) un derivado nucleósido antitumoral (por ejemplo, fludarabina (es decir, F-ara-A)).

40 Esta invención también proporciona un uso de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el linfoma de no Hodgkin en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), y (b) Genasense (antisentido con respecto a BCL-2).

45 Esta invención también proporciona un uso de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el mieloma múltiple en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), y (b) un inhibidor de proteosoma (por ejemplo, PS-341 (Millenium)).

Esta invención también proporciona un uso de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el mieloma múltiple en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), y (b) talidomida o imida relacionada.

Esta invención también proporciona un uso de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el mieloma múltiple en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), y (b) talidomida.

Esta invención también se refiere a los usos para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer descrito en el presente documento, particularmente los descritos anteriormente, en los que además de la administración del compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) y agentes antineoplásicos, también se administra radioterapia antes de, durante, o después del ciclo de tratamiento.

Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo; 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer (por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de próstata y leucemias mieloides) en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 2, o 1) agente antineoplásico, agente que afectan a los microtúbulos y/o radioterapia.

Esta invención también proporciona un uso de una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, y habitualmente 1) inhibidor de la transducción de señales.

Por lo tanto, en un ejemplo (por ejemplo, tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces al día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces al día, y aún en otro ejemplo aproximadamente 100 mg administrados dos veces al día, (2) paclitaxel (por ejemplo, Taxol® se administra una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>, y en otro ejemplo de aproximadamente 60 a aproximadamente 80 mg/m<sup>2</sup>, y (3) carboplatino se administra una vez por semana en una cantidad para proporcionar una AUC de aproximadamente 2 a aproximadamente 3.

En otro ejemplo (por ejemplo, tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces al día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces al día, y aún en otro ejemplo aproximadamente 100 mg administrados dos veces al día, (2) paclitaxel (por ejemplo, Taxol® se administra una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>, y en otro ejemplo de aproximadamente 60 a aproximadamente 80 mg/m<sup>2</sup>, y (3) cisplatino se administra una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mg/m<sup>2</sup>.

En otro ejemplo (por ejemplo, tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces al día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces al día, y aún en otro ejemplo aproximadamente 100 mg administrados dos veces al día, (2) docetaxel (por ejemplo, Taxotere®) se administra una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 45 mg/m<sup>2</sup>, y (3) carboplatino se administra una vez por semana en una cantidad para proporcionar una AUC de aproximadamente 2 a aproximadamente 3.

En otro ejemplo (por ejemplo, tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces al día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces al día, y aún en otro ejemplo aproximadamente 100 mg administrados dos veces al día, (2) docetaxel (por ejemplo, Taxotere®) se administra una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 45 mg/m<sup>2</sup>, y (3) cisplatino se

administra una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mg/m<sup>2</sup>.

En otro ejemplo (por ejemplo, tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces al día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces al día, y aún en otro ejemplo de aproximadamente 100 mg administrados dos veces al día, (2) paclitaxel (por ejemplo, Taxol® se administra una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 mg/m<sup>2</sup>, y en otro ejemplo de aproximadamente 175 a aproximadamente 225 mg/m<sup>2</sup>, y aún en otro ejemplo 175 mg/m<sup>2</sup>, y (3) carboplatino se administra una vez cada tres semanas en una cantidad para proporcionar una AUC de aproximadamente 5 a aproximadamente 8, y en otro ejemplo 6.

En otro ejemplo de tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se administra en una cantidad de 100 mg administrados dos veces al día, (2) paclitaxel (por ejemplo, Taxol® se administra una vez cada tres semanas en una cantidad de 175 mg/m<sup>2</sup>, y (3) carboplatino se administra una vez cada tres semanas en una cantidad para proporcionar una AUC de 6.

En otro ejemplo (por ejemplo, tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces al día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces al día, y aún en otro ejemplo de aproximadamente 100 mg administrados dos veces al día, (2) paclitaxel (por ejemplo, Taxol® se administra una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 mg/m<sup>2</sup>, y en otro ejemplo de aproximadamente 175 a aproximadamente 225 mg/m<sup>2</sup>, y (3) cisplatino se administra una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>.

En otro ejemplo (por ejemplo, tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces al día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces al día, y aún en otro ejemplo de aproximadamente 100 mg administrados dos veces al día, (2) docetaxel (por ejemplo, Taxotere® se administra una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>, y (3) carboplatino se administra una vez cada tres semanas en una cantidad para proporcionar una AUC de aproximadamente 5 a aproximadamente 8.

En otro ejemplo (por ejemplo, tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces al día, en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces al día, y aún en otro ejemplo de aproximadamente 100 mg administrados dos veces al día, (2) docetaxel (por ejemplo, Taxotere® se administra una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>, y (3) cisplatino se administra una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>.

En otro ejemplo para tratar cáncer de pulmón de células no pequeñas usando los compuestos de fórmula 1.0, docetaxel y carboplatino: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces al día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces al día, y aún en otro ejemplo de aproximadamente 100 mg administrados dos veces al día, (2) docetaxel (por ejemplo, Taxotere® se administra una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 75 mg/m<sup>2</sup>, y (3) carboplatino se administra una vez cada tres semanas en una cantidad para proporcionar una AUC de aproximadamente 6.

En otro ejemplo de los tratamientos del cáncer de pulmón de células no pequeñas descritos anteriormente el docetaxel (por ejemplo, Taxotere®) y cisplatino, el docetaxel (por ejemplo, Taxotere®) y carboplatino, el paclitaxel (por ejemplo, Taxol® y carboplatino, o el paclitaxel (por ejemplo, Taxol®) y cisplatino se administran en el mismo día.

En otro ejemplo (por ejemplo, CML): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se administra en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg administrados dos veces al día, (2) Gleevec se administra en una cantidad de aproximadamente 400 a aproximadamente 800 mg/día por vía oral, y (3) interferón (Intron-A) se administra en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 millones de UI tres veces por semana.

En otro ejemplo (por ejemplo, CML): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se administra en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg administrados dos veces al día, (2) Gleevec se administra en una cantidad de aproximadamente 400 a aproximadamente 800 mg/día por vía oral, y (3) interferón pegilado (Peg-Intron o Pegasys)

se administra en una cantidad de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 microgramos/kg/día.

En otro ejemplo (por ejemplo, linfoma de no Hodgkin): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces al día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces al día, y aún en otro ejemplo aproximadamente 100 mg administrados dos veces al día, y (2) Genasense (antisentido con respecto a BCL-2) se administra como una infusión IV continua a una dosis de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 mg/kg/día (por ejemplo, 3 mg/kg/día) durante 5 a 7 días cada 3 a 4 semanas.

En otro ejemplo (por ejemplo, mieloma múltiple): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces al día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces al día, y aún en otro ejemplo aproximadamente 100 mg administrados dos veces al día, y (2) el inhibidor de proteosoma (por ejemplo, PS-341 - Millenium) se administra en una cantidad de aproximadamente 1,5 mg/m<sup>2</sup> dos veces a la semana durante dos semanas consecutivas con periodo de descanso de una semana.

En otro ejemplo (por ejemplo, mieloma múltiple): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces al día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces al día, y aún en otro ejemplo aproximadamente 100 mg administrados dos veces al día, y (2) la talidomida (o imida relacionada) se administra por vía oral en una cantidad de aproximadamente 200 a aproximadamente 800 mg/día, siendo continua la dosificación hasta recaída o toxicidad.

En una realización de los usos para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de esta invención, los agentes quimioterápicos se seleccionan del grupo que consiste en: paclitaxel, docetaxel, carboplatino, cisplatino, gemcitabina; tamoxifeno, herceptina, cetuximab, Tarceva, Iressa, bevacizumab, Navelbine, IMC-1 C11, SU5416 y SU6688.

En otra realización de los usos para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de esta invención, los agentes quimioterápicos se seleccionan del grupo que consiste en: paclitaxel, docetaxel, carboplatino, cisplatino, Navelbine, gemcitabina, y herceptina.

Por lo tanto, una realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con cantidades terapéuticamente eficaces de un taxano y un compuesto de coordinación de platino.

Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con cantidades terapéuticamente eficaces de un taxano y un compuesto de coordinación de platino, en el que dicho compuesto de fórmula 1.0 es para su administración cada día, dicho taxano es para su administración una vez por semana por ciclo, y dicho compuesto de coordinación de platino es para su administración una vez por semana por ciclo. En otra realización el tratamiento es durante de una a cuatro semanas por ciclo.

Otra realización de esta invención se refiere a un uso de cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con cantidades terapéuticamente eficaces de un taxano y un compuesto de coordinación de platino, en el que dicho compuesto de fórmula 1.0 es para su administración cada día, dicho taxano es para su administración una vez cada tres semanas por ciclo, y dicho compuesto de coordinación de platino es para su administración una vez cada tres semanas por ciclo. En otra realización el tratamiento es durante una a tres semanas por ciclo.

Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con cantidades terapéuticamente eficaces de paclitaxel y carboplatino. En otra realización, dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra cada día, dicho paclitaxel se administra una vez por semana por ciclo, y dicho carboplatino se administra una vez por semana por ciclo. En otra realización el tratamiento es durante una a cuatro semanas por ciclo.

Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación

de un medicamento para tratar el cáncer, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con cantidades terapéuticamente eficaces de paclitaxel y carboplatino. En otra realización, dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra cada día, dicho paclitaxel se administra una vez cada tres semanas por ciclo, y dicho carboplatino se administra una vez cada tres semanas por ciclo. En otra realización el tratamiento es durante una a tres semanas por ciclo.

Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) diariamente, administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de carboplatino una vez a la semana por ciclo, y administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de paclitaxel una vez a la semana por ciclo, en el que el medicamento es para su administración durante una a cuatro semanas por ciclo. En otra realización dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra dos veces por día. En otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel se administran en el mismo día, y en otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel se administran consecutivamente, y en otra realización dicho carboplatino se administra después de dicho paclitaxel.

Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) diariamente, administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de carboplatino una vez cada tres semanas por ciclo, y administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de paclitaxel una vez cada tres semanas por ciclo, en el que el medicamento es para su administración durante una a tres semanas. En otra realización el compuesto de fórmula 1.0 se administra dos veces por día. En otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel se administran en el mismo día, y en otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel se administran consecutivamente, y en otra realización dicho carboplatino se administra después de dicho paclitaxel.

Otra realización de esta invención se refiere a un uso de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) dos veces al día, administración de carboplatino una vez por semana por ciclo en una cantidad para proporcionar una AUC de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 (y en otra realización aproximadamente 2 a aproximadamente 3), y administración de aproximadamente 60 a aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup> (y en otra realización aproximadamente 50 a 100 mg/m<sup>2</sup>, y aún en otra realización aproximadamente 60 a aproximadamente 80 mg/m<sup>2</sup>) de paclitaxel una vez por semana por ciclo, en el que el medicamento es para su administración durante una a cuatro semanas por ciclo. En otra realización dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra en una cantidad de aproximadamente 75 a aproximadamente 125 mg dos veces al día, y en otra realización aproximadamente 100 mg dos veces al día. En otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel se administran en el mismo día, y en otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel se administran consecutivamente, y en otra realización dicho carboplatino se administra después de dicho paclitaxel.

En otra realización, esta invención se refiere a un uso de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) dos veces al día, administración de carboplatino una vez cada tres semanas por ciclo en una cantidad para proporcionar una AUC de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 (en otra realización de aproximadamente 5 a aproximadamente 8, y en otra realización 6), y administración de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 mg/m<sup>2</sup> (y en otra realización de aproximadamente 175 a aproximadamente 225 mg/m<sup>2</sup>, y en otra realización 175 mg/m<sup>2</sup>) de paclitaxel una vez cada tres semanas por ciclo, en el que el medicamento es para su administración durante una a tres semanas. En otra realización dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra en una cantidad de aproximadamente 75 a aproximadamente 125 mg dos veces al día, y en otra realización aproximadamente 100 mg dos veces al día. En otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel se administran en el mismo día, y en otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel se administran consecutivamente, y en otra realización dicho carboplatino se administra después de dicho paclitaxel.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a usos para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer tal como se describe en las realizaciones anteriores (es decir, las realizaciones que se refieren al tratamiento del cáncer y al tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas con un taxano y compuesto de coordinación de platino) excepto porque en lugar de paclitaxel y carboplatino los taxanos y compuestos de coordinación de platino

usados juntos en los usos son: (1) docetaxel (Taxotere®) y cisplatino; (2) paclitaxel y cisplatino; y (3) docetaxel y carboplatino. En otra realización de los usos de esta invención cisplatino se usa en cantidades de aproximadamente 30 a aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>. En la otra realización de los usos de esta invención docetaxel se usa en cantidades de aproximadamente 30 a aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>.

- 5 En otra realización esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con cantidades terapéuticamente eficaces de un taxano y un inhibidor de EGF que es un anticuerpo. En otra realización el taxano usado es paclitaxel, y el inhibidor de EGF es un anticuerpo frente a HER2  
10 (en una realización herceptina) o cetuximab, y en otra realización se usa herceptina. La duración del tratamiento, y las cantidades y la administración de dicho compuesto de fórmula 1.0 y el taxano son tal como se describe en las realizaciones anteriores. El inhibidor de EGF que es un anticuerpo se administra una vez a la semana por ciclo, y en otra realización se administra en el mismo día que el taxano, y en otra realización se administra consecutivamente al taxano, por ejemplo, herceptina se administra en una dosis de carga de aproximadamente 3 a aproximadamente 5  
15 mg/m<sup>2</sup> (en otra realización aproximadamente 4 mg/m<sup>2</sup>), y después se administra en una dosis de mantenimiento de aproximadamente 2 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana por ciclo durante el resto del ciclo de tratamiento (habitualmente el ciclo es de 1 a 4 semanas). En una realización el cáncer tratado es cáncer de mama.

- En otra realización esta invención se refiere a un uso de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el  
20 cáncer, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de: (1) un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), (2) un taxano, y (3) un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en: (a) un inhibidor de EGF que es una molécula pequeña, (b) un inhibidor de VEGF que es un anticuerpo, y (c) un  
25 inhibidor de VEGF cinasa que es una molécula pequeña. En otra realización, se usa el taxano paclitaxel o docetaxel. En otra realización el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en: tarceva, lressa, bevacizumab, SU5416, SU6688 y BAY 43-9006. La duración del tratamiento, y las cantidades y administración de dicho compuesto de fórmula 1.0 y el taxano son tal como se describe en las realizaciones anteriores. El inhibidor de VEGF quinasa que es un anticuerpo se administra habitualmente una vez por semana por ciclo. Los inhibidores de EGF y de VEGF que son moléculas pequeñas se administran habitualmente a diario por ciclo. En otra realización, el inhibidor de  
30 VEGF que es un anticuerpo se administra en el mismo día que el taxano, y en otra realización se administra simultáneamente con el taxano. En otra realización, cuando el inhibidor de EGF que es una molécula pequeña o el inhibidor de VEGF que es una molécula pequeña se administra en el mismo día que el taxano, la administración es simultáneamente al taxano. El inhibidor de EGF o VEGF quinasa se administra generalmente en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/m<sup>2</sup>.

- 35 En otra realización esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con cantidades terapéuticamente eficaces de un derivado nucleósido antitumoral y un compuesto de coordinación de platino.

- 40 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con cantidades terapéuticamente eficaces de un derivado nucleósido antitumoral y un  
45 compuesto de coordinación de platino, en el que dicho compuesto de fórmula 1.0 es para su administración cada día, dicho derivado de nucleósido antitumoral es para su administración una vez por semana por ciclo, y dicho compuesto de coordinación de platino es para su administración una vez por semana por ciclo. Aunque el tratamiento puede ser durante una a cuatro semanas por ciclo, en una realización el tratamiento es durante uno a siete semanas por ciclo. Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup>  
50 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con cantidades terapéuticamente eficaces de un derivado nucleósido antitumoral y un compuesto de coordinación de platino, en el que dicho compuesto de fórmula 1.0 es para su administración cada día, dicho derivado nucleósido antitumoral es para su administración una vez por semana por ciclo, y dicho compuesto de coordinación de platino es para su administración una vez cada tres semanas por ciclo.  
55 Aunque el tratamiento puede ser durante una a cuatro semanas por ciclo, en una realización el tratamiento es durante una a siete semanas por ciclo. Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con cantidades terapéuticamente eficaces de gemcitabina y cisplatino. En otra realización, dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra cada día, dicha gemcitabina se administra una vez por semana por ciclo, y dicho cisplatino se administra una vez por semana por  
60 ciclo. En una realización el tratamiento es durante una a siete semanas por ciclo.

5 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con cantidades terapéuticamente eficaces de gemcitabina y cisplatino. En otra realización, dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra cada día, dicha gemcitabina se administra una vez por semana por ciclo, y dicho cisplatino se administra una vez cada tres semanas por ciclo. En otra realización el tratamiento es durante una a siete semanas.

10 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con cantidades terapéuticamente eficaces de gemcitabina y carboplatino. En otra realización dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra cada día, dicha gemcitabina se administra una vez por semana por ciclo, y dicho carboplatino se administra una vez por semana por ciclo. En otra realización el tratamiento es durante una a siete semanas por ciclo.

15 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con cantidades terapéuticamente eficaces de gemcitabina y carboplatino. En otra realización dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra cada día, dicha gemcitabina se administra una vez por semana por ciclo, y dicho carboplatino se administra una vez cada tres semanas por ciclo. En otra realización el tratamiento es durante una a siete semanas por ciclo.

20 En las realizaciones anteriores que usan gemcitabina, el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo; tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) y el compuesto de coordinación de platino se administran tal como se ha descrito anteriormente para las realizaciones que usan taxanos. Gemcitabina se administra en una cantidad de aproximadamente 500 a aproximadamente 1250 mg/m<sup>2</sup>. En una realización la gemcitabina se administra en el mismo día que el compuesto de coordinación de platino, y en otra realización consecutivamente al compuesto de coordinación de platino, y en otra realización la gemcitabina se administra después del compuesto de coordinación de platino.

25 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con un agente antineoplásico seleccionado de: (1) inhibidores de EGF que son anticuerpos, (2) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas, (3) inhibidores de VEGF que son anticuerpos, y (4) inhibidores de quinasa del VEGF que son moléculas pequeñas todos tal como se han descrito anteriormente. El tratamiento es durante una a siete semanas por ciclo, y generalmente durante una a cuatro semanas por ciclo. El compuesto de fórmula 1.0 se administra del mismo modo que se ha descrito anteriormente para las otras realizaciones de esta invención. Los agentes antineoplásicos de moléculas pequeñas habitualmente se administran diariamente, y los agentes antineoplásicos de anticuerpos habitualmente se administran una vez por semana por ciclo. En una realización los agentes antineoplásicos se seleccionan del grupo que consiste en: herceptina, cetuximab, Tarceva, Iressa, bevacizumab, IMC-1C11, SU5416, SU6688 y BAY 43-9006.

30 En las realizaciones de esta invención en las que se usa un compuesto de coordinación de platino así como al menos un agente antineoplásico distinto, y estos fármacos se administran consecutivamente, el compuesto de coordinación de platino se administra generalmente después de que se hayan administrado los otros agentes antineoplásicos.

35 Otras realizaciones de esta invención incluyen la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de radiación al paciente además de la administración de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) y agentes antineoplásicos en las realizaciones descritas anteriormente. La radiación se administra de acuerdo con técnicas y protocolos bien conocidos por los expertos en la técnica.

40 Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos dos agentes quimioterápicos diferentes y un vehículo farmacéuticamente aceptable para administración intravenosa. Preferentemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una solución salina isotónica (NaCl al 0,9%) o una disolución de dextrosa (por ejemplo, dextrosa al 5%).

45 Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) y al menos dos agentes antineoplásicos diferentes y un vehículo farmacéuticamente aceptable para administración intravenosa. Preferentemente el vehículo farmacéuticamente aceptable es una solución salina isotónica (NaCl al 0,9%) o una disolución de dextrosa (por ejemplo, dextrosa al 5%).

- 5 Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) y al menos un agente antineoplásico y un vehículo farmacéuticamente aceptable para administración intravenosa. Preferentemente el vehículo farmacéuticamente aceptable es una solución salina isotónica (NaCl al 0,9%) o una disolución de dextrosa (por ejemplo, dextrosa al 5%).
- 10 Otras realizaciones de esta invención se refieren al uso de una combinación de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) y fármacos para el tratamiento de cáncer de mama, es decir, esta invención se refiere a una terapia de combinación para el tratamiento de cáncer de mama. Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de fórmula 1.0 y fármacos se administran generalmente como composiciones farmacéuticas individuales. El uso de una composición farmacéutica que comprende más de un fármaco se encuentra dentro del alcance de esta invención.
- 15 Por lo tanto, otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar (o prevenir) el cáncer de mama (es decir, cáncer de mama antes de la menopausia y después de la menopausia, por ejemplo, cáncer de mama dependiente de hormonas) en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente antihormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa, (b) antiestrógenos, y (c) análogos de LHRH; e incluyendo dicho tratamiento opcionalmente la administración de al menos un agente quimioterápico.
- 20 El compuesto de fórmula 1.0 se administra preferentemente por vía oral, y en una realización se administra en forma de cápsula.
- Los ejemplos de inhibidores de aromatasa incluyen pero no se limitan a: anastrozol (por ejemplo, Arimidex), letrozol (por ejemplo, Femara), exemestano (Aromasin), fadrozol y formestano (por ejemplo, Lentaron).
- 25 Los ejemplos de antiestrógenos incluyen pero no se limitan a: tamoxifeno (por ejemplo, Nolvadex), fulvestrant (por ejemplo, Faslodex), raloxifeno (por ejemplo, Evista), y acolbifeno.
- Los ejemplos de análogos de LHRH incluyen pero no se limitan a: goserelina (por ejemplo, Zoladex) y leuprolida (por ejemplo, acetato de leuprolida, tal como Lupron o Lupron Depot).
- 30 Los ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen pero no se limitan a: trastuzumab (por ejemplo, Herceptin), gefitinib (por ejemplo, Iressa), erlotinib (por ejemplo, erlotinib HCl, tal como Tarceva), bevacizumab (por ejemplo, Avastin), cetuximab (por ejemplo, Erbitux), y bortezomib (por ejemplo, Velcade).
- Preferentemente, cuando se usa más de un agente antihormonal, cada agente se selecciona de una categoría diferente de agente. Por ejemplo, un agente es un inhibidor de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, o exemestano) y un agente es un antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno o fulvestrant).
- 35 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente antihormonal seleccionado del grupo que consiste en:
- 40 (a) inhibidores de aromatasa, (b) antiestrógeno, y (c) análogos de LHRH; y una cantidad eficaz de al menos un agente quimioterápico.
- Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente antihormonal seleccionado del grupo que consiste en:
- 45 (a) inhibidores de aromatasa, (b) antiestrógenos, y (c) análogos de LHRH.
- Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente antihormonal seleccionado del grupo que consiste en:
- 50 (a) inhibidores de aromatasa, y (b) antiestrógenos.
- Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer de mama en un paciente que
- 55

necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente antihormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa y (b) antiestrógenos; y al menos un agente quimioterápico.

5 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de aromatasa.

10 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de aromatasa y al menos un agente quimioterápico.

15 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de: (1) al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161); y (2) al menos un agente antihormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa que se seleccionan del grupo que consiste en anastrozol, letrozol, exemestano, fadrozol y formestano, (b) antiestrógenos que se seleccionan del grupo que consiste en: tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y acolbifeno, y (c) análogos de LHRH que se seleccionan del grupo que consiste en: goserelina y leuprolida; y (3) una cantidad eficaz de al menos un agente quimioterápico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab y bortezomib.

25 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de: (1) al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161); y (2) al menos un agente antihormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa que se seleccionan del grupo que consiste en anastrozol, letrozol, exemestano, fadrozol y formestano, (b) antiestrógenos que se seleccionan del grupo que consiste en: tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y acolbifeno, y (c) análogos de LHRH que se seleccionan del grupo que consiste en: goserelina y leuprolida.

35 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de: (1) al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161); y (2) al menos un agente antihormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa que se seleccionan del grupo que consiste en anastrozol, letrozol, exemestano, fadrozol y formestano, y (b) antiestrógenos que se seleccionan del grupo que consiste en: tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y acolbifeno.

45 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de: (1) al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161); y (2) al menos un agente antihormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa que se seleccionan del grupo que consiste en anastrozol, letrozol, exemestano, fadrozol y formestano, (b) antiestrógenos que se seleccionan del grupo que consiste en: tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y acolbifeno; y (3) una cantidad eficaz de al menos un agente quimioterápico que se seleccionan del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab y bortezomib.

55 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de: (1) al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161); y (2) al menos un inhibidor de aromatasa seleccionado del grupo que consiste en anastrozol, letrozol, exemestano, fadrozol y formestano.

- 5 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de: (1) al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161); (2) al menos un inhibidor de aromatasa que se selecciona del grupo que consiste en anastrozol, letrozol, exemestano, fadrozol y formestano; y (3) una cantidad eficaz de al menos un agente quimioterápico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab y bortezomib.
- 10 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de: (1) al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161); (2) al menos un inhibidor de aromatasa; y (3) al menos un análogo de LHRH.
- 15 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de: (1) al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161); (2) al menos un antiestrógeno ; y (3) al menos un análogo de LHRH.
- 20 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de: (1) al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161); (2) al menos un inhibidor de aromatasa que se selecciona del grupo que consiste en anastrozol, letrozol, exemestano, fadrozol y formestano; y (3) al menos un análogo de LHRH que se selecciona del grupo que consiste en: goserelina y leuprolida.
- 25 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de: (1) al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161); (2) al menos un antiestrógeno que se selecciona del grupo que consiste en: tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno, y acolbifeno; y (3) al menos un análogo de LHRH que se selecciona del grupo que consiste en: goserelina y leuprolida.
- 30 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de: (1) al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161); (2) al menos un antiestrógeno que se selecciona del grupo que consiste en: tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno, y acolbifeno; y (3) al menos un análogo de LHRH que se selecciona del grupo que consiste en: goserelina y leuprolida.
- 35 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de anastrozol.
- 40 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de letrozol.
- 45 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de exemestano.
- 50 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de fadrozol.
- 55 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por















N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de exemestano y fulvestrant.

5 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de anastrozol y tamoxifeno.

10 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de letrozol y tamoxifeno.

15 Otra realización de esta invención se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de exemestano y tamoxifeno.

20 Otras realizaciones de esta invención se refieren a cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente para el tratamiento del cáncer de mama en el que el agente quimioterápico es trastuzumab.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en el que el uso es para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de mama.

25 El compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), agentes antihormonales y agentes quimioterápicos pueden administrarse simultánea o secuencialmente.

30 Los agentes antihormonales y agentes quimioterápicos opcionales se administran de acuerdo con sus protocolos, cantidades de dosificación y formas farmacéuticas que se conocen bien por los expertos en la técnica (por ejemplo, el Physician's Desk Reference o bibliografía publicada). Por ejemplo, para tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno, anastrozol, letrozol, exemestano, leuprolida y goserelina, véase el Physician's Desk Reference, 57<sup>a</sup> edición, 2003, publicado por Thomas PDR en Montvale, N.J. 07645-1742, cuya descripción se incorpora al presente documento como referencia al mismo.

35 En general, en las realizaciones que se refieren a los usos para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de mama: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) puede administrarse diariamente (por ejemplo, una vez por día, y en una realización dos veces al día), (2) los inhibidores de aromatasas pueden administrarse de acuerdo con el protocolo conocido para el inhibidor de aromatasas usado (por ejemplo, una vez por día), (3) los antiestrógenos pueden administrarse de acuerdo con el protocolo conocido para el antiestrógeno usado (por ejemplo, desde una vez al día hasta una vez al mes), (4) el análogo de LHRH puede administrarse de acuerdo con el protocolo conocido para el análogo de LHRH usado (por ejemplo, de una vez al mes a una vez cada tres meses), y (5) el agente quimioterápico puede administrarse de acuerdo con el protocolo conocido para el agente quimioterápico usado (por ejemplo, desde una vez al día hasta una vez a la semana).

45 La radioterapia, si se administra en los tratamientos anteriores para el cáncer de mama, se administra generalmente de acuerdo con protocolos conocidos antes de la administración del compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), agentes antihormonales y agentes quimioterápicos opcionales.

El tratamiento de acuerdo con los usos para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de mama es continuo (es decir, se sigue un programa de dosificación continua). El tratamiento se continúa hasta que hay una respuesta completa, o hasta que el médico experto determina que el paciente no se está beneficiando del tratamiento (por ejemplo, cuando existe progresión de la enfermedad).

50 El protocolo de tratamiento continuo para el cáncer de mama puede cambiarse a un programa de tratamiento discontinuo si, a juicio del médico experto, el paciente se beneficiaría de un programa de tratamiento discontinuo con uno o más de los fármacos administrados. Por ejemplo, el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) puede administrarse usando un programa de tratamiento discontinuo mientras que el resto de fármacos usados en el tratamiento se administran tal como se describe en el presente documento. Un ejemplo de un protocolo de tratamiento discontinuo para el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) es un ciclo de repetición de tres semanas con el compuesto de fórmula 1.0 seguido de una semana sin el compuesto de fórmula

## 1.0.

Después de que se consiga una respuesta completa con el tratamiento para el cáncer de mama, puede continuarse una terapia de mantenimiento con el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) usando la dosificación descrita en los usos de esta invención. La terapia de mantenimiento puede también incluir la administración de los agentes antihormonales usando la dosificación descrita en los usos de esta invención. La terapia de mantenimiento puede ser sólo con los agentes antihormonales. Por ejemplo, tras conseguirse una respuesta completa, puede continuarse con un inhibidor de aromatasas (por ejemplo, anastrozol, letrozol o exemestano) durante hasta cinco años. O, por ejemplo, puede usarse un antiestrógeno, por ejemplo, tamoxifeno, durante hasta cinco años tras conseguirse una respuesta completa. O, por ejemplo, puede usarse un antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno) durante hasta cinco años tras conseguirse una respuesta completa seguido del uso de un inhibidor de aromatasas (por ejemplo, anastrozol, letrozol o exemestano) durante hasta cinco años.

En las realizaciones que se refieren al tratamiento del cáncer de mama descritas anteriormente, el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se administra de forma continua en una dosis diaria total de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg. Habitualmente esta cantidad se administra en dosis divididas, y en una realización esta cantidad se administra dos veces al día. En una realización el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se dosifica dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis. En otra realización el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se dosifica dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg por dosis. Los ejemplos incluyen el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) que se dosifican dos veces al día a 100 mg por dosis. Los ejemplos también incluyen el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) que se dosifica dos veces al día a 200 mg por dosis.

Anastrozol se administra por vía oral y se dosifica una vez al día en cantidades de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 1,0 mg por dosis.

Letrozol se administra por vía oral y se dosifica una vez al día en cantidades de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 2,5 mg por dosis.

Exemestano se administra por vía oral y se dosifica una vez al día en cantidades de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 25 mg por dosis.

Fadrozol se administra por vía oral y se dosifica dos veces al día en cantidades de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 2,0 mg por dosis.

Formestano se administra i.m. y se dosifica una vez cada dos semanas en cantidades de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 250 mg por dosis.

Tamoxifeno se administra por vía oral y se dosifica una vez al día en cantidades de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 20 mg por dosis.

Fulvestrant se administra i.m. y se dosifica una vez al mes en cantidades de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 250 mg por dosis.

Raloxifeno se administra por vía oral y se dosifica una vez al día en cantidades de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 60 mg por dosis.

Acolbifeno se administra por vía oral y se dosifica una vez al día en cantidades de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 20 mg por dosis.

Goserelina se administra s.c. y se dosifica una vez al mes, o una vez cada tres meses, en cantidades de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 3,6 mg por dosis cuando se administra una vez al mes, y en otra realización en una cantidad de aproximadamente 10,8 mg por dosis cuando se administra una vez cada tres meses.

Leuprolida se administra s.c. y se dosifica una vez al mes, o una vez cada tres meses, en cantidades de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 3,75 mg por dosis cuando se administra una vez al mes, y en otra realización en una cantidad de aproximadamente 11,25 mg por dosis cuando se administra una vez cada tres meses.

Trastuzumab se administra por i.v. y se dosifica una vez a la semana en cantidades de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 mpk por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 2 mpk por dosis. Trastuzumab generalmente se administra inicialmente en una dosis de carga que es generalmente dos veces la dosis de la dosis semanal. Por lo tanto, por ejemplo, se administra una dosis de carga de 4 mpk y después la

dosificación es de 2 mpk por dosis por semana.

Gefitinib se administra por vía oral y se dosifica una vez al día en cantidades de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 250 mg por dosis.

5 Erlotinib se administra por vía oral y se dosifica una vez al día en cantidades de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 150 mg por dosis.

Bevacizumab se administra i.v. y se dosifica una vez cada dos semanas en cantidades de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 15 mg por kilogramo de peso corporal por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 10 mg por kilogramo por dosis.

10 Cetuximab se administra i.v. y se dosifica una vez a la semana en cantidades de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 mg por metro cuadrado por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 250 mg por metro cuadrado por dosis.

15 Bortezomib se administra i.v. y se dosifica dos veces a la semana durante 2 semanas seguido de un periodo de 10 días de descanso (ciclo de tratamiento de 21 días) durante un máximo de 8 ciclos de tratamiento en cantidades de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,5 mg por metro cuadrado por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 1,3 mg por metro cuadrado por dosis.

20 Por lo tanto en una realización de esta invención el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se usa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento (o la prevención) del cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración dos veces al día, y (2) anastrozol por vía oral en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al día.

25 En otra realización de esta invención el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se usa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento (o la prevención) del cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, en el que cada dosis es para su administración dos veces al día, y (2) anastrozol en una cantidad de aproximadamente 1,0 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al día.

30 En otra realización de esta invención el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se usa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento (o la prevención) del cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración dos veces al día, y (2) letrozol por vía oral en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al día.

35 En otra realización de esta invención el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se usa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento (o la prevención) del cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, en el que cada dosis es para su administración dos veces al día, y (2) letrozol por vía oral en una cantidad de aproximadamente 2,5 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al día.

40 En otra realización de esta invención el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se usa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento (o la prevención) del cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, en el que cada dosis es para su administración dos veces al día, y (2) letrozol por vía oral en una cantidad de aproximadamente 2,5 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al día.

45 En otra realización de esta invención el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se usa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento (o la prevención) del cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración dos veces al día, y (2) exemestano por vía oral en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al día.

55 En otra realización de esta invención el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se usa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento (o la prevención) del cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración dos veces al día, y (2) exemestano por vía oral en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al día.

describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, en el que cada dosis es para su administración dos veces al día, y (2) exemestano en una cantidad de aproximadamente 25 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al día.

5 En otra realización de esta invención el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se usa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento (o la prevención) del cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración dos veces al día, y (2) fulvestrant i.m. en una cantidad de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al mes.

15 En otra realización de esta invención el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se usa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento (o la prevención) del cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, en el que cada dosis es para su administración dos veces al día, y (2) fulvestrant i.m. en una cantidad de aproximadamente 250 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al mes.

20 En otra realización de esta invención el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se usa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento (o la prevención) del cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración dos veces al día, y (2) tamoxifeno por vía oral en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al día.

25 En otra realización de esta invención el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se usa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento (o la prevención) del cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, en el que cada dosis es para su administración dos veces al día, y (2) tamoxifeno por vía oral en una cantidad de aproximadamente 20 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al día.

30 En otras realizaciones de la invención el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se usa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento (o la prevención) del cáncer de mama que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración del compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), uno de los inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, o exemestano, y en una realización anastrozol), y uno de los antiestrógenos (por ejemplo, fulvestrant o tamoxifeno), en el que el compuesto de fórmula 1.0, inhibidor de aromatasa y antiestrógeno son para su administración en la dosificación descrita anteriormente.

35 Por lo tanto, por ejemplo en otra realización de esta invención el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se usa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento (o la prevención) del cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración dos veces al día, (2) anastrozol por vía oral en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al día, y (3) fulvestrant i.m. en una cantidad de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al mes.

45 En otra realización de esta invención el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se usa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento (o la prevención) del cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, en el que cada dosis es para su administración dos veces al día, (2) anastrozol por vía oral en una cantidad de aproximadamente 1,0 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al día, y (3) fulvestrant i.m. en una cantidad de aproximadamente 250 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al mes.



letrozol por vía oral en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al día, y (3) tamoxifeno por vía oral en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al día.

5 En otra realización de esta invención el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se usa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento (o la prevención) del cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, en el que cada dosis es para su administración dos veces al día, (2) letrozol por vía oral en una cantidad de aproximadamente 2,5 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al día, y (3) tamoxifeno por vía oral en una cantidad de aproximadamente 20 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al día.

15 En otra realización de esta invención el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se usa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento (o la prevención) del cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración dos veces al día, (2) exemestano por vía oral en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al día, y (3) tamoxifeno por vía oral en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al día.

25 En otra realización de esta invención el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) se usa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento (o la prevención) del cáncer de mama en un paciente que necesite tal tratamiento, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, en el que cada dosis es para su administración dos veces al día, (2) exemestano por vía oral en una cantidad de aproximadamente 25 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al día, y (3) tamoxifeno por vía oral en una cantidad de aproximadamente 20 mg por dosis en el que cada dosis es para su administración una vez al día.

30 Los expertos en la técnica apreciarán que cuando se usan otras combinaciones de agentes antihormonales, el agente antihormonal individual se usa en las cantidades especificadas anteriormente para ese agente antihormonal individual.

35 Otras realizaciones del tratamiento del cáncer de mama se refieren a los usos para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de mama descritos anteriormente en los que el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) es para su administración dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 100 mg por dosis.

40 Otras realizaciones del tratamiento del cáncer de mama se refieren a los usos para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de mama descritos anteriormente en los que el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) es para su administración dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 200 mg por dosis.

45 Otras realizaciones del tratamiento del cáncer de mama se refieren a los usos para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de mama descritos anteriormente en los que un agente quimioterápico es para su administración además del compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) y agente antihormonal (o agentes antihormonales). En estas realizaciones los intervalos de dosificación del compuesto de fórmula 1.0 y agentes antihormonales son tal como se describieron anteriormente en las terapias de combinación, o los descritos anteriormente para el compuesto de fórmula 1 individual y los agentes antihormonales, y las dosificaciones de los agentes quimioterápicos son las descritas anteriormente para el agente quimioterápico individual. Las dosificaciones para los agentes quimioterápicos se conocen bien en la técnica.

50 Otras realizaciones de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161) y al menos un agente antihormonal y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 Otras realizaciones de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), al menos un agente antihormonal, al menos un agente quimioterápico, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones N<sup>os</sup> 1 a 161), al menos un

agente quimioterápico, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos (fármacos) usados en los usos de esta invención están disponibles para el médico experto en composiciones farmacéuticas (formas farmacéuticas) a partir del fabricante y se usan en esas composiciones. Así, la enumeración del compuesto o la clase de compuestos en los usos descritos anteriormente puede sustituirse por una enumeración de una composición farmacéutica que comprende el compuesto particular o la clase de compuestos particulares. Por ejemplo, la realización que se refiere a un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula 1.0 para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con cantidades terapéuticamente eficaces de un taxano y un compuesto de coordinación de platino, incluye dentro de su alcance un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula 1.0 para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con cantidades terapéuticamente eficaces de una composición farmacéutica que comprende un taxano, y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de coordinación de platino.

15 Los expertos en la técnica reconocerán que las dosificaciones reales y los protocolos para la administración empleados en los usos de esta invención pueden variarse de acuerdo con el juicio del médico experto. La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad de la afección que se esté tratando. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de los conocimientos de la técnica. Puede realizarse una determinación para variar las dosificaciones y protocolos para la administración después de que el médico experto tenga en cuenta factores tales como la edad, el estado y la complejidad del paciente, así como la gravedad del cáncer que se está tratando y la respuesta del paciente al tratamiento.

20 La cantidad y la frecuencia de administración del compuesto de fórmula 1.0 y los agentes quimioterápicos se regularán de acuerdo con el juicio del médico (doctor) encargado considerando factores tales como la edad, el estado y la complejidad del paciente así como la gravedad del cáncer que se está tratando.

25 El agente quimioterápico puede administrarse de acuerdo con protocolos terapéuticos bien conocidos en la técnica. Para los expertos en la técnica será evidente que la administración del agente quimioterápico puede variarse dependiendo del cáncer que se está tratando y los efectos conocidos del agente quimioterápico sobre esa enfermedad. También, de acuerdo con el conocimiento del médico experto, los protocolos terapéuticos (por ejemplo, cantidades de dosificación y veces de administración) pueden variarse en vista de los efectos observados de los agentes terapéuticos administrados sobre el paciente, y en vista de las respuestas observadas del cáncer frente a los agentes terapéuticos administrados.

30 La administración inicial puede realizarse de acuerdo con protocolos establecidos conocidos en la técnica, y después, basándose en los efectos observados, la dosificación, modos de administración y veces de administración pueden modificarse por el médico experto.

35 La elección particular del agente quimioterápico dependerá del diagnóstico de los médicos encargados y su juicio del estado del paciente y el protocolo de tratamiento apropiado.

40 La determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de administración del agente quimioterápico durante un protocolo de tratamiento, se encuentra por supuesto dentro del conocimiento del médico experto tras la evaluación del cáncer que se está tratando y el estado del paciente.

45 Por lo tanto, de acuerdo con la experiencia y el conocimiento, el médico encargado puede modificar cada protocolo para la administración de un agente quimioterápico de acuerdo con las necesidades del paciente individual, a medida que avanza el tratamiento. Todas estas modificaciones están dentro del alcance de la presente invención.

50 La elección particular de agentes antihormonales, agentes quimioterápicos opcionales y radiación opcional dependerá del diagnóstico de los médicos encargados y su juicio del estado del paciente y el protocolo de tratamiento apropiado.

55 La determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de administración de los agentes antihormonales, agentes quimioterápicos opcionales y radiación opcional durante un protocolo de tratamiento, se encuentra por supuesto dentro del conocimiento del médico experto tras la evaluación del cáncer de mama que se está tratando y el estado del paciente.

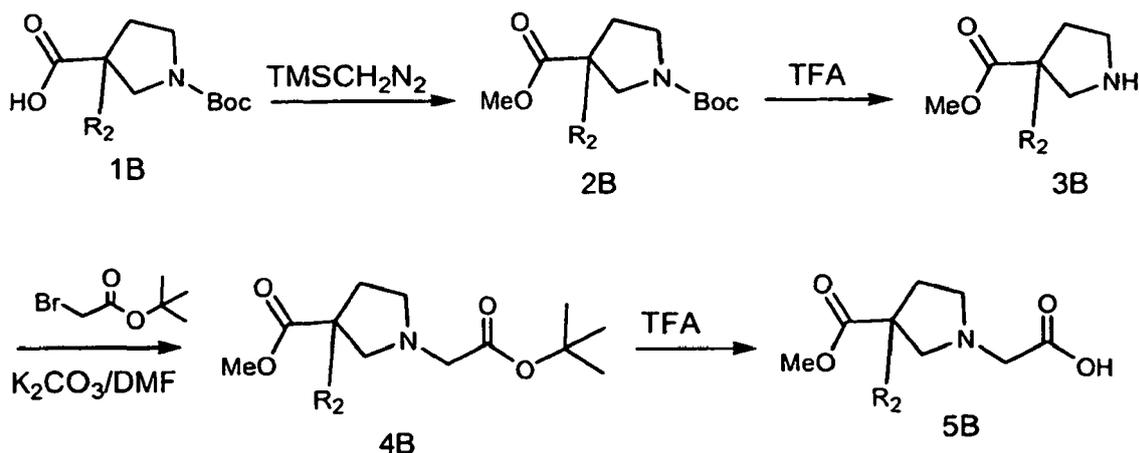
Por lo tanto, de acuerdo con la experiencia y el conocimiento, el médico encargado puede modificar cada protocolo para la administración de agentes antihormonales, agentes quimioterápicos opcionales y radiación opcional de acuerdo con las necesidades del paciente individual, a medida que avanza el tratamiento. Todas estas modificaciones están dentro del alcance de la presente invención.

El médico encargado, al juzgar si el tratamiento es eficaz a la dosificación administrada, considerará el bienestar general del paciente así como signos más definidos tales como el alivio de los síntomas relacionados con el cáncer

- (por ejemplo, dolor, tos (para el cáncer de pulmón), y respiración entrecortada (para el cáncer de pulmón)), inhibición del crecimiento tumoral, reducción real del tumor, o inhibición de la metástasis. El tamaño del tumor puede medirse mediante procedimientos convencionales tales como estudios radiológicos, por ejemplo, barrido CAT o MRI, y pueden usarse mediciones sucesivas para juzgar si se ha retardado o no el crecimiento del tumor o incluso se ha revertido. El alivio de síntomas relacionados con la enfermedad tales como el dolor, y la mejoría en el estado global, pueden usarse también para ayudar a juzgar la eficacia del tratamiento.

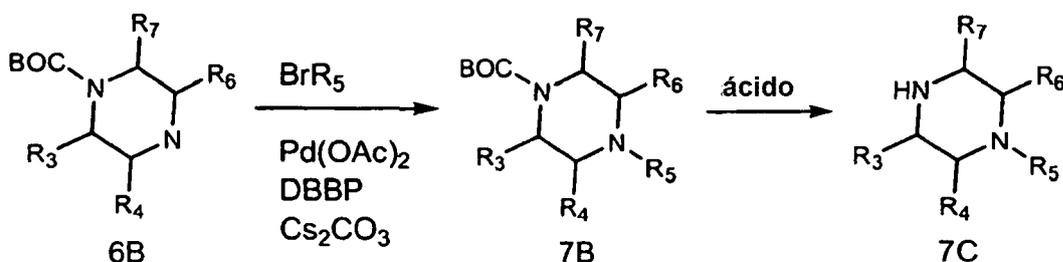
Los compuestos de la invención pueden fabricarse de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación.

### Esquema 1



- La pirrolidina sustituida de manera apropiada se prepara tal como sigue. El éster metílico de pirrolidina 1 B se prepara por reacción con TMS-diazometano. Después de eliminar el grupo protector BOC, se hace reaccionar el compuesto 3B con terc-butilacetato de bromo para obtener 4B. Después se retira el éster terc-butílico para obtener el producto intermedio 5B.

### Esquema 2



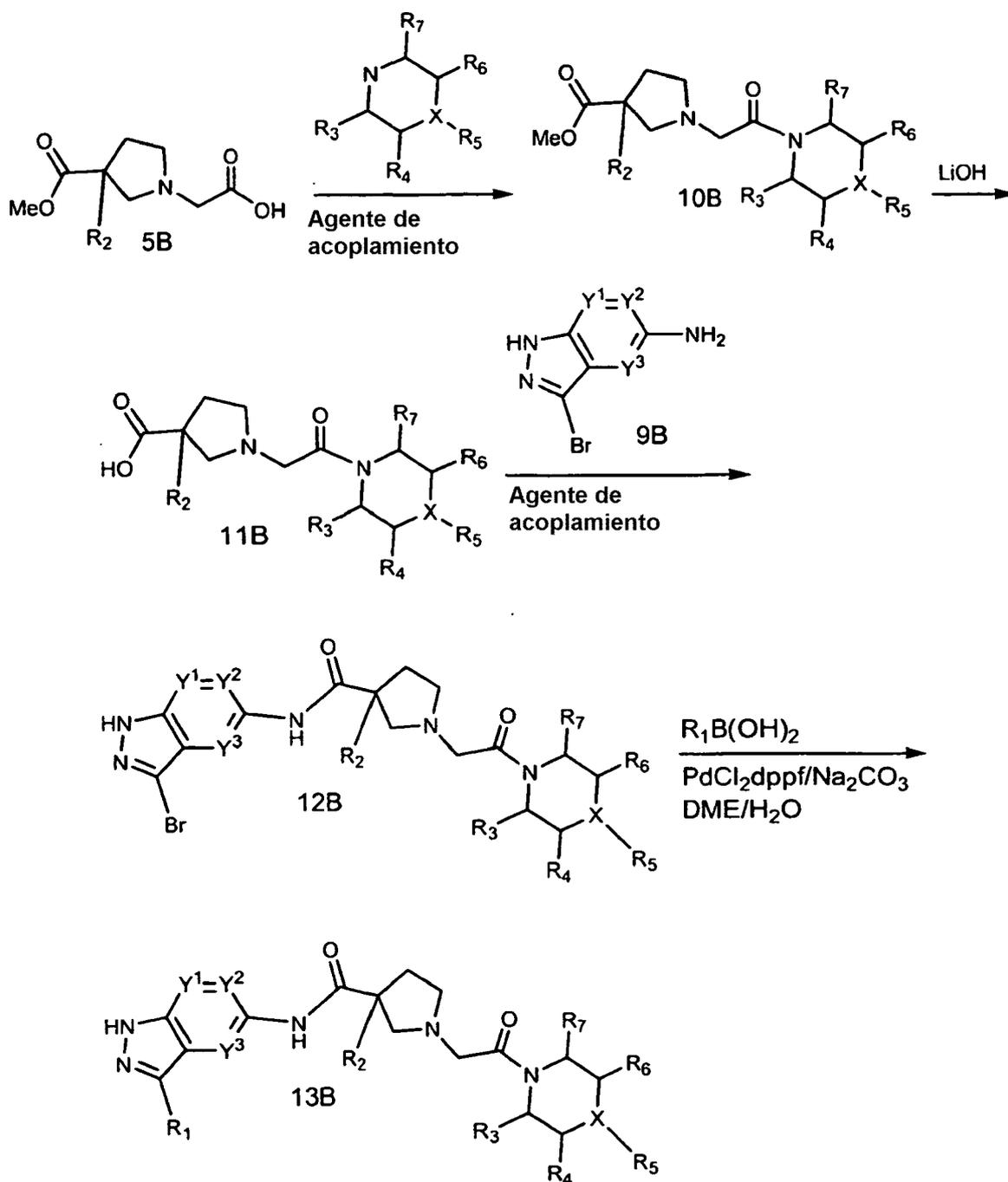
- La piperazina R<sup>5</sup> sustituida se prepara mediante un acoplamiento de tipo Buchwald de la piperazina 6B con un bromuro de arilo en presencia de paladio para obtener la piperazina 7B. Se elimina el grupo BOC usando condiciones ácidas (por ejemplo, TFA) dando piperazina 7C.

### Esquema 3

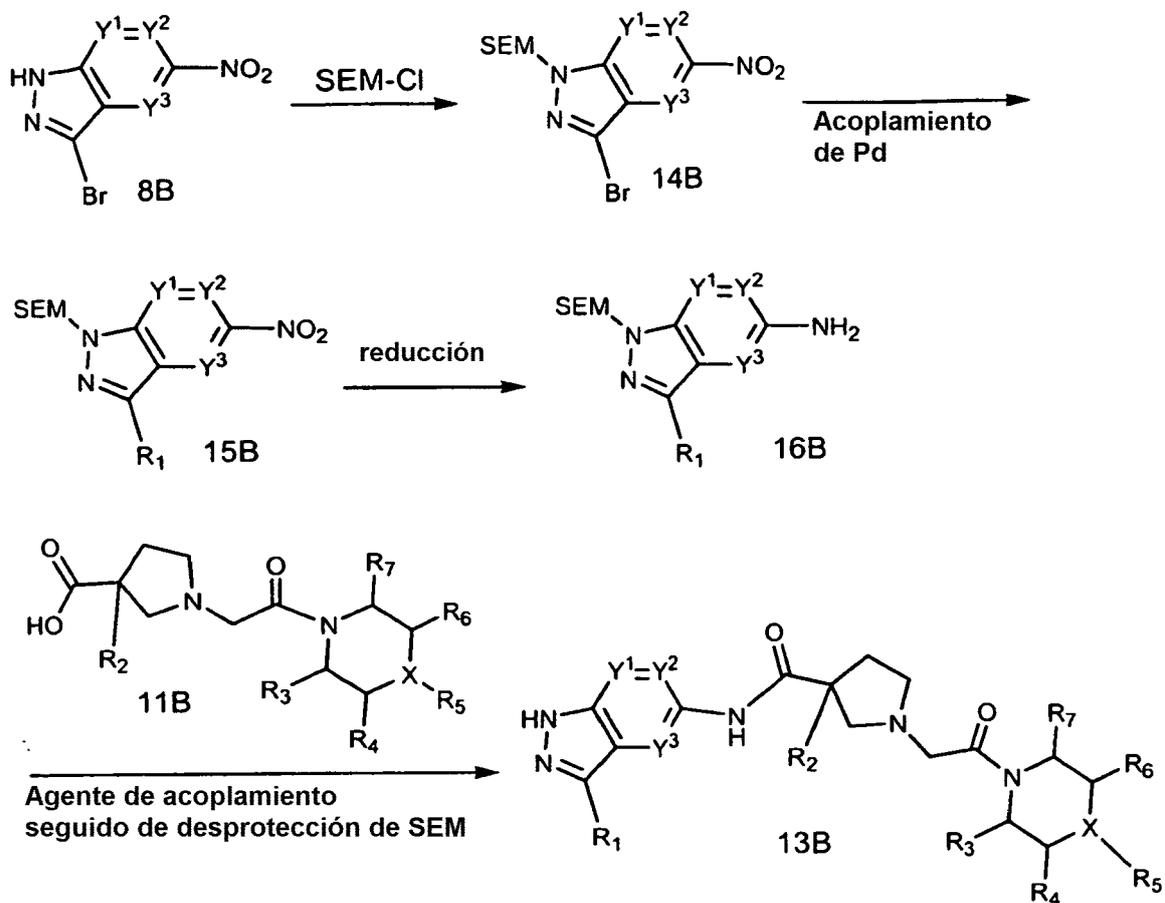


El bromuro de indazol 9B se prepara mediante reducción del compuesto nitro de indazol 8B usando condiciones reductoras tales como paladio sobre carbono en presencia de atmósfera de hidrógeno.

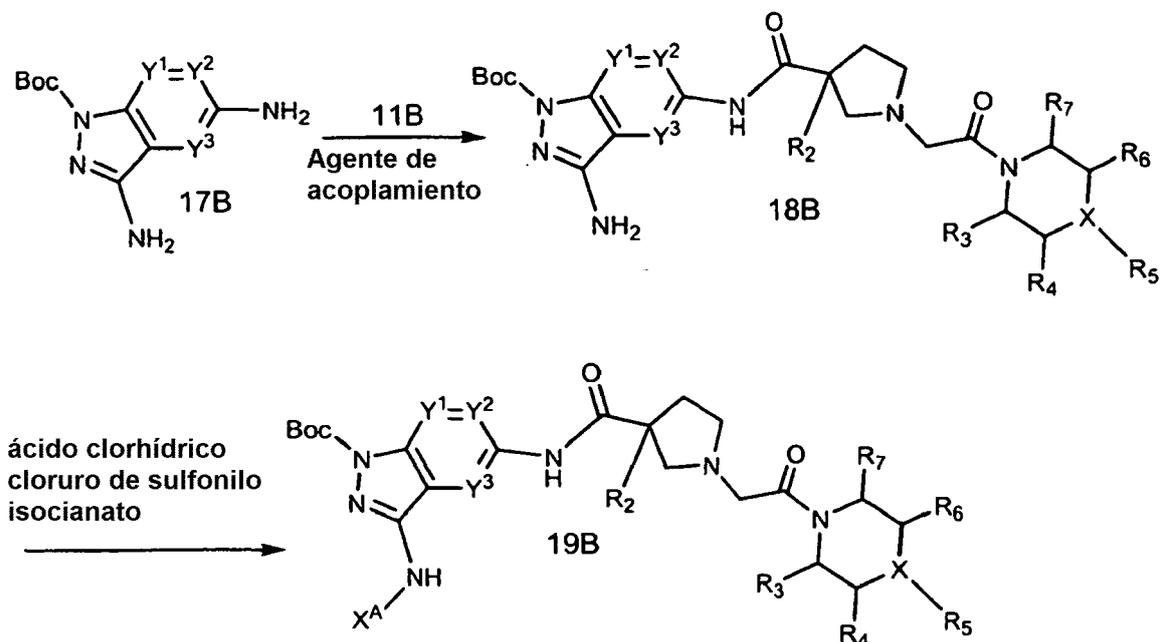
## Esquema 4



La molécula final se ensambla por acoplamiento de la pirrolidina 5B con la piperazina (X es N, véase el compuesto 7C del esquema 2), o con la piperidina (X es C, preparada en los esquemas 11 ó 12, o preparada de acuerdo con los ejemplos descritos en el presente documento, o preparada de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica), usando condiciones de acoplamiento convencionales tales como HATU en DMF para obtener 10B. Después de la hidrólisis del éster metílico para obtener 11B, se acopla después el producto intermedio de indazol 9B usando condiciones de acoplamiento convencionales tales como HATU en DMF para obtener 12B. Después se derivatiza el indazol en la posición 3 mediante acoplamiento de Suzuki con un ácido borónico para obtener el producto final 13B.

**Esquema 5**

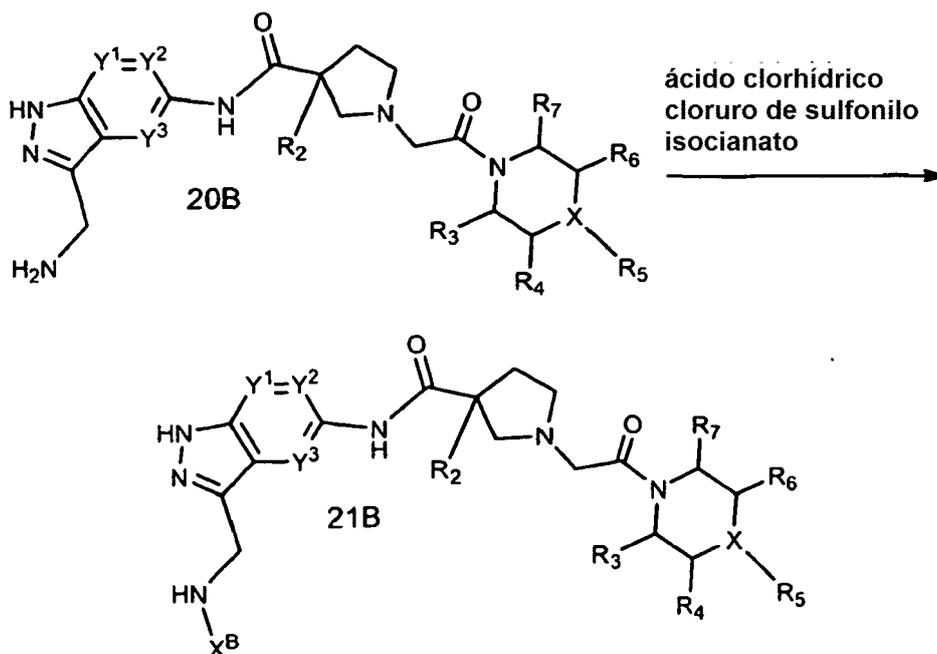
Como alternativa, el producto final 13B puede prepararse protegiendo el indazol 8B como el derivado de SEM (o tritilo) seguido de acoplamiento de Suzuki dando el producto intermedio de indazol sustituido de manera apropiada 15B. Después de la reducción usando condiciones reductoras tales como paladio sobre carbono en presencia de atmósfera de hidrógeno para obtener 16B, la amina 16B puede acoplarse a 11B usando condiciones de acoplamiento convencionales tales como HATU en DMF para obtener 13B.

**Esquema 6**

5

Pueden prepararse derivados de indazol 3-amino sustituidos de acuerdo con el esquema general 6 mediante acoplamiento del 3,5-diamino-indazol protegido con Boc 17B con 11B en condiciones de acoplamiento convencionales tales como HATU en DMF para obtener 18B. Después puede hacerse reaccionar el grupo 3-amino cloruros de ácido, cloruros de sulfonilo e isocyanatos para preparar las correspondientes amidas, sulfonamidas y ureas 19B respectivamente.

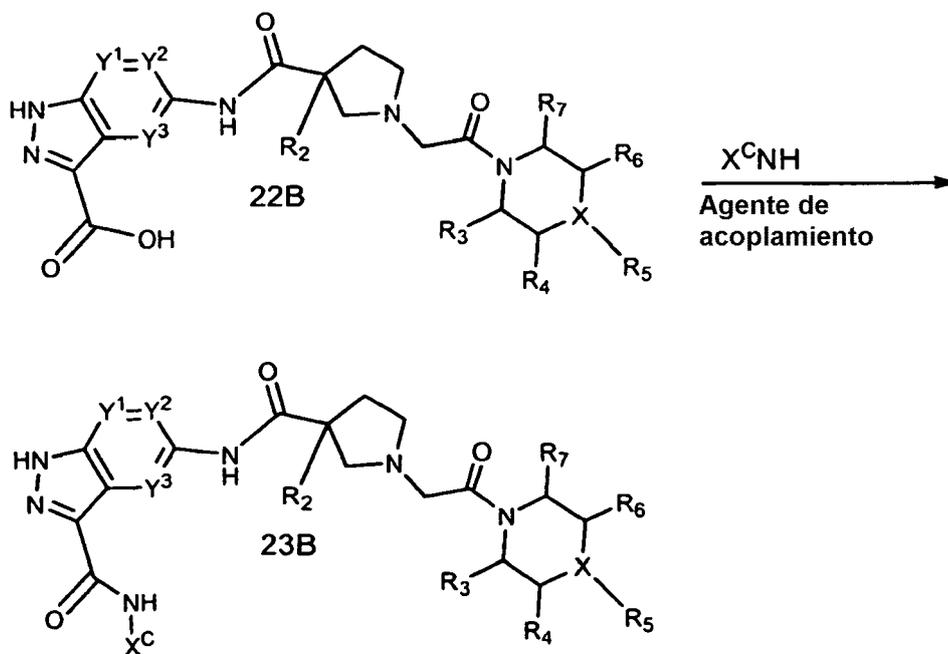
Los expertos en la técnica apreciarán que el resto -NHXA representa los grupos  $R^1$  amino-sustituidos, tales como,  $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ ,  $-\text{NR}^{32}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{14}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ , y  $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ ,

**Esquema 7**

10

El derivado de amino-metil-indazol 20B puede prepararse de acuerdo con el ejemplo 76 etapa 1 a 4 sustituyendo los anillos sustituidos de manera apropiada. Después puede hacerse reaccionar el grupo 3-aminometilo con cloruros de ácido, cloruros de sulfonilo e isocyanatos para preparar las correspondientes amidas, sulfonamidas y ureas 21 B respectivamente.

Los expertos en la técnica apreciarán que el resto  $-\text{CH}_2\text{NHX}^{\text{B}}$  representa los grupos  $\text{R}^1$  de metilo amino sustituidos, tales como  $-(\text{C}(\text{R}^{30})_2)_n\text{-NR}^{32}\text{-C}(\text{O})\text{-R}^{10}$  (en el que n es 1 y cada  $\text{R}^{30}$  es H),  $-(\text{C}(\text{R}^{30})_2)_n\text{-NR}^{32}\text{-S}(\text{O})_t\text{-R}^{10}$  (en el que n es 1 y cada  $\text{R}^{30}$  es H),  $-(\text{C}(\text{R}^{30})_2)_n\text{-NR}^{32}\text{-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}^{32})\text{-R}^{10}$  (en el que n es 1 y cada  $\text{R}^{30}$  es H),  $-(\text{C}(\text{R}^{30})_2)_n\text{R}^{13}$  (en el que n es 1, cada  $\text{R}^{30}$  es H y  $\text{R}^{13}$  es  $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ ),

**Esquema 8**

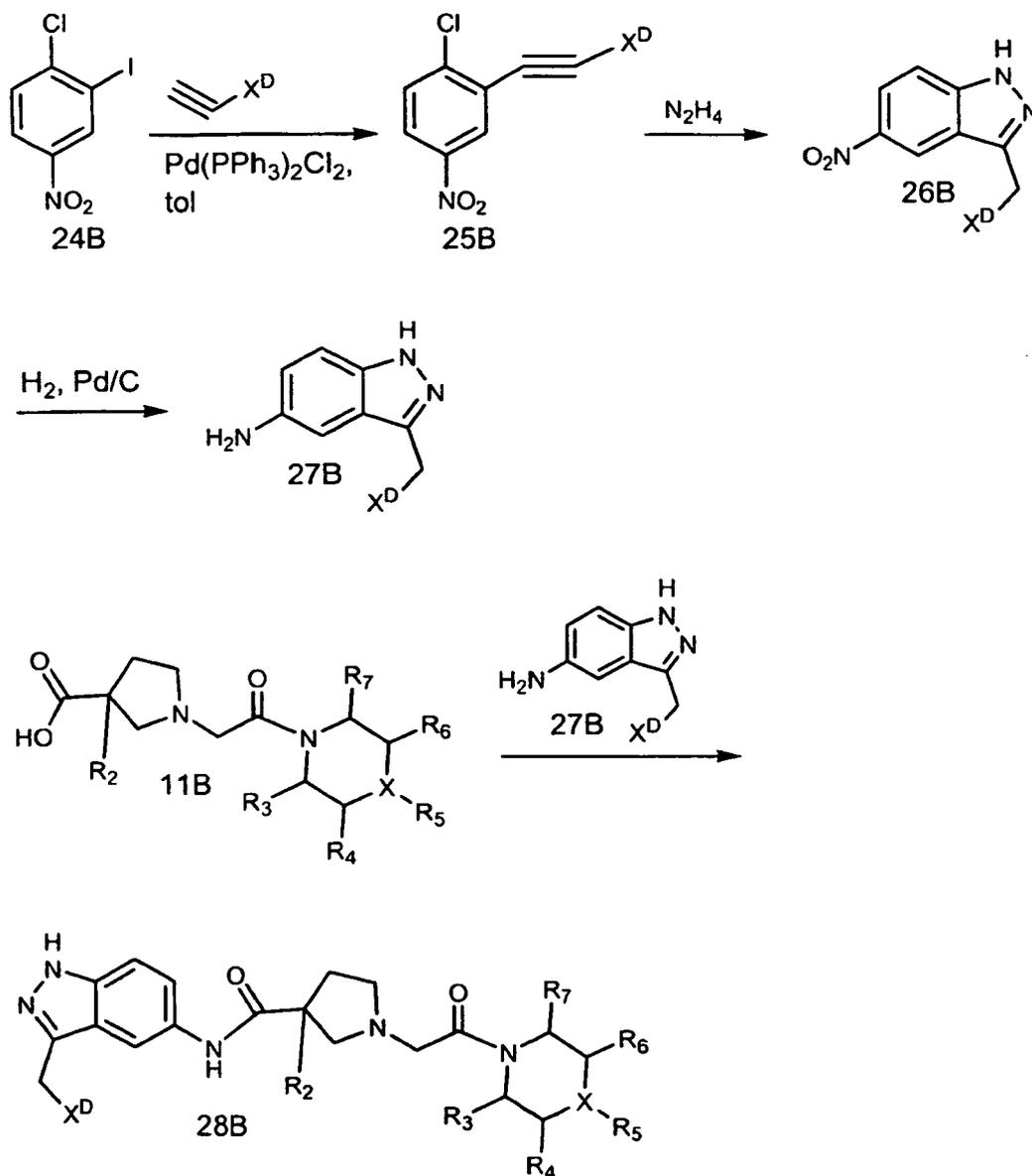
5

El compuesto de amida 23B puede prepararse siguiendo el ejemplo 87 sustituyendo el compuesto apropiado 11B (esquema general 4). Después se acopla el ácido resultante 22B con la amina apropiada en condiciones de acoplamiento convencionales tales como en presencia de EDC/HOBt para obtener 23B.

10

Los expertos en la técnica apreciarán que el resto  $-\text{C}(\text{O})\text{NHX}^{\text{C}}$  representa los grupos  $\text{R}^1$  de amida, tales como,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$  y  $-\text{C}(\text{O})\text{-NR}^{32}\text{-C}(\text{R}^{18})_3$

## Esquema 9

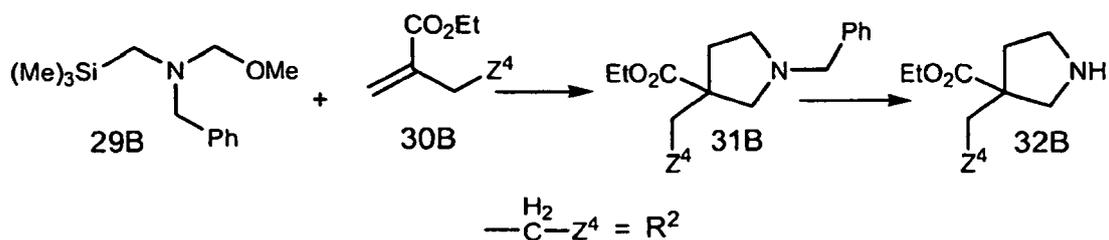


5

Pueden prepararse indazoles de tipo 27B haciendo reaccionar 24B con el acetileno sustituido de manera apropiada en presencia de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  en tolueno para obtener 25B. Después de calentar con hidrazina para obtener 26B, se obtiene 27B tras la hidrogenación. El acoplamiento de 27B con 11B en condiciones de acoplamiento convencionales tales como HATU o EDC/HOBt da 28B.

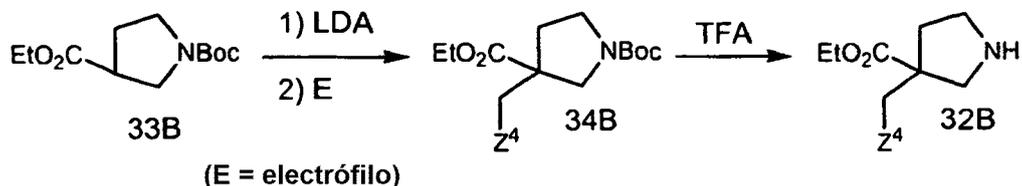
El resto  $-\text{CH}_2\text{X}^{\text{D}}$  representa grupos  $\text{R}^1$  grupos que son un sustituyente  $\text{R}^{10}$ , tal como, alquilo, heteroarilalquilo y arilalquilo.

## Esquema 10



La piperidina sustituida de manera apropiada 32B puede obtenerse haciendo reaccionar 29B con el compuesto sustituido de manera apropiada 30B en presencia de ácido trifluoroacético para obtener 31B. Después puede desprotegerse el compuesto 31B en condiciones de hidrogenación (Pd/C, H<sub>2</sub> para obtener 32B).

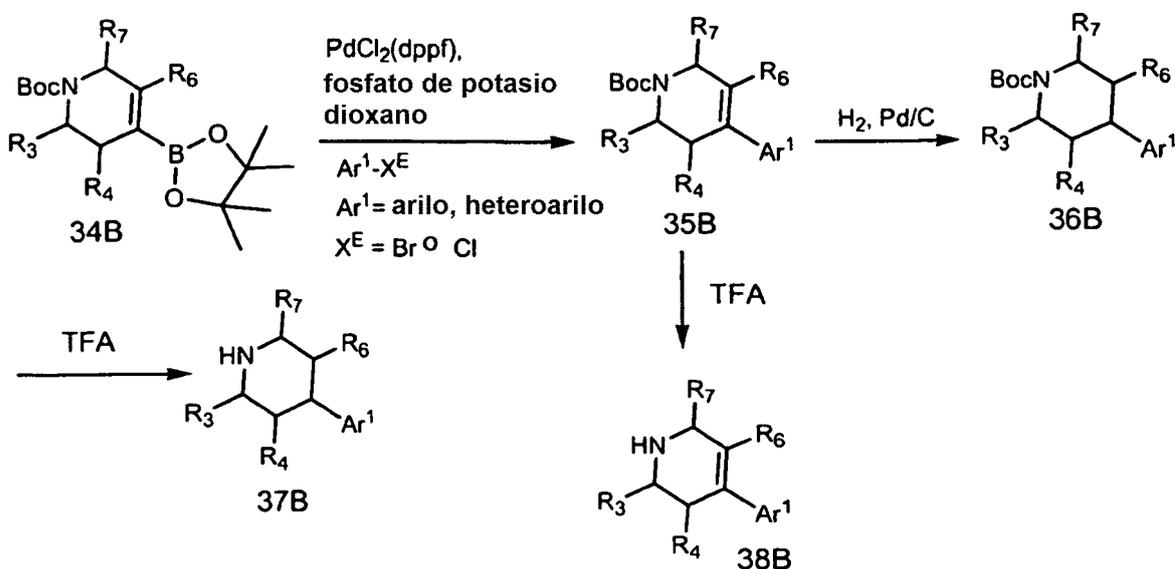
Procedimiento alternativo para el esquema 10



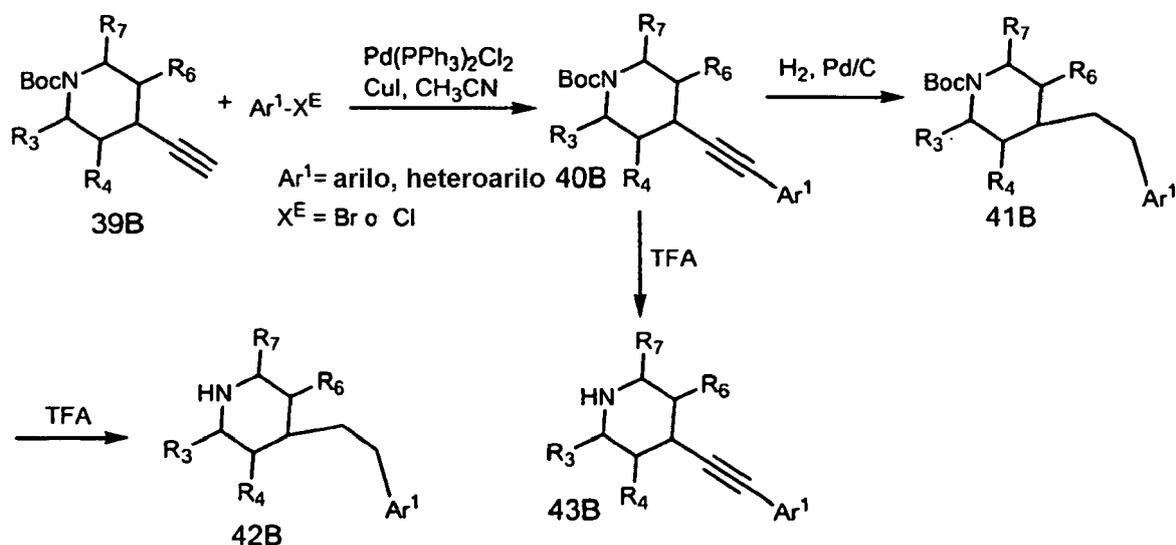
5

Como alternativa, 32B puede obtenerse mediante reacción de 33B con LDA seguido de la adición de un electrófilo adecuado tal como bromuro de alilo, tal como en el ejemplo 127, para obtener 34B. El tratamiento de 34B con ácido trifluoroacético proporciona 32B.

### Esquema 11



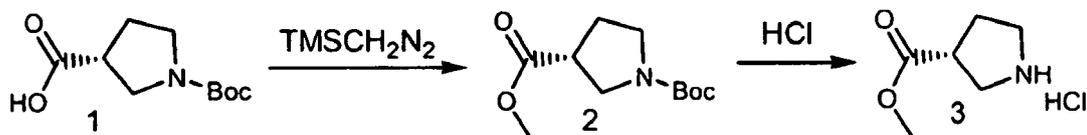
- 10 Pueden prepararse piperidinas sustituidas con arilo o heteroarilo mediante el acoplamiento de Suzuki de un haluro de arilo o heteroarilo con el boronato de pinacol 34B para obtener 35B. Después puede hidrogenarse el doble enlace del anillo para obtener 36B seguido de la eliminación del grupo protector BOC en condiciones de ácido trifluoroacético. Como alternativa el doble enlace puede conservarse y eliminarse el grupo BOC dando 38B.

**Esquema 12**

De forma análoga pueden prepararse piperizinas sustituidas con arilo o heteroarilo con un espaciador de 2 carbonos tal como se muestra en el esquema 12 mediante el acoplamiento de un haluro de arilo o heteroarilo con un derivado de acetileno 39B que puede prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para obtener 40B. Después 40B puede reducirse dando 41B seguido de la eliminación del grupo protector BOC en condiciones de ácido trifluoroacético. Como alternativa puede eliminarse el grupo protector BOC de 40B en condiciones de ácido trifluoroacético dando 43B.

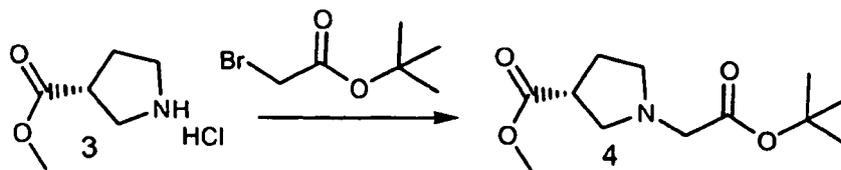
Los compuestos de esta invención se muestran a modo de ejemplo en los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitativos del alcance de la descripción. Rutas mecánicas alternativas y estructuras análogas dentro del alcance de la invención pueden ser evidentes para los expertos en la técnica.

Las condiciones de CLEM son: (1) columna: C-18 fase inversa, 5 $\mu$ m, 4,6 x 50 mm, (2) EM:PE Sciex API-150EX, y (3) HPLC: Shimadzu LC-10 ADvp, 1 ml/min, gradiente lineal del 10% de acetonitrilo en agua al 95% de acetonitrilo en agua, conteniendo ambos TFA al 0,05%

**EJEMPLO 1****Etapa (1)****Preparación de éster metílico del ácido pirrolidin-3-carboxílico**

Se disolvió éster 1-terc-butílico del ácido R-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (2,15 g, 10 mmol) en 12 ml de tolueno y 3,5 ml de metanol. Se añadió gota a gota disolución 2 N de trimetilsilildiazometano en hexanos (6,56 ml, 13,12 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas. La mezcla se evaporó para obtener 2,1 g de un aceite. El aceite se disolvió en diclorometano (15 ml) y se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se evaporó dando un aceite que cristaliza dando 1,68 g del producto del título.

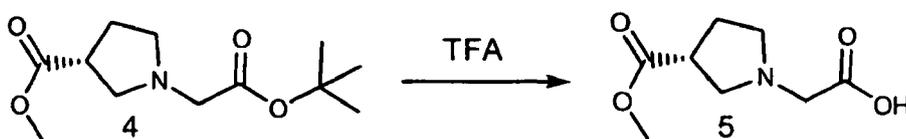
**Etapa 2****Preparación de éster metílico del ácido 1-terc-butoxicarbonilmetil-pirrolidin-3-carboxílico**



5 Se disolvió éster metílico del ácido R-pirrolidin-3-carboxílico (1,5 g, 9,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (45 ml). Se añadió diisopropiletilamina (5,7 ml, 31 ml) seguido de carbonato de cesio (4,35 g, 13,3 mmol). Se añadió gota a gota bromoacetato de terc-butilo (1,5 ml, 10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción que después se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para obtener el producto del título en bruto. El producto en bruto se sometió a cromatografía para obtener 2,15 g, 97% del producto del título.

### Etapa 3

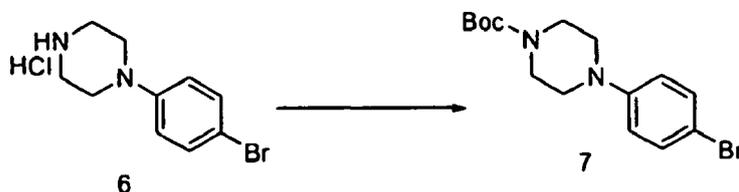
#### Preparación de éster metílico del ácido 1-carboximetil-pirrolidin-3-carboxílico



10 Se disolvió éster metílico del ácido R-1-terc-butoxicarbonilmetil-pirrolidin-3-carboxílico ( 2,15 g, 8,8 mmol) en 20 ml de ácido trifluoroacético al 50%/diclorometano y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó dando un aceite y se intercambió con ácido clorhídrico disolviendo en 20 ml de diclorometano y añadiendo 10 ml de HCl 1 N en éter para obtener 3,35 g de un sólido gomoso.

### Etapa 4

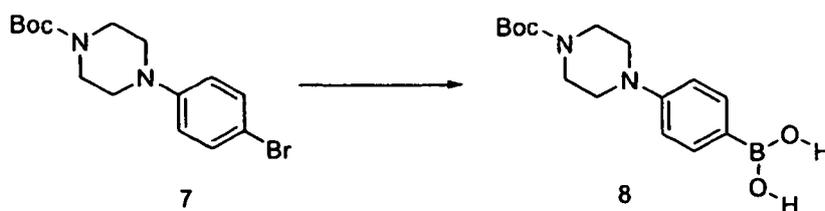
#### Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromo-fenil)-piperazin-1-carboxílico



20 Se disolvió clorhidrato de 1-(4-bromo-fenil)-piperazina (9 g, 38 mmol) en 250 ml de diclorometano y se añadieron 9 ml de trietilamina. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (8,34 g, 39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio saturado (100 ml), se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para obtener 10,19 g de producto cristalino.

### Etapa 5

#### Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(ácido 4-borónico-fenil)-piperazin-1-carboxílico



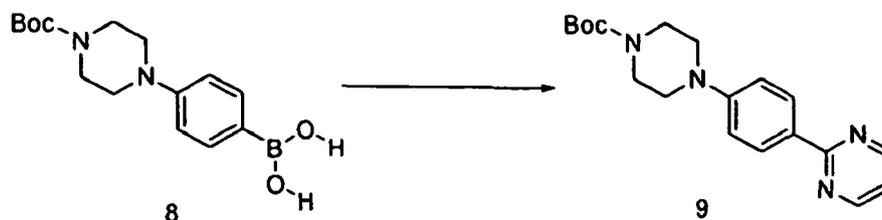
25 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromo-fenil)-piperazin-1-carboxílico (10,19 g, 30 mmol) en 26 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió hasta -78 C bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Se añadió gota a gota una disolución 2,5 N de n-butil-litio en hexanos (26 ml, 65 mmol) y se agitó durante 30 min. Se añadió borato de triisopropilo ( 14,68 ml, 63,6 mmol) a lo largo de 10 min. y se dejó calentar la mezcla de reacción gradualmente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio (75 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 5 min. se añadió ácido o-fosfórico al 85% (7,27 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces, se secó

30

sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se sometió a cromatografía en una columna de sílice para obtener 5,74 g del producto del título.

#### Etapa 6

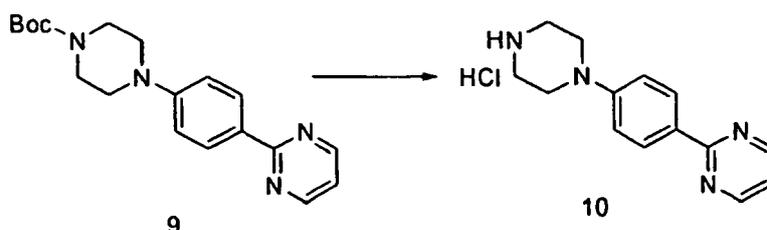
##### Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-carboxílico



5 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-(4-ácido borónico-fenil)-piperazin-1-carboxílico (5,93 g, 19,3 mmol) en 50 ml de una mezcla al 50% de N,N-dimetilformamida/agua. Se añadió  $K_2CO_3$  (16 g) y se desgasificó la mezcla y se purgó con nitrógeno. Se añadió Pd (dppf) $2Cl_2$  (1,57 g) y 2-cloropirimidina (2,72 g) y se agitó la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 8 horas el producto se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice para obtener 5,03 g (76,6%) del producto del título.

#### Etapa 7

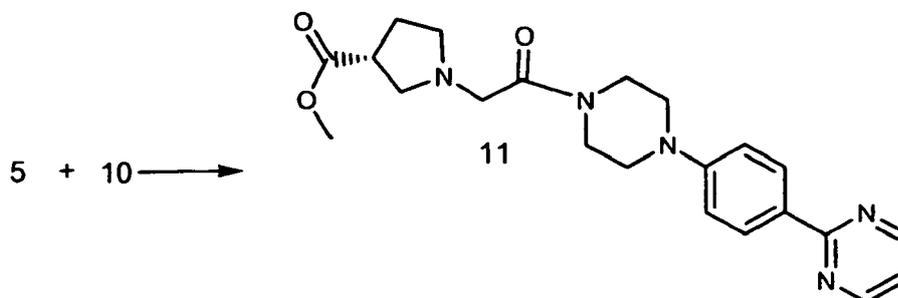
##### Preparación de 2-(4-piperazin-1-il-fenil)-pirimidina



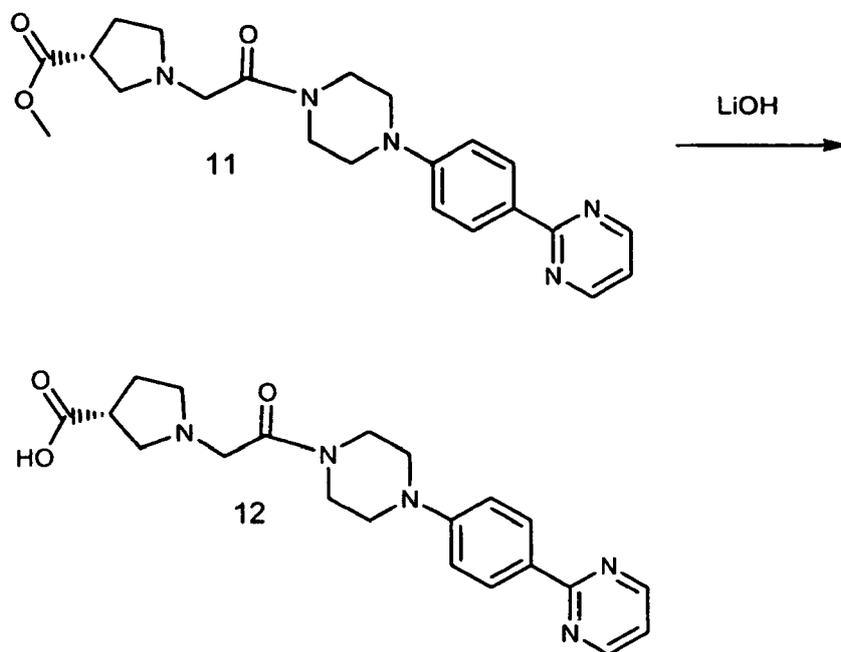
15 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-carboxílico 5,03 g en 25 ml de diclorometano y se añadieron 10 ml de HCl 4 N dioxano. Después de agitar durante 2 h, la mezcla se evaporó después para obtener el producto del título.

#### Etapa 8

##### Preparación de éster metílico del ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico



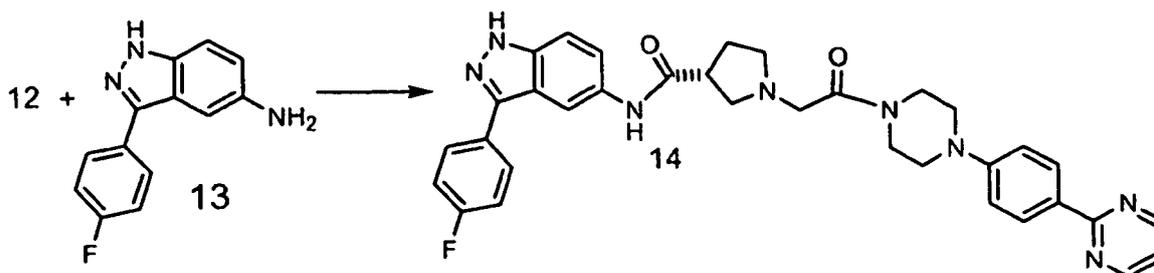
25 Se disolvieron 2-(4-piperazin-1-il-fenil)-pirimidina (compuesto 10 de la etapa 7, 14,7 mmol) y éster metílico del ácido 1-carboximetil-pirrolidina-3-carboxílico (compuesto 5 de la etapa 3, 17,6 mmol) en 72 ml de DMF. Se añadieron trietilamina (8 ml, 57 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (2,29 g) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (3,43 g, 18 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 24 h. Después de lavar con salmuera, extraer con diclorometano, y secar sobre sulfato de magnesio, la mezcla se evaporó y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice para obtener 5,0 g del producto del título.

**Etapa 9****Preparación de ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico**

- 5 Se disolvió éster metílico del ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico (compuesto 11 de la etapa 8, 3,3 g, 8,06 mmol) en metanol y se añadieron 10 ml de hidróxido de litio 1 N. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Se añadieron 10 ml de HCl 1 N a la mezcla de reacción y se evaporó dando un sólido de color blanco (3,94 g)

**Etapa 10**

- 10 **Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico**



- 15 Se disolvieron 3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-ilamina (0,11 g, 0,5 mmol) y ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico (compuesto 12 de la etapa 9, 0,125 g, 0,25 mmol) en 4 ml de DMF. Se añadieron hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (HATU) (0,24 g, 0,63 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,76 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y se extrajo con diclorometano. Después de secar sobre sulfato de magnesio y filtrarse, la mezcla se evaporó y se sometió a cromatografía para obtener 36,7 mg del producto del título.

**EJEMPLO 2****Etapa 1**

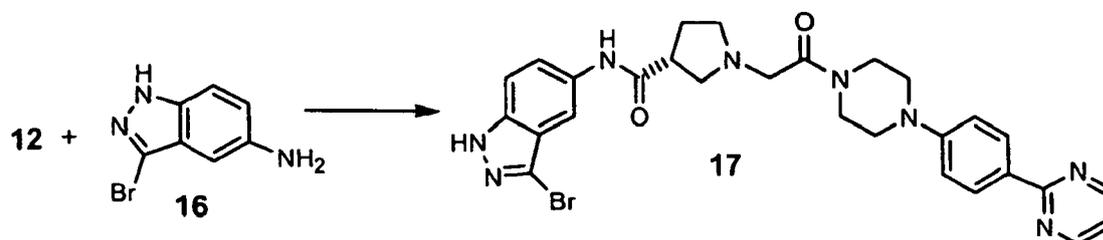
- 20 **Preparación de 3-bromo-1H-indazol-5-ilamina**



Se disolvieron bromuro **15** (4,2 g, 17,4 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento de Barbet, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.; Fr; 21; 4; 1986, 359) y cloruro estannoso hidratado (17,0 g, 75,3 mmol) en EtOH (35 ml). El producto bruto se agitó a 70 °C durante 2,5 h. El producto bruto se enfrió hasta ta y se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml). El pH se hizo básico mediante la adición de NaOH al 15% en peso (100 ml). Se extrajo la fase ac. con EtOAc. La fase de EtOAc se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó dando 1,82 g del producto en bruto.

### Etapa 2

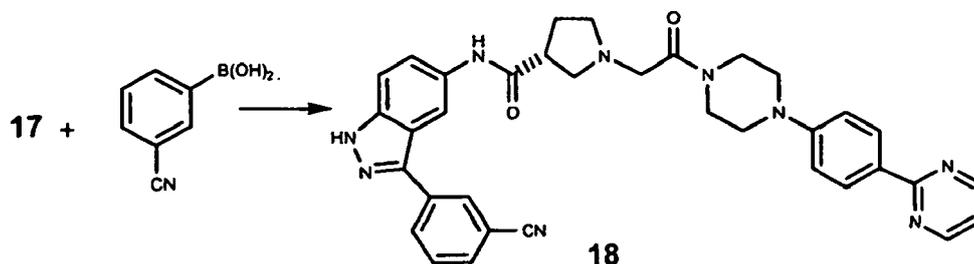
**Preparación de (3-bromo-1H-indazol-5-il)-amida del ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}1-pirrolidin-3-carboxílico**



Se disolvieron 3-bromo-1H-indazol-5-ilamina bruta **16** (403 mg, 1,9 mmol) y ácido carboxílico **12** del ejemplo 1 etapa 9 (357 mg, 0,90 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) y DMF (3 ml). al producto bruto se le añadió trietilamina (1,01 ml), y HATU (722 mg, 1,9 mmol). El producto bruto se agitó a ta durante 5 h bajo una corriente de nitrógeno. Al producto bruto se le añadieron porciones adicionales de 3-bromo-1H-indazol-5-ilamina **16** (300 mg, 1,42 mmol), HATU (500 mg, 1,32 mmol), y diisopropiletilamina (0,3 ml). Al producto bruto se le añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y DMF (3 ml). El producto bruto se agitó durante una noche bajo una corriente de nitrógeno. El producto bruto se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> sat. a ta. El producto bruto se diluyó en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó. El producto bruto se sometió a cromatografía dando 367 mg del producto.

### Etapa 3

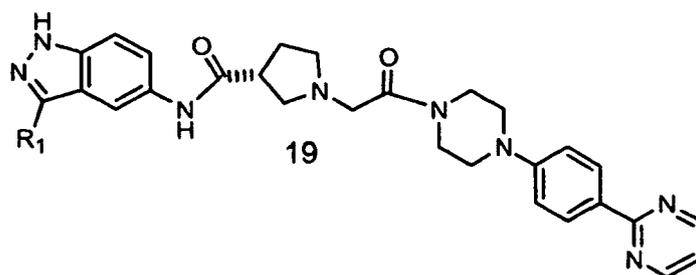
**Preparación de [3-(3-ciano-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico**



A una disolución de bromuro **17** de la etapa 2 (107 mg, 0,18 mmol) en DME (2 ml) y agua destilada (0,5 ml) en un recipiente de reacción cónico para microondas se le añadió ácido borónico (107 mg, 0,73 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg, 0,94 mmol) y PdCl<sub>2</sub>dppf (59 mg, 0,072 mmol). El producto bruto se cerró herméticamente con tapa del recipiente de reacción. El producto bruto se calentó a 120 °C en microondas EMRY optimizer durante 600 s. El producto bruto se enfrió y se inactivó con agua a ta. Se extrajo la fase ac. con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó. El producto bruto se purificó a través de placa preparativa dando 55 mg del producto. CL espec. mas. M + 1 a tiempo de retención: 612,1 a 3,17

### EJEMPLOS 3 a 60

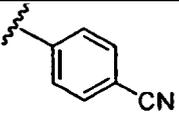
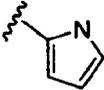
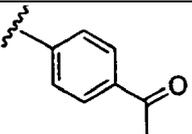
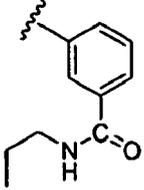
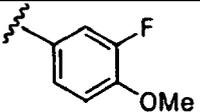
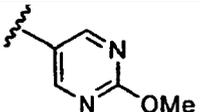
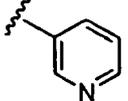
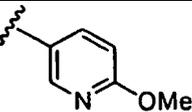
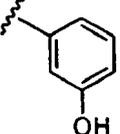
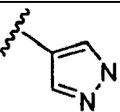
Siguiendo un procedimiento similar al del ejemplo 2, se hizo reaccionar el compuesto **17** con R<sup>1</sup>B(OH)<sub>2</sub> para preparar, a través de la reacción de Suzuki con microondas, el compuesto **19**:

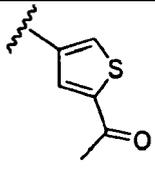
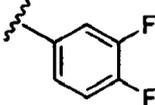
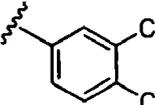
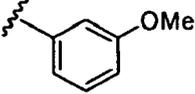
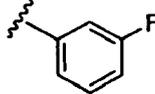
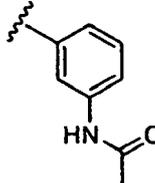
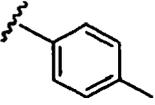
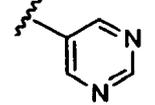
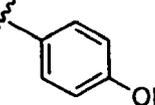
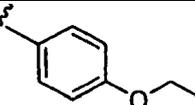


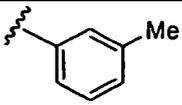
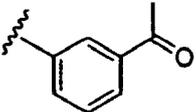
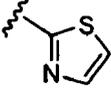
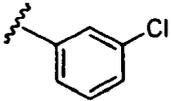
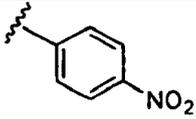
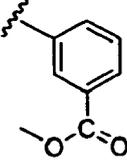
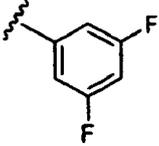
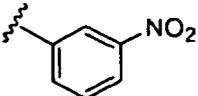
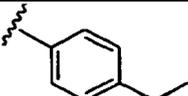
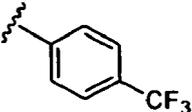
en el que R<sup>1</sup> se define en la tabla 1. En la tabla 1 "Ej." representa "ejemplo".

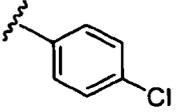
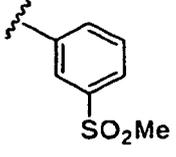
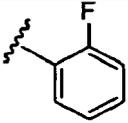
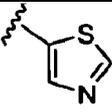
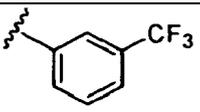
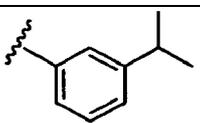
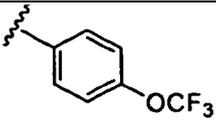
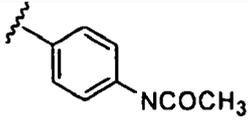
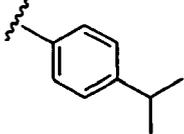
**Tabla 1**

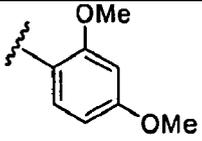
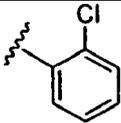
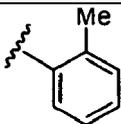
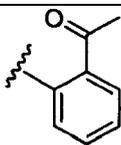
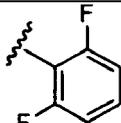
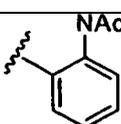
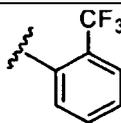
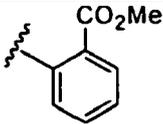
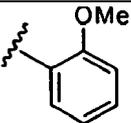
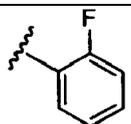
Ej.	R <sup>1</sup>	CL espec. mas. M + 1 a tiempo de retención
3		587 a 3,61 min
4		-----
5		617,1 a 2,86 min
6		-----
7		647,2 a 2,83
8		-----
9		-----
10		-----

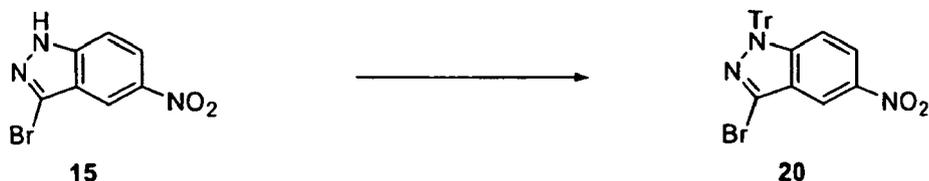
11		612,1 a 3,09
12		576,3 a 2,5
13		629,3 a 2,57
14		-----
15		-----
16		-----
17		-----
18		-----
19		603,1 a 2,87
20		-----

21		635,2 a 3,13
22		-----
23		-----
24		617,1 a 3,24
25		605,1 a 3,24
26		644,2 a 2,87
27		601,1 a 3,29
28		-----
29		601,1 a 2,81
30		631,2 a 3,13

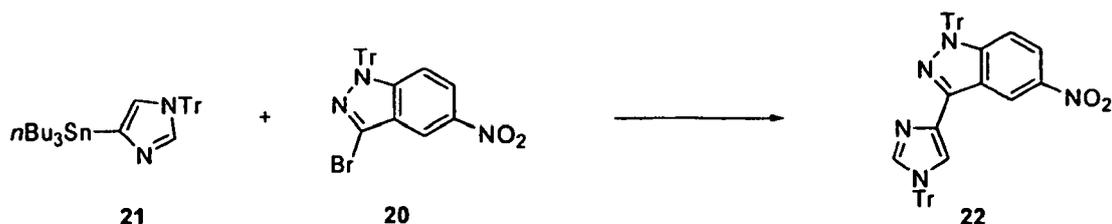
31		601,1 a 3,27
32		629,1 a 3,02
33		594 a 3,35
34		621,1 a 3,40
35		632,1 a 3,31
36		645,2 a 3,22
37		-----
38		632,1 a 3,29
39		615,1 a 3,24
40		655,1 a 3,48

41		621,1 a 3,38
42		652 a 2,97
43		605,1 a 2,94
44		594 a 3,13
45		655,1 a 3,48
46		629,1 a 3,51
47		-----
48		-----
49		644,1 a 3,54
50		629,1 a 3,56

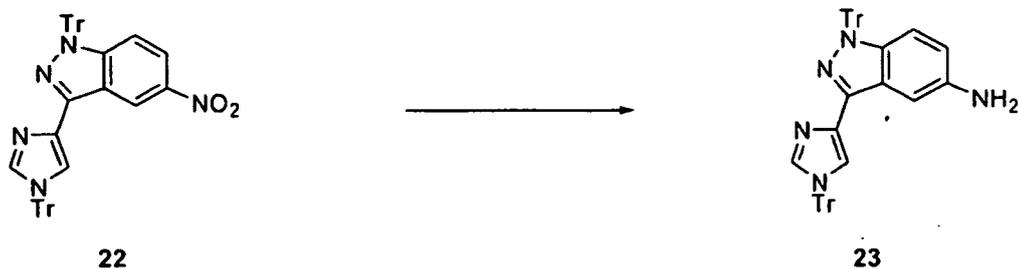
51		647,2 a 2,9
52		621,1 a 2,73
53		601,1 a 3,13
54		629,1 a 2,98
55		623,1 a 3,08
56	 (Ac = CH <sub>3</sub> C(O)-)	644,2 a 2,85
57		655,1 a 3,38
58		645,2 a 3,05
59		617,1 a 2,83
60		305,1 a 2,94

**EJEMPLO 61****Etapa 1****Preparación de 3-bromo-5-nitro-1-tritil-1H-indazol**

- 5 A una disolución de **15** (3,8 g, 15,7 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (100 ml) se le añadió carbonato de potasio (10,42 g, 75,4 mmol) seguido de la adición de TrCl (15,9 g, 56,4 mmol) a ta durante 48 h. El disolvente se evaporó y el producto bruto se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El producto bruto se inactivó con agua. Se extrajo la fase ac. con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavó la fase orgánica combinada con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó. El producto bruto sólido se colocó en un embudo de filtro y se lavó con EtOAc al 20% / hexano (1 l) y EtOAc al 5% / hexano (500 ml). El sólido bruto se recogió del filtro y se secó durante una noche produciendo 7 g del producto.

**Etapa 2****Preparación de 5-nitro-1-tritil-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1H-indazol**

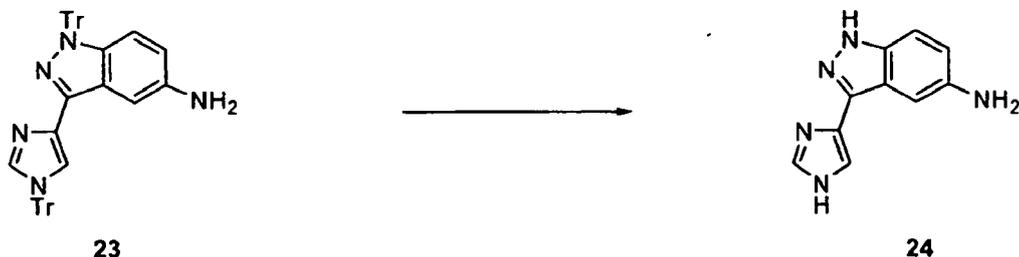
- 15 Una disolución de **21** (2,73 g, 6,19 mmol, preparada de acuerdo con Jetter, M. C.; Reitz, A. B. Synthesis, 1998, 829-831), bromuro **36** (0,73 g, 2,07 mmol) y Pd(PPh)<sub>4</sub> (474 mg, 0,41 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. El producto bruto se enfrió, se evaporó, y se sometió a cromatografía proporcionando 730 mg del producto.

**Etapa 3****Preparación de 1-tritil-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1H-indazol-5-ilamina**

- 20 A una disolución de **22** (730 mg, 1,02 mmol g, 17,4 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió Pd al 10% en peso/C (700 mg). El producto bruto se tapó con un tapón de 3 vías con conexiones tanto a vacío como también a un globo de gas hidrógeno. El producto bruto se desgasificó usando aspiradora doméstica y se volvió a presurizar con gas hidrógeno. El procedimiento se repitió 5X. El producto bruto se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a ta durante 3 h. El producto bruto se filtró a través de un filtro de microfibras. El filtrado se evaporó y se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

## Etapa 4

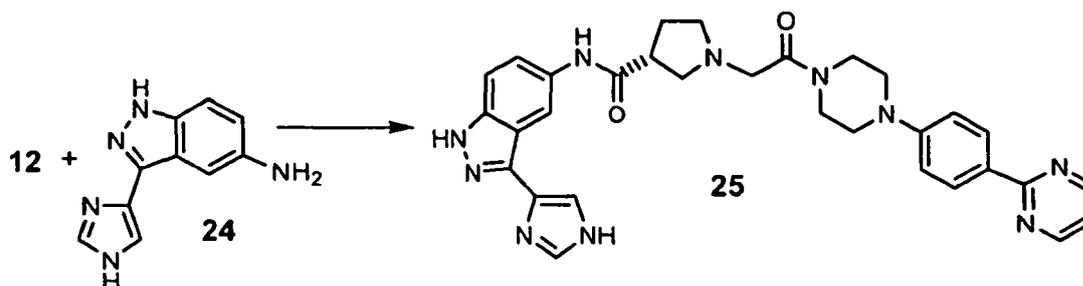
## Preparación de 3-(1H-imidazol-4-il)-1H-indazol-5-ilamina



- 5 A una disolución de ilamina **23** (bruta 420 mg, 1,02 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml) se le añadió TFA (1 ml) a ta. El producto bruto se agitó a ta durante 60 h. El producto bruto se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. a ta. El producto bruto se evaporó y se filtró a través de un lecho de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El producto bruto se evaporó y se purificó a través de placas de preparación dando 120 mg del producto.

## Etapa 5

- 10 Preparación de [3-(1H-imidazol-4-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-(2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil)-pirrolidin-3-carboxílico



- 15 Se disolvieron la amina **24** (82 mg, 0,41 mmol) y el ácido carboxílico **12** (81 mg, 0,21 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) y DMF (2 ml). Al producto bruto se le añadió TEA (1,16 ml), y HATU (156 mg, 0,41 mmol). El producto bruto se agitó a ta durante 22 h bajo una corriente de nitrógeno. El producto bruto se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. a ta y se filtró sobre un lecho de gel de sílice. El producto bruto se evaporó y se purificó a través de placas de preparación dando 17 mg del producto.

**EJEMPLO 62**

## Etapa 1

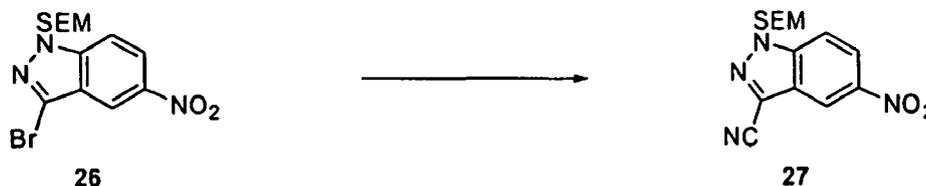
## Preparación de 3-bromo-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol



- 20 A una disolución de **15** (7,9 g, 32,6 mmol) en DMF (163 ml) se le añadió NaH al 60% en peso (2,0 g, 49 mmol) en porciones durante 5 min a ta. El producto bruto se agitó a ta durante 30 min antes de la adición de SEMCI (7,5 ml, 42,4 mmol) a ta. El producto bruto se agitó a ta durante 58 h. El producto bruto se inactivó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se diluyó en EtOAc. Se extrajo la fase ac. con EtOAc 3X. Se lavó la fase orgánica combinada con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se evaporó. El producto bruto se sometió a cromatografía dando 7,4 g del producto.
- 25

## Etapa 2

## Preparación de 5-amino-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbonitrilo



5 A una disolución de bromuro **26** (550 mg, 1,34 mmol) en DMF (5 ml) en un recipiente de reacción para microondas de 10 ml se le añadió  $\text{ZnCN}_2$  (160 mg, 1,34 mmol) y  $\text{PdCl}_2\text{dppf}$  (320 mg, 0,39 mmol). El producto bruto se cerró herméticamente con la tapa del recipiente de reacción. El producto bruto se calentó a 180 °C en un microondas EMRY optimizer durante 1800 s. El producto bruto se enfrió y se inactivó con agua a ta. El producto bruto se diluyó en EtOAc y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  3X. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se evaporó. El producto bruto se sometió a cromatografía dando 150 mg del producto.

## 10 Etapa 3

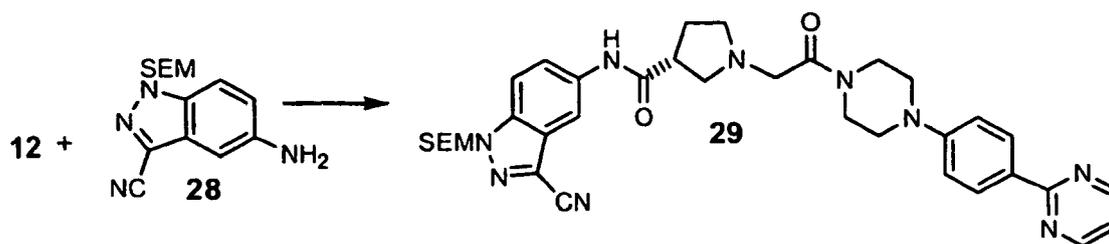
## Preparación de 5-amino-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbonitrilo



15 A una disolución de nitrilo **27** (150 mg, 0,47 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadió Pd al 10% en peso/C (30 mg). El producto bruto se tapó con un tapón de 3 vías con conexiones tanto a vacío como también a un globo de gas hidrógeno. El producto bruto se desgasificó usando una aspiradora doméstica y se represurizó con gas hidrógeno. El procedimiento se repitió 5X. El producto bruto se agitó a ta durante 4 h. El producto bruto se filtró a través de un filtro de microfibra. El filtrado se evaporó y se purificó a través de placa de preparación dando 70 mg del producto.

## Etapa 4

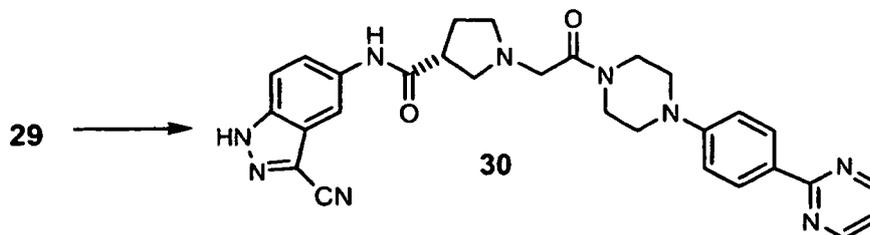
## 20 Preparación de [3-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico



25 Se disolvieron la amina **28** (242 mg, 0,84 mmol) y el ácido carboxílico **12** (162 mg, 0,42 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) y DMF (2 ML). Al producto bruto se le añadió DIPEA (0,3 ml, 1,68 mmol) y HATU (326 mg, 0,84 mmol). El producto bruto se agitó a ta durante 18 h bajo una corriente de nitrógeno. El producto bruto se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. a ta. El producto bruto se diluyó en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se evaporó. El producto bruto se sometió a cromatografía dando 212 mg del producto.

## Etapa 5

Preparación de (3-ciano-1H-indazol-5-il)-amida del ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico

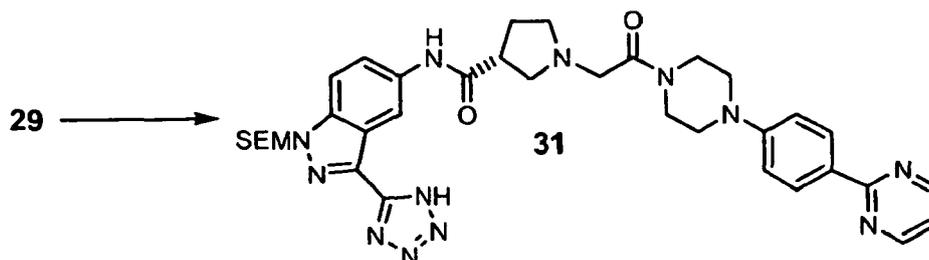


- 5 A una disolución de **29** (20 mg, 0,03 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) a ta. El producto bruto se agitó a ta durante 18 h. El producto bruto se evaporó y se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. a ta. El producto bruto se evaporó y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se evaporó. El producto bruto se purificó a través de placa de preparación dando 13 mg del producto.

**EJEMPLO 63**

## 10 Etapa 1

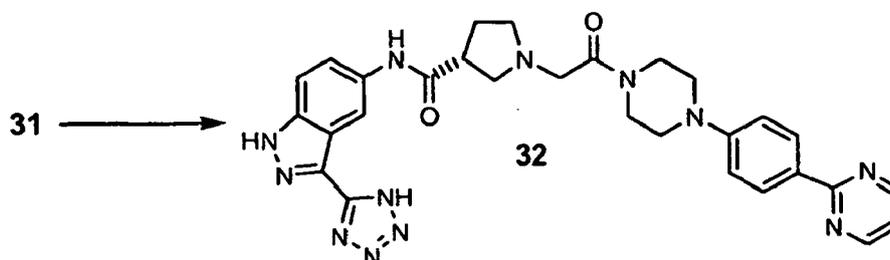
Preparación de [3-(1H-tetrazol-5-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico



- 15 A una disolución de **29** del ejemplo 62, etapa 4 (40 mg, 0,061 mmol) en DMF se le añadió  $\text{NaN}_3$  (12 mg, 0,18 mmol) y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (13 mg, 0,24 mmol). El producto bruto se agitó a 100 °C durante 18 h. El producto bruto se enfrió, se evaporó, y se filtró a través de un lecho de algodón. El producto bruto se evaporó y se purificó a través de placa de preparación dando 31 mg de una mezcla de dos isómeros.

## Etapa 2

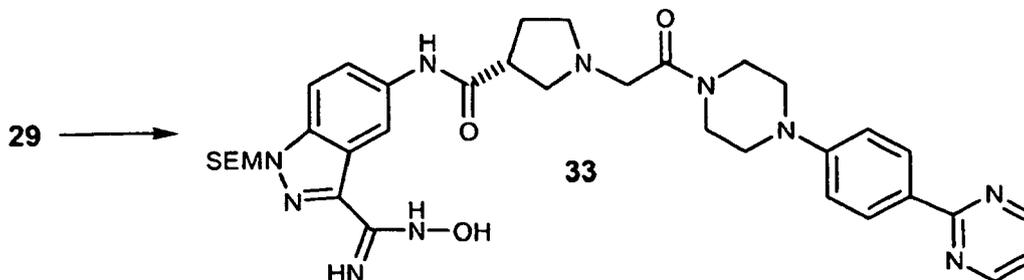
20 Preparación de [3-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico



- 25 A una disolución de **31** de la etapa 1 (31 mg, 0,054 mmol, 2 isómeros) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) a ta. El producto bruto se agitó a ta durante 5 h. El producto bruto se evaporó y se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. a ta. El producto bruto se evaporó y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se evaporó. El producto bruto se purificó a través de placa de preparación dando 13 mg del producto.

**EJEMPLO 64****Etapa 1**

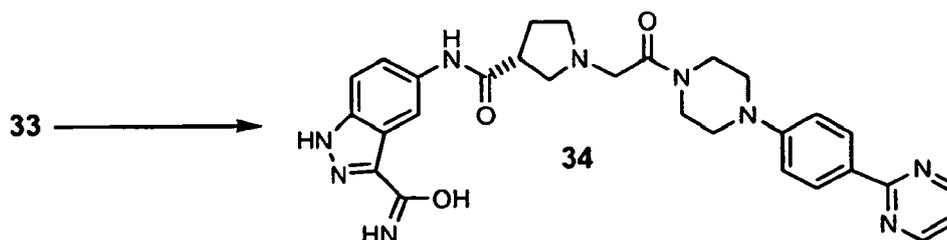
Preparación de ácido 5-[(1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carbonil)-amino]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboximídico



A una disolución de nitrilo **29** del ejemplo 63, etapa 4 (40 mg, 0,06 mmol) en EtOH (0,4 ml) se le añadió DIPEA (0,1 ml, 0,6 mmol) y  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (21 mg, 0,3 mmol) a ta. El producto bruto se agitó a 45 °C durante 18 h. El producto bruto se enfrió, se evaporó, y se filtró a través de un lecho de algodón. El producto bruto se evaporó y se purificó a través de placa de preparación dando 18 mg del producto.

**Etapa 2**

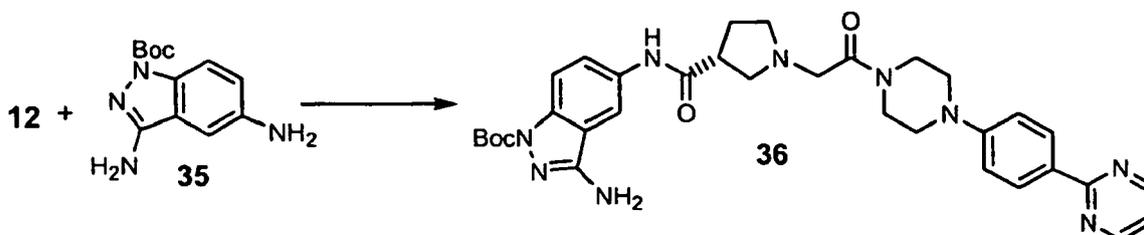
Preparación de ácido 5-[(1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carbonil)-amino]-1H-indazol-3-carboximídico



15 A una disolución de **33** de la etapa 1 (18 mg, 0,03 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) a ta. El producto bruto se agitó a ta durante 5 h. El producto bruto se evaporó y se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. a ta. El producto bruto se evaporó y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se evaporó. El producto bruto se purificó a través de placa de preparación dando 18 mg del producto.

**EJEMPLO 65****Etapa 1**

20 Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-amino-5-[(1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carbonil)-amino]-indazol-1-carboxílico

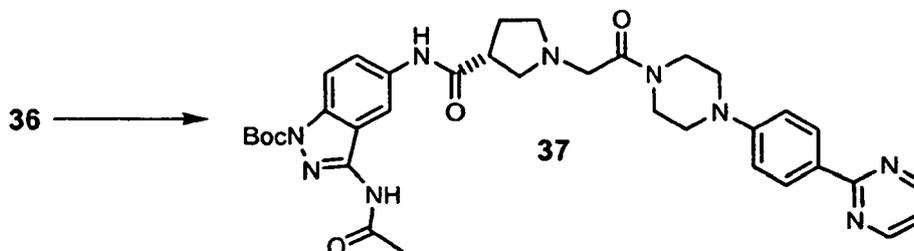


A una disolución de la amina **35** (283 mg, 1,14 mmol, preparada de acuerdo con el documento WO 03/064397) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) y DMF (3 ml) se le añadió el ácido carboxílico **12** del ejemplo 1, etapa 9 (375 mg, 0,95 mmol), diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,28 mmol) y HATU (433 mg, 1,14 mmol). El producto bruto se agitó durante una noche a ta bajo una corriente de nitrógeno. Al producto bruto se le añadieron porciones adicionales de amina **35** (283 mg, 1,14 mmol), HATU (433 mg, 1,14 mmol), y diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,28 mmol). Al producto bruto se le añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) y DMF (3 ml). El producto bruto se agitó a ta durante un total de 85 h bajo una corriente de nitrógeno. El producto bruto se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. a ta. El producto bruto se diluyó en EtOAc. La fase orgánica se lavó

con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se evaporó. El producto bruto se sometió a cromatografía dando 410 mg del producto.

### Etapa 2

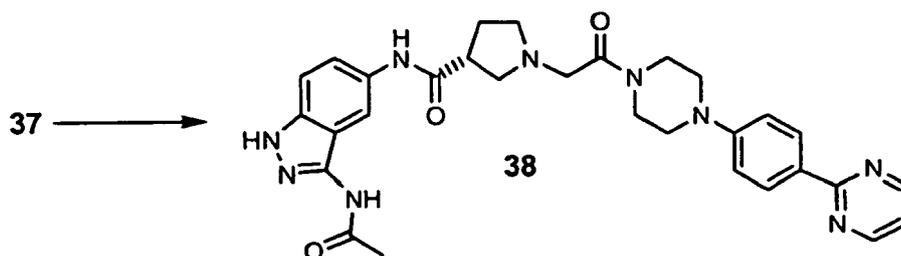
- 5 **Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-acetilamino-5-[(1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carbonil)-amino]-indazol-1-carboxílico**



- 10 A una disolución de **36** de la etapa 1 en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3 ml) y piridina (0,3 ml) se le añadió cloruro de acetilo (50  $\mu\text{l}$ , 0,7 mmol) a ta. El producto bruto se agitó a ta durante 30 min. El producto bruto se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. a ta. El producto bruto se repartió entre EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se evaporó. El producto bruto se sometió a cromatografía dando 20 mg del producto.

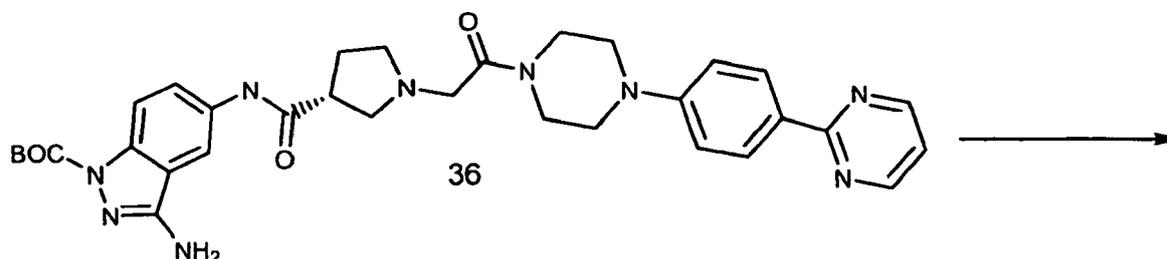
### Etapa 3

- Preparación de (3-acetilamino-1H-indazol-5-il)-amida del ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico**

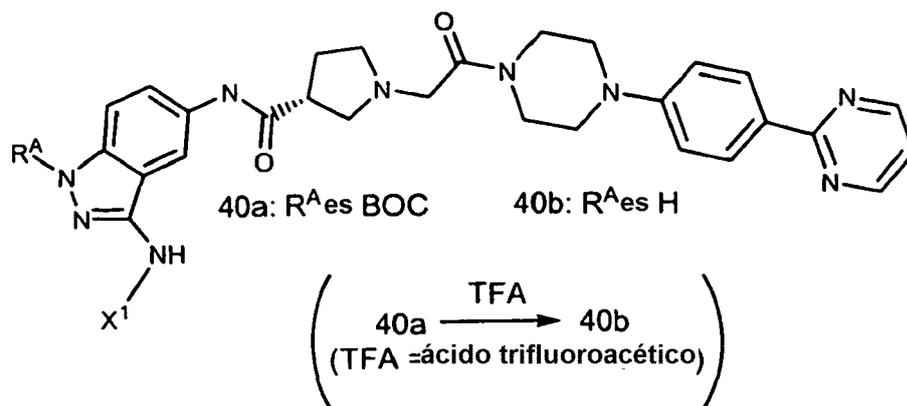


- 15 A una disolución de **37** de la etapa 2 (20 mg, 0,03 mmol) **37** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) a ta. El producto bruto se agitó a ta durante 17 h. El producto bruto se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. a ta. El producto bruto se repartió entre EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se evaporó. El producto bruto se sometió a cromatografía dando 6,1 mg del producto.

### EJEMPLOS 66 - 73

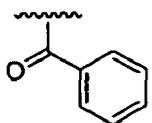
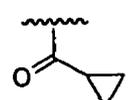
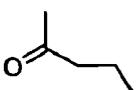
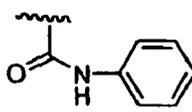
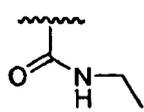


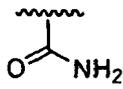
20

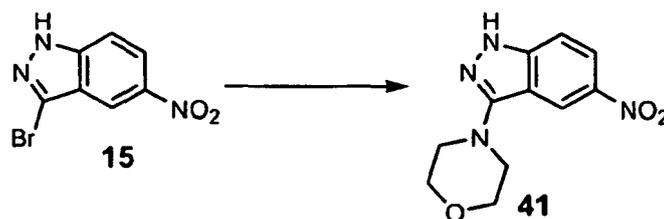


Se usó el compuesto 36 para preparar compuestos de fórmula 40b en los que X<sup>1</sup> se define en la tabla 2. Para obtener el sustituyente X<sup>1</sup> deseado, se hace reaccionar el compuesto 36 con X<sup>1</sup> que corresponden a cloruro de ácido, isocianato o sulfonilo cloruro comercialmente disponibles. Después se elimina el grupo BOC con ácido trifluoroacético. En la tabla 2 "Ej." representa "ejemplo".

**TABLA 2**

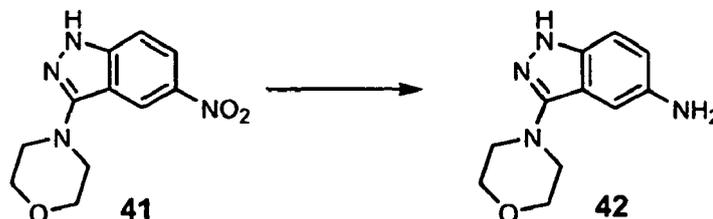
<u>Ej.</u>	<u>X<sup>1</sup></u>	<u>CL espec. mas. M + 1 a tiempo de ret.</u>
66	H	526,1 a 2,13
67		630,1 a 2,71
68		594,3 a 2,12
69		596,3 a 2,15
70		645,4 a 2,60
71		604,3 a 2,10
72		597,3 a 2,20

Ej.	X <sup>1</sup>	CL espec. mas. M + 1 a tiempo de ret.
73		669,3 a 1,98

**EJEMPLO 74****Etapla 1****Preparación de 3-morfolin-4-il-5-nitro-1H-indazol**

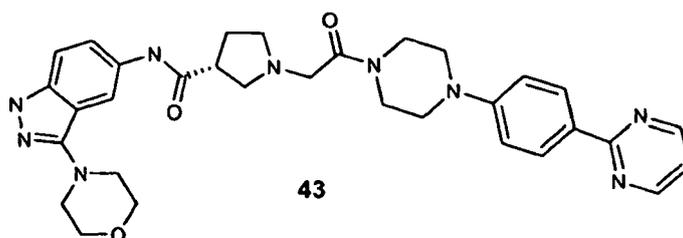
5

Se disolvió 3-bromo-5-nitro-1H-indazol (0,5 g, 2 mmol) en 3,5 ml de morfolina y se calentó en un tubo cerrado herméticamente durante 40 h. La mezcla se enfrió después y se añadió a acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 20-50%/hexanos como eluyente se obtuvo el compuesto del título (210 mg, 0,85 mmol).

**Etapla 2****Preparación de 3-morfolin-4-il-1H-indazol-5-ilamina**

15

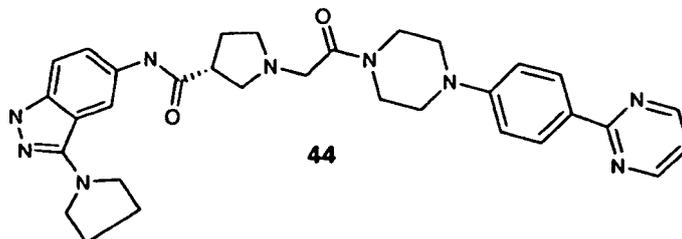
Se disolvió 3-morfolin-4-il-5-nitro-1H-indazol (210 mg) 10 ml de metanol y la mezcla se hidrogenó a 1 atm de hidrógeno usando Pd al 10%/C (50 mg) como catalizador. Después de 24 h, la mezcla se filtró y se evaporó para su uso en la siguiente etapa.

**Etapla 3****Preparación de (3-morfolin-4-il-1H-indazol-5-il)-amida del ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-piperolidin-3-carboxílico**

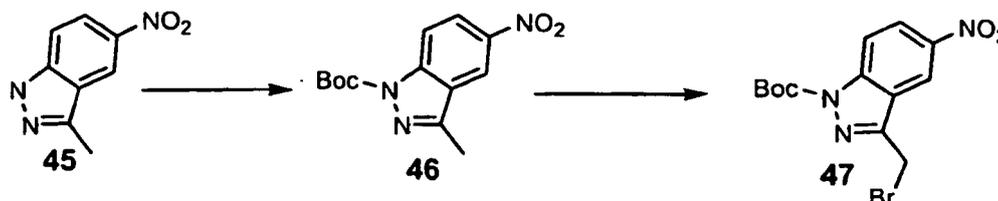
20

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento en el ejemplo 1, etapa 10 excepto porque se usó la amina 42 de la etapa 2 en lugar de la amina 13.

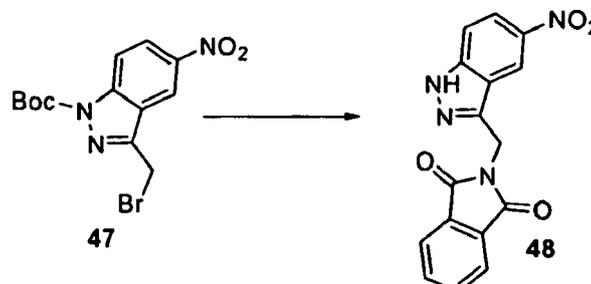
**EJEMPLO 75****Preparación de (3-pirrolidin-1-il-1H-indazol-5-il)-amida del ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-piperolidin-3-carboxílico**

**1-il]-etil)-pirrolidin-3-carboxílico**

Se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos en el ejemplo 74, etapas 1 y 2, y ejemplo 1, etapa 10, usando pirrolidina en lugar de morfolina en el ejemplo 74, etapa 1. La amina preparada siguiendo el procedimiento del ejemplo 76, etapas 1 y 2, se usa en lugar de amina 13 en el procedimiento del ejemplo 1, etapa 10.

**EJEMPLO 76****Etapa 1****Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-bromometil-5-nitro-indazol-1-carboxílico**

Se disolvió 3-metil-5-nitro-1H-indazol (1,89 g, 10,2 mmol) en 20 ml de acetonitrilo. se añadió una cantidad catalítica de DMAP seguido de trietilamina (2,13 ml, 1,5 equiv.) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,88 g, 1,3 equiv.) y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió en acetato de etilo y se lavó con HCl 0,1 N. La fase de acetato de etilo se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice dando 2,05 g de compuesto de Boc. La cantidad total de compuesto de Boc se disolvió en 20 ml de CCl<sub>4</sub> y se añadieron peróxido de benzoílo (179 mg, 0,74 mmol) y N-bromosuccinimida (1,45 g, 8,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de 2 h se añadieron 179 mg de peróxido de benzoílo y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de cromatografía sobre gel de sílice, se obtuvieron 1,32 g del producto del título.

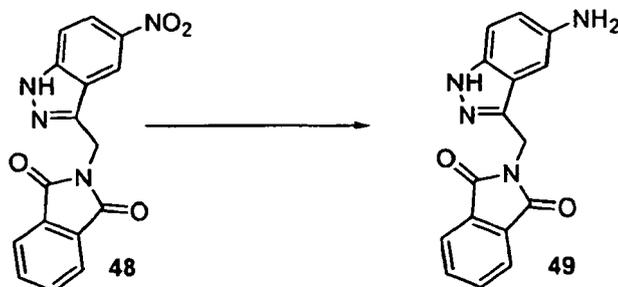
**Etapa 2****Preparación de 2-(5-nitro-1H-indazol-3-ilmetil)-isoindolo-1,3-diona**

Se agitaron éster terc-butílico del ácido 3-bromometil-5-nitro-indazol-1-carboxílico (0,63 g, 1,77 mmol) y ftalimida de potasio (0,396 g, 1,2 equiv.) en DMF (1 ml) a 80 °C durante dos horas. La CCF (EtOAc al 20%/hexano) mostró que el material de partida se había consumido y que se formaron nuevos productos. Después de que se evaporó DMF, se obtuvo un residuo, 1,33 g. El residuo resultante se agitó en DCM y se filtró. La torta de filtración se lavó después con DCM seguido de hexano. La evaporación del filtrado dio 0,79 g de producto bruto. Cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20 - 30%/hexano) dio una mezcla, dos puntos mostrados en CCF. Durante la preparación de muestras, precipitó sólido y el sólido se recogió, 95 mg. EM mostró un producto des-Boc, (M+H)<sup>+</sup> a 323. Se trató una cantidad adecuada de esta mezcla con TFA en DCM durante dos horas. CCF mostró un punto y EM dio (M+H)<sup>+</sup> a 323. La

mezcla restante se agitó en una mezcla de TFA (6 ml) y DCM (10 ml) durante dos horas. La evaporación de TFA y DCM dio el producto deseado, 0,71 g, (rendimiento cuant.).

### Etapa 3

#### Preparación de 2-(5-amino-1H-indazol-3-ilmetil)-isoindolo-1,3-diona

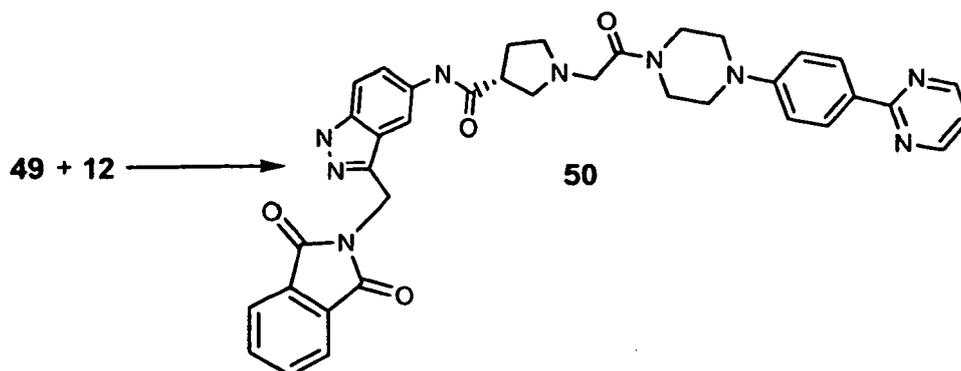


5

Se disolvió 2-(5-nitro-1H-indazol-3-ilmetil)-isoindolo-1,3-diona (0,71 g) en metanol y se hidrogenó a 1 atm. usando Pd al 10%/C (catalítico) durante 18 h. El catalizador se filtró y la mezcla se evaporó para obtener 614 mg del producto del título.

### Etapa 4

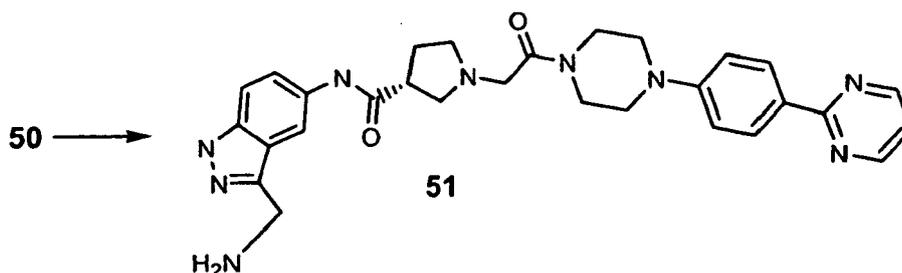
#### 10 Preparación de [3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico ácido



15 Se disolvieron 2-(5-amino-1H-indazol-3-ilmetil)isoindolo-1,3-diona (compuesto 49 de la etapa 3, 614 g, 2 mmol) y compuesto 12 (del ejemplo 1, etapa 9) en 10 ml de DMF, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (HATU) (660 mg, 1,7 mmol) y diisopropiltilamina (0,9 ml, 5 equiv.). Después de agitar 4 horas, la mezcla de reacción se añadió a salmuera y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice para obtener 440 mg del producto del título.

### EJEMPLO 77

#### 20 Preparación de (3-aminometil-1H-indazol-5-il)-amida del ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico ácido



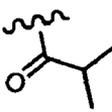
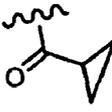
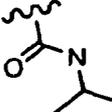
Se disolvió [3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-

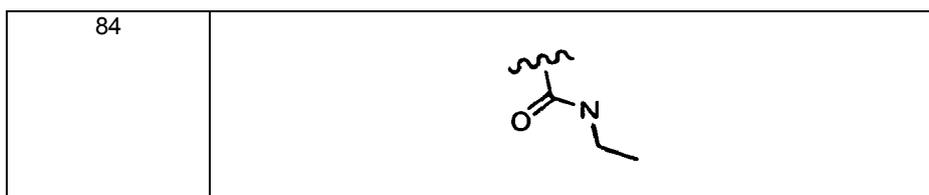
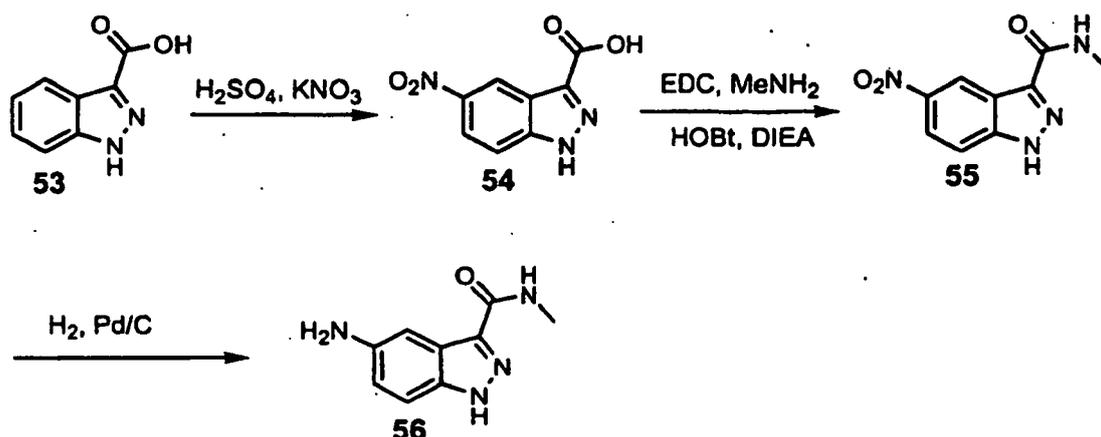
fenil)-piperazin-1-il]-etil]-pirrolidin-3-carboxílico (compuesto 50 del ejemplo 78, 424 mg, 0,633 mmol) en etanol y 0,31 ml de hidrato de hidrazina. La mezcla se calentó a 80 °C durante 20 h y después se evaporó a sequedad. La mezcla se sometió a cromatografía sobre gel de sílice para obtener 100 mg del producto del título.

### EJEMPLOS 78 A 84

- 5 Siguiendo un procedimiento similar al de los ejemplos 66 a 73 se usó el compuesto 51 (del ejemplo 77) para preparar compuestos de fórmula 52 en los que X<sup>2</sup> se define en la tabla 3. Para obtener el compuesto final deseado en los ejemplos 78, 80 y 81, se hace reaccionar el compuesto 51 con X<sup>2</sup> que corresponden a cloruro de ácido comercialmente disponible. Para obtener el compuesto final deseado en el ejemplo 79, 83 y 84 se hace reaccionar el compuesto 51 con X<sup>2</sup> que corresponden a isocianato comercialmente disponible. Para obtener el compuesto final deseado en el ejemplo 82, se hace reaccionar el compuesto 51 con X<sup>2</sup> que corresponden a cloruro de sulfonilo comercialmente disponible. En la tabla 3 "Ej." representa "ejemplo".

**Tabla 3**

<u>Ej.</u>	<u>X<sup>2</sup></u>
78	-C(O)CH <sub>3</sub>
79	-C(O)NH <sub>2</sub>
80	
81	
82	
83	

**EJEMPLO 85 (EJEMPLO PREPARATIVO)****Etapa 1****5 Preparación de ácido 5-nitro-1H-indazol-3-carboxílico (54)**

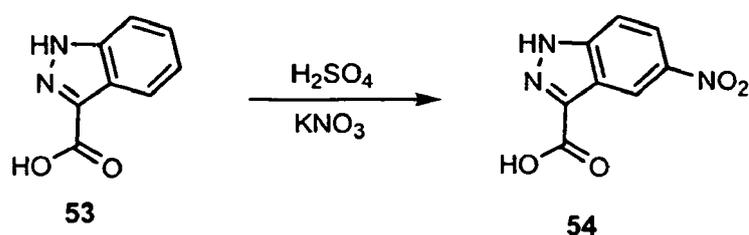
A una suspensión de ácido indazol-3-carboxílico (compuesto 53, 3,0 g, 18 mmol) en 18 ml de ácido sulfúrico concentrado a 0 °C se le añadió nitrato de potasio (2,0 g, 18 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se vertió en 150 ml de hielo y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó y se concentró dando el compuesto 54 (2,9 g) como el isómero principal.

**10 Etapa 2****Preparación de 5-nitro-1H-indazol-3-carboxílico ácido metilamida (55)**

A una disolución de compuesto 54 (100 mg, 0,483 mmol), clorhidrato de metilamina (52,2 mg, 0,773 mmol), HOBt (130 mg, 0,966 mmol) y DIEA (0,34 ml, 1,95 mmol) en N-metilpirrolidiona se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (148 mg, 0,773 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con 10 ml de acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y precipitó un sólido de color amarillo. El precipitado se recogió por filtración dando el compuesto 55 (67 mg).

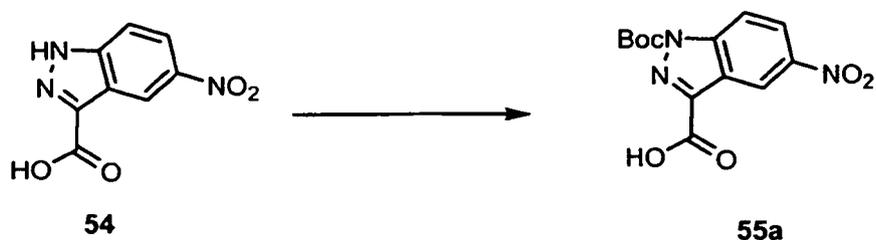
**Etapa 3****Preparación de metilamida del ácido 5-amino-1H-indazol-3-carboxílico (56)**

A una suspensión de compuesto 55 (65 mg) en 5 ml de metanol se le añadió una cantidad catalítica de paladio al 5% sobre carbono. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró produciendo el compuesto 56 (59 mg).

**EJEMPLO 86****Etapa 1**

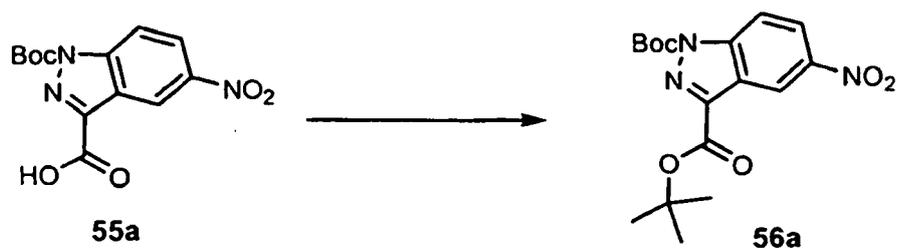
A una suspensión de ácido indazol-3-carboxílico (3,0 g, 18 mmol) en 18 ml de ácido sulfúrico concentrado a 0 °C se le añadió nitrato de potasio (2,0 g, 18 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se vertió en 150 ml de hielo y se extrajo tres veces con acetato de etilo (90 ml total). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó y se concentró dando (54) (2,9 g) como el producto principal.

#### 5 Etapa 2



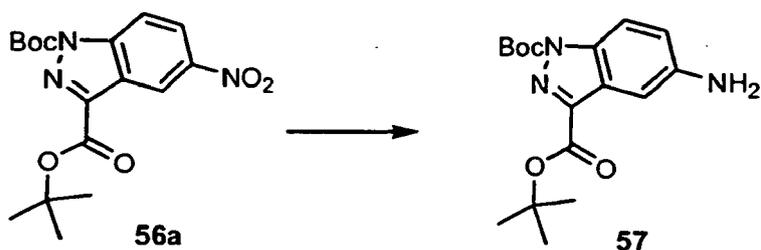
10 A una disolución de compuesto 54 (230 mg, 1,11 mmol) en 5 ml de THF se le añadió disolución de hidróxido de sodio (1 M, 3,3 ml, 3,33 mmol) y después dicarbonato de *t*-butilo (364 mg, 1,67 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se trató con 3,4 ml de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró proporcionando el compuesto 55a (307 mg).

#### Etapa 3



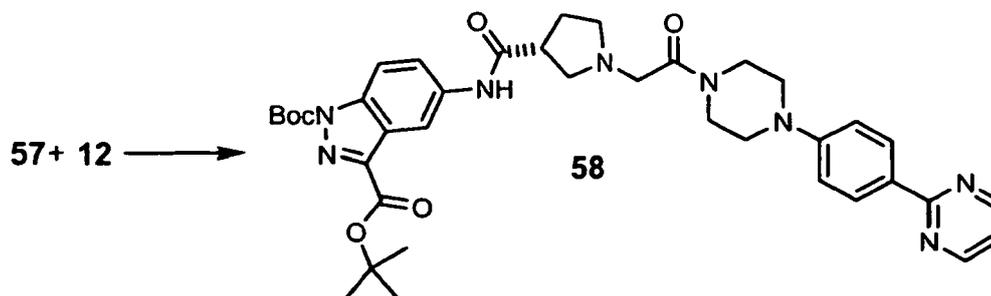
15 A una disolución de compuesto 55a (307 mg, 1,00 mmol) se le añadió *N,N'*-diisopropil-*t*-butil-isourea (880 mg, 4,00 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante una noche y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (3:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto 56a (179 mg).

#### Etapa 4



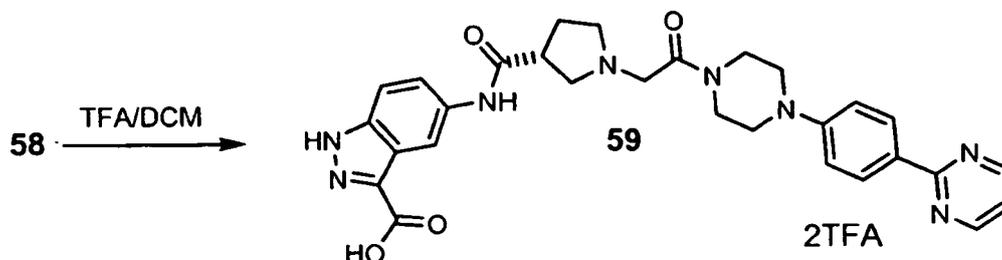
20 A una mezcla de compuesto 56a (150 mg, 0,413 mmol) en 5 ml de metanol se le añadió una cantidad catalítica de paladio al 5% sobre carbono. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró proporcionando el compuesto 57 (98 mg). El material se usó como tal sin purificación adicional.

## Etapa 5



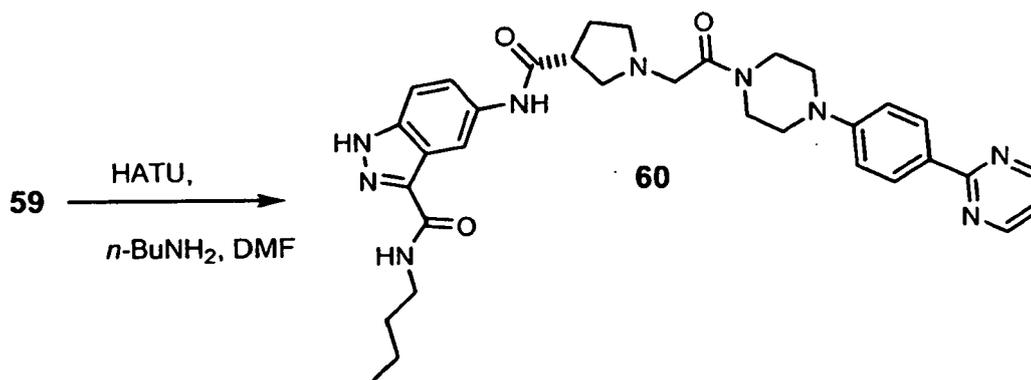
5 A una disolución de compuesto 57, de la etapa 4, (98 mg, 0,29 mmol), 12 (sal de TFA con LiCl, 211 mg, 0,29 mmol) 1-hidroxibenzotriazol (40 mg, 0,29 mmol) y diisopropilamina (0,15 ml, 0,90 mmol) en DMF se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (73 mg, 0,38 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa dando 58 como una sal de TFA (180 mg).

## Etapa 6

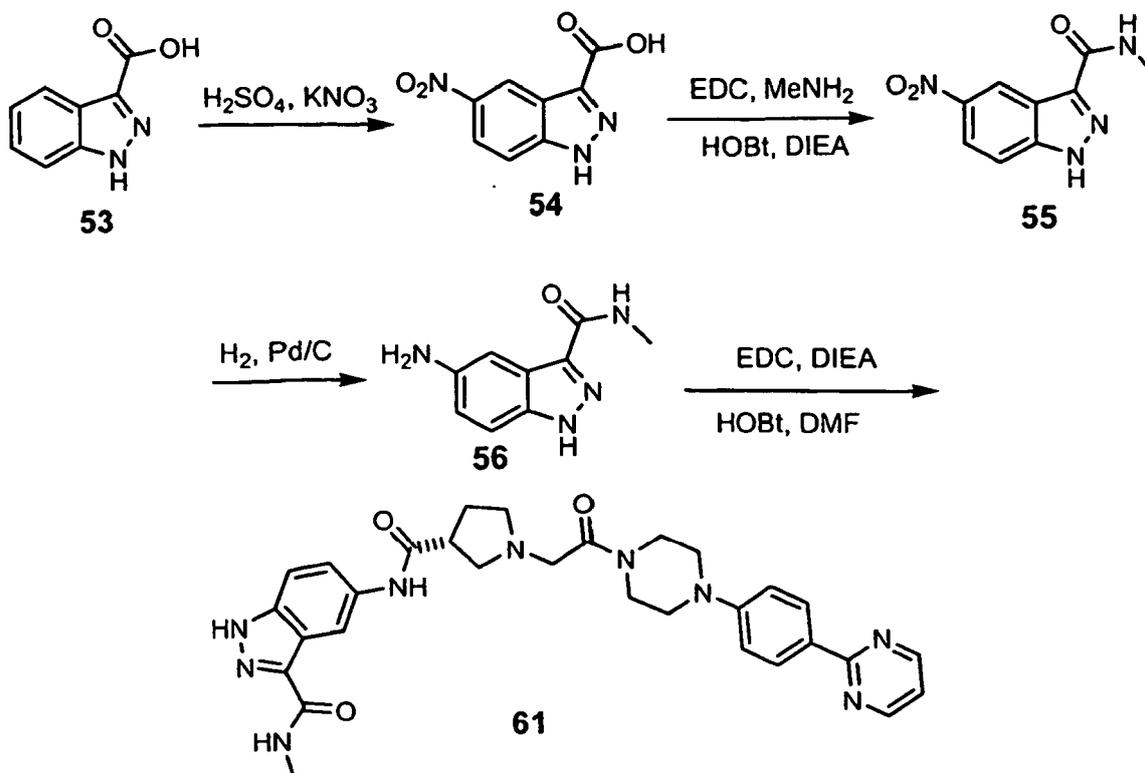


10 Se trató el compuesto 58, de la etapa 5, (180 mg, 0,192 mmol) con TFA/DCM (3 ml/3 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h y se concentró proporcionando 59 (115 mg).

## Etapa 7



15 A una disolución de compuesto 59 (10 mg, 0,013 mmol) y n-butilamina (1,9 mg, 0,026 mmol) en 1,5 ml de DMF se le añadió HATU (14 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa dando 60 (5 mg).

**EJEMPLO 87****Etapa 1**

- 5 A una suspensión de ácido indazol-3-carboxílico (compuesto 53, 3,0 g, 18 mmol) en 18 ml de ácido sulfúrico concentrado a 0 °C se le añadió nitrato de potasio (2,0 g, 18 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se vertió en 150 ml de hielo y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó y se concentró dando el compuesto 54 (2,9 g) como el isómero principal.

**Etapa 2**

- 10 A una disolución de compuesto 54 (100 mg, 0,483 mmol), clorhidrato de metilamina (52,2 mg, 0,773 mmol), HOBt (130 mg, 0,966 mmol) y DIEA (0,34 ml, 1,95 mmol) en N-metilpirrolidina se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (148 mg, 0,773 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con 10 ml de acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y precipitó un sólido de color amarillo. El precipitado se recogió por filtración dando el compuesto 55 (67 mg).

**Etapa 3**

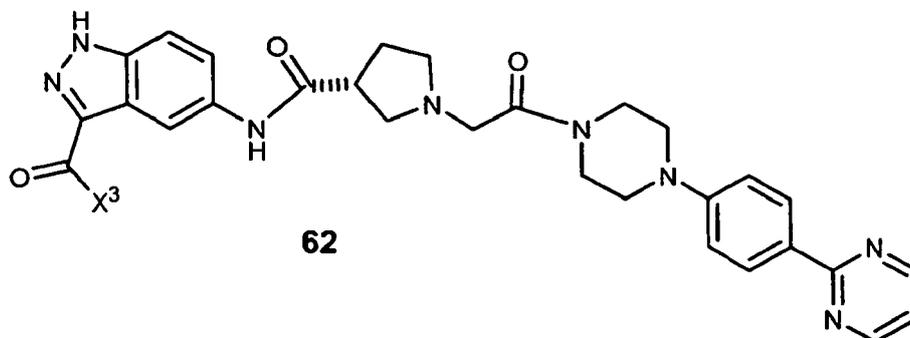
A una suspensión de compuesto 55 (65 mg) en 5 ml de metanol se le añadió una cantidad catalítica de paladio al 5% sobre carbono. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró produciendo el compuesto 56 (59 mg).

**Etapa 4**

- 20 Se hizo reaccionar el compuesto 56 con el compuesto 12 (ejemplo 1, etapa 9) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, etapa 10, para preparar el compuesto 61. Espec. mas.: 610, CLEM Tiempo de retención 3,58 minutos.

**EJEMPLOS 88 A 97**

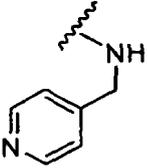
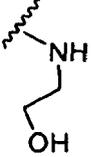
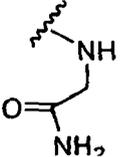
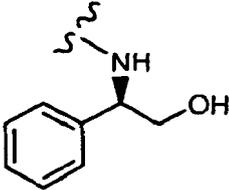
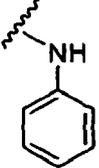
Los compuestos de fórmula 62:



5 en la que  $X^3$  se define en la tabla 4 se prepararon a partir del compuesto 59 (del ejemplo 86, etapa 6) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 86, etapa 7 y usando la correspondiente amina de  $X^3$ . En la tabla 4 "Ej." representa "ejemplo".

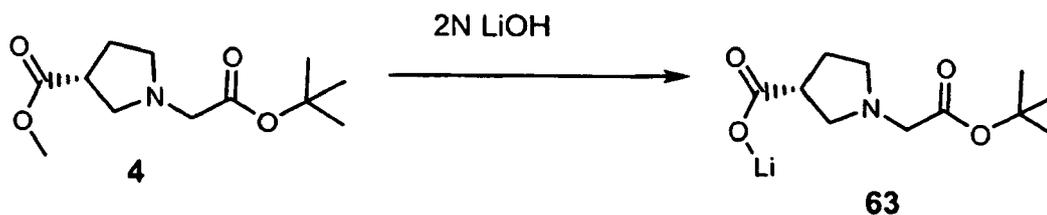
**Tabla 4**

<b>Ej.</b>	<b><math>X^3</math></b>	<b>Tiempo de retención (min)</b>	<b>Espec. mas.</b>
88		3,33	596
89		2,84	568
90		3,11	594
91		2,42	612
92		3,71	662

Ej.	X <sup>3</sup>	Tiempo de retención (min)	Espec. mas.
93		2,44	645
94		2,63	598
95		2,54	611
96		3,28	674
97		3,72	630

**EJEMPLO 98****Etapla 1**

Preparación de sal de litio del ácido 1-terc-butoxicarbonilmetil-pirrolidin-3-carboxílico.

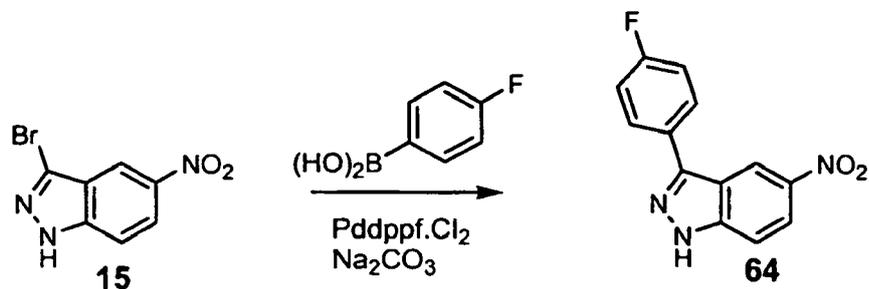


5

Se disolvió éster metílico del ácido 1-terc-butoxicarbonilmetil-pirrolidin-3-carboxílico **4** (véase ejemplo 1, etapa 2) (0,753 g, 3,098 mmol) en MeOH/THF (10 ml;1/1) y se añadió hidróxido de litio 2 N ( 1,5 ml; 3 mmol). La disolución resultante se agitó durante 2 horas, y se evaporó el disolvente proporcionando el compuesto del título **63** en forma

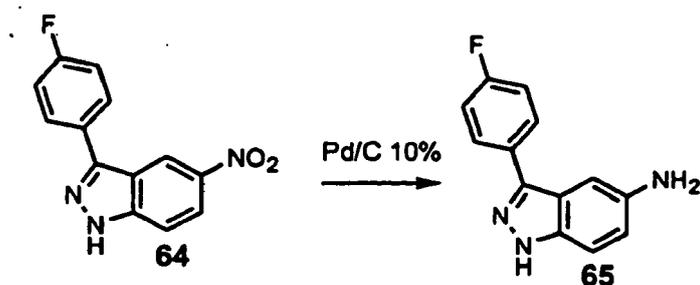
de un sólido de color blanco (0,71 g, 100%). Espec. mas. ES (230,MH).

### Etapa 2



5 Se añadieron 3-bromo-5-nitro-1H-indazol (compuesto 15 (véase ejemplo 2, etapa 2), 0,5 g, 2,06 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (720 mg, 5,14 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2$  (252 mg, 0,31 mmol), y  $Na_2CO_3$  (657 mg, 6,20 mmol) a un recipiente para microondas de 25 ml. Posteriormente se añadieron DME (16 ml) y  $H_2O$  (4 ml). La mezcla se calentó en microondas a 150 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró después a través de una fase de Celite. El filtrado se concentró, y se purificó por columna ultrarrápida (EtOAc al 25%/Hex) para producir el compuesto 64 (0,3 g, 1,17 mmol).

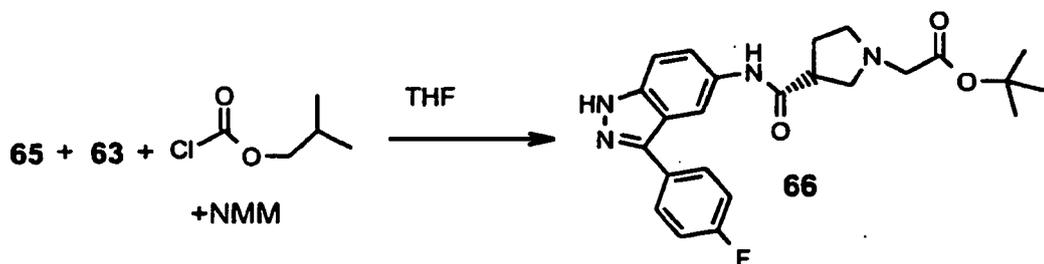
### 10 Etapa 3



Se disolvió el compuesto 64 (0,57 g, 2,22 mmol) en EtOAc (20 ml) / MeOH (20 ml). Se añadió  $Pd/C$  (10% en peso, cat.). La mezcla se sometió a 50 PSI  $H_2$  en un aparato PAR a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se filtró después. El filtrado se concentró para producir el compuesto 65 (492 mg, 2,16 mmol).

### 15 Etapa 4

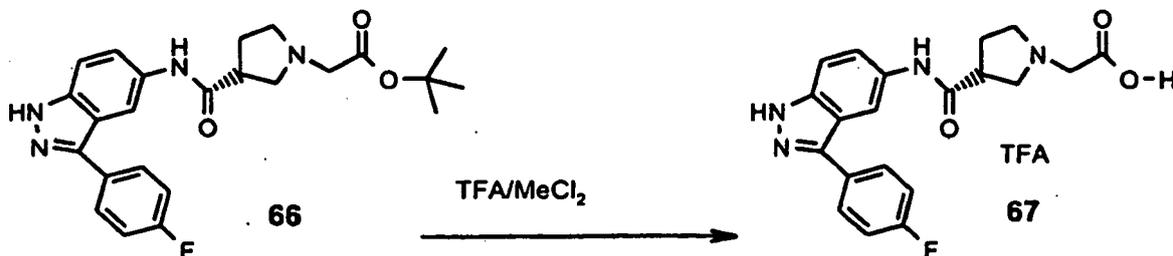
**Preparación de éster terc-butílico del ácido {3-[3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-ilcarbamoi]-pirrolidin-1-il}-acético**



20 Se disolvieron sal de litio del ácido 1-terc-butoxicarbonilmetil-pirrolidin-3-carboxílico 63 (de la etapa 1) (665 mg, 2,83 mmol) y N-metilmorfolina (0,84 ml, 7,65 mmol) en THF (50 ml) después se enfrió la disolución hasta 0 °C. Se añadió gota a gota cloroforniato de isobutilo (0,37 ml, 2,83 mmol) en THF (20 ml), y se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió gota a gota 3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-ilamina 65 (de la etapa 3) (576 mg, 2,54 mmol) en THF (20 ml) después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml), agua (60 ml) y  $NaOH$  al 5% (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se evaporó el disolvente  
25 proporcionando un residuo que se disolvió y se agitó en metanol (30 ml) y  $NaOH$  1 N (10 ml) durante 10 minutos. Se concentró la reacción, se extrajo el residuo con EtOAc (200 ml) se lavó con  $H_2O$  (30 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró proporcionando el compuesto del título 66 en forma de un sólido de color blanco (700 mg, 63%).

## Etapa 5

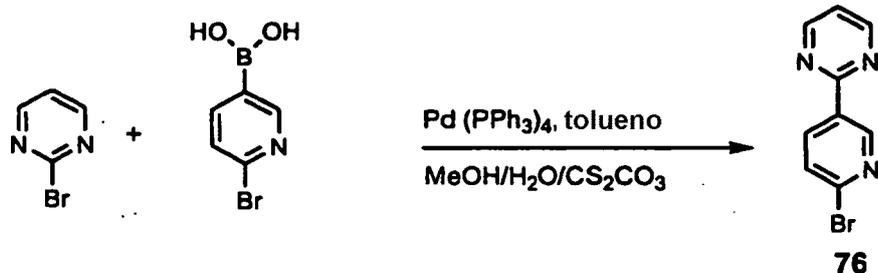
Preparación de trifluoroacetato del ácido {3-[3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-ilcarbamoi]-pirrolidin-1-il}-acético.



- 5 Se agitó el compuesto 66 (700 mg, 1,60 mmol) en ácido trifluoroacético (20%, 10 ml) durante 2 horas, después el disolvente se evaporó proporcionando el compuesto del título como sal de trifluoroacetato 67 en forma de un sólido de color blanco. (790 mg, 100%) ENEM (MH, 383).

## Etapa 6

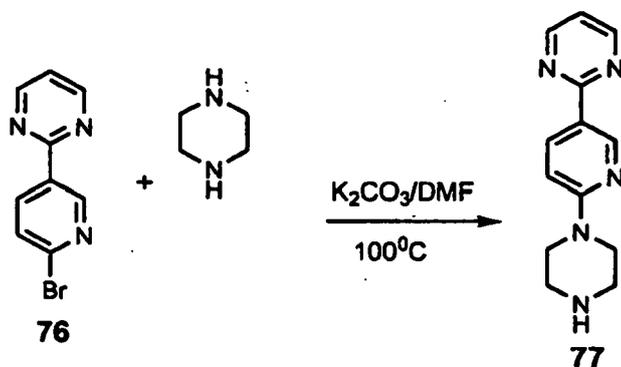
Preparación de 2-(6-bromo-piridin-3-il)-pirimidina



- 10 Una mezcla de 2-bromopirimidina (0,43 g, 2,70 mmol), ácido 2-bromopiridin-5-borónico (0,55 g, 2,72 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (300 mg, 0,259 mmol), carbonato de cesio (1,15 g, 3,03 mmol) se agitó en MeOH/tolueno/agua (15 ml, 1/1/1) a temperatura de reflujo durante una noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (200 ml) y agua (50 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente proporcionando un residuo que se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25% v/v/hexanos proporcionando el producto 76 en forma de un sólido de color blanco. (0,55 g, 85%) ENEM (MH, 236).

## Etapa 7

Preparación de 2-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-pirimidina

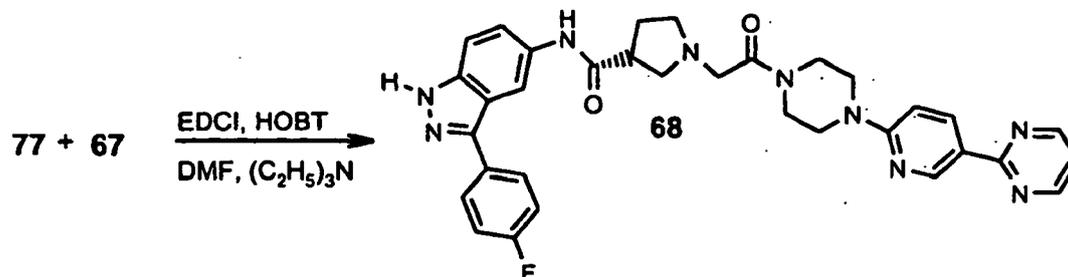


- 20 Una mezcla de 2-(6-bromo-piridin-3-il)-pirimidina 76 (100 mg, 0,425 mmol), carbonato de potasio (100 mg, 0,724 mmol) y piperazina (100 mg, 1,16 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 100 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió, se evaporó el disolvente a presión reducida, y el residuo se disolvió en MeCl<sub>2</sub> (150 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente proporcionando el producto del título 77 en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 98%). ENEM (MH, 242).

25

## Etapa 8

Preparación de 13-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-[2-oxo-2-[4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-etil]-pirrolidin-3-carboxílico



- 5 Se añadió trietilamina (0,1 ml, 0,7 mmol) a una disolución de trifluoroacetato del ácido {3-[3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-ilcarbamoyl]-pirrolidin-1-il]-acético 67 (etapa 5) (50 mg, 0,1008 mmol), 2-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-pirimidina 77 (etapa 7) (60 mg, 0,248 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (50 mg, 0,261 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (30 mg, 0,222 mmol) en DMF (2 ml), después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 7% v/v/MeCl<sub>2</sub>/NH<sub>4</sub>OH proporcionando el producto 68 en forma de un sólido de color blanco (33 mg, 54%).
- 10 CLEM (MH, 606) Tiempo de retención = 2,46 minutos.

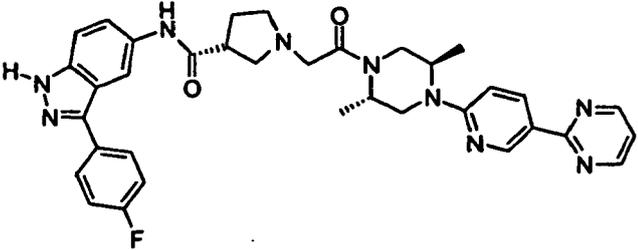
**EJEMPLOS 99 A 101.**

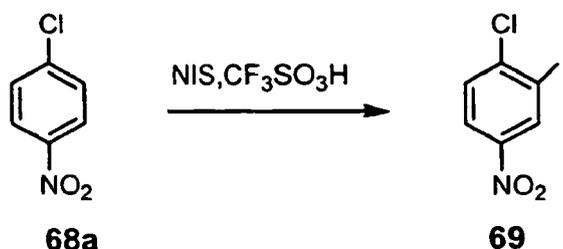
Siguiendo un procedimiento similar al del ejemplo 98, y usando los reactivos apropiados, se obtuvieron los compuestos de la tabla 5. En la tabla 5 "Ej." representa "ejemplo".

15

Tabla 5

<u>Ej.</u>	<u>Compuesto</u>	<u>Espec. mas. CLEM MH</u>	<u>Tiempo de retención Minutos</u>
99		620	2,45
100		620	2,43

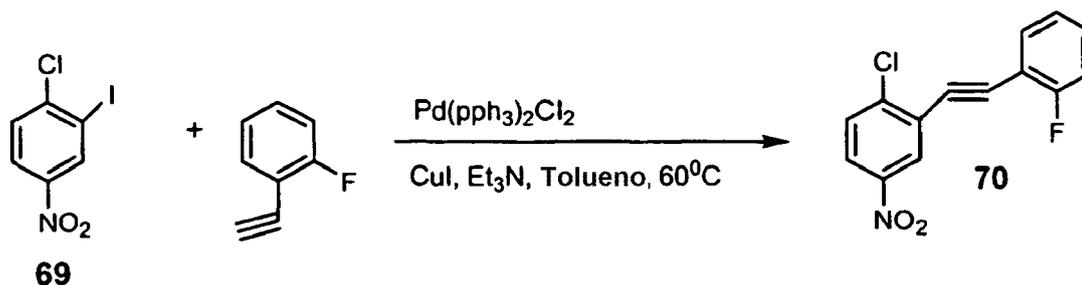
Ej.	Compuesto	Espec. mas. CLEM MH	Tiempo de retención Minutos
101		647	3,23

**EJEMPLO 102****Etapla 1****Preparación de 1-cloro-2-yodo-4-nitro-benceno**

5

Se añadió N-yodosuccinimida (1,71 g, 7,60 mmol) a una disolución de 1-cloro-4-nitrobenzono (1,17 g, 7,42 mmol) en ácido trifluorometanosulfónico (10 ml) a 0 °C, después se agitó 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con hielo-agua y se extrajo con MeCl<sub>2</sub> (3x50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con bisulfito de sodio al 10% (20 ml) después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporó el disolvente proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,3 g, 62%).

10

**Etapla 2****Preparación de 1-cloro-2-(2-fluoro-feniletinil)-4-nitro-benceno**

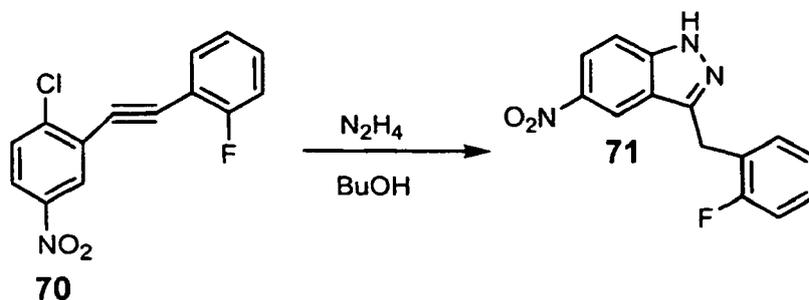
15

Se añadió trietilamina (0,2 ml, 1,43 mmol) a una suspensión de 1-cloro-2-yodo-4-nitro-benceno 69 (etapa 1) (100 mg, 0,354 mmol), 1-etinil-2-fluorobenceno (100 mg, 0,832 mmol), yoduro de cobre (100 mg, 0,525 mmol), Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mg, 0,142 mmol) en dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente, después se agitó a 70 °C durante 2 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se extrajo con éter (50 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente proporcionando un residuo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeCl<sub>2</sub> al 20% v/v/ hexanos proporcionando el producto del título 70 en forma de un sólido de color amarillo pálido (80 mg, 82%).

20

## Etapa 3

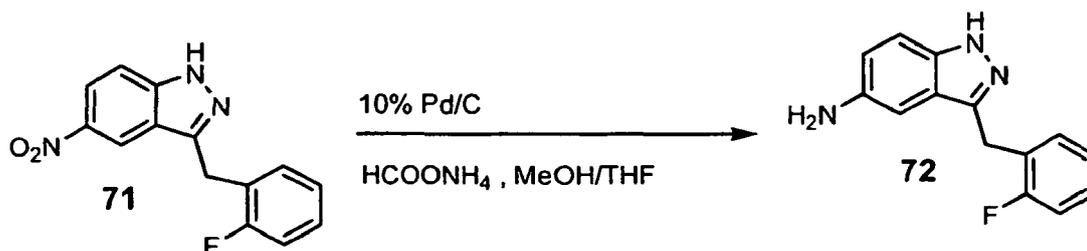
## Preparación de 3-(2-fluoro-bencil)-5-nitro-1H-indazol



5 Se añadió monohidrato de hidrazina (0,2 ml, 4,1 mmol) a una disolución de 1-cloro-2-(2-fluoro-feniletinil)-4-nitro-benceno 70 (etapa 2) (80 mg, 0,29 mmol) en n-butanol (3 ml) después se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5% v/v/MeCl<sub>2</sub> proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo (60 mg, 76%) ENEM (MH, 272).

## Etapa 4

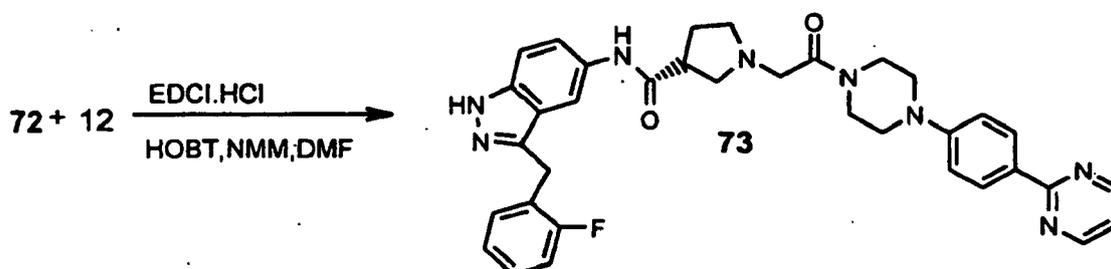
## 10 Preparación de 3-(2-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamina



15 Se añadieron formiato de amonio (50 mg, 0,792 mmol) y Pd al 10%/C (5 mg) a una disolución de 3-(2-fluoro-bencil)-5-nitro-1H-indazol (50 mg, 0,184 mmol) en MeOH/THF (3 ml, 1/1) después se sometió a reflujo durante 3 horas. La reacción se diluyó con MeOH (20 ml) y se filtró a través de una fase de Celite. El disolvente se evaporó, se disolvió el residuo en MeCl<sub>2</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 88%) ENEM (MH, 242).

## Etapa 5

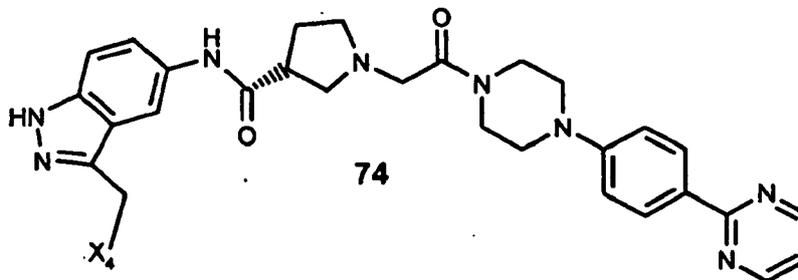
## Preparación de [3-(2-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico



20 Se añadió N-metilmorfolina (0,2 ml) a una disolución de 3-(2-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamina 72 (etapa 4) (5 mg, 0,0207 mmol), ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico 12 (véase ejemplo 1, etapa 9) (8 mg, 0,0202 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (5 mg, 0,026 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (3 mg, 0,022 mmol) en DMF (2 ml), después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 7% v/v/MeCl<sub>2</sub>/NH<sub>4</sub>OH proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (5 mg, 39%) ENEM (MH, 619).

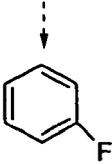
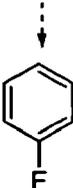
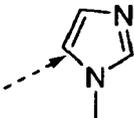
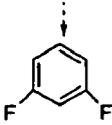
**EJEMPLOS 103 A 112**

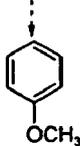
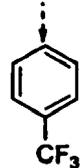
Siguiendo un procedimiento similar al del ejemplo 102, y usando los reactivos apropiados, se prepararon compuestos de fórmula 74:



- 5 en la que X<sup>4</sup> se define en la tabla 6. La flecha indica el punto de unión del sustituyente X<sup>4</sup> al resto de la molécula. No se muestra ninguna flecha para el ejemplo 109 porque la unión a cualquiera de los carbonos del grupo fenilo de X<sup>4</sup> da como resultado el mismo compuesto final de fórmula 74. En la tabla 6 "Ej." representa "ejemplo".

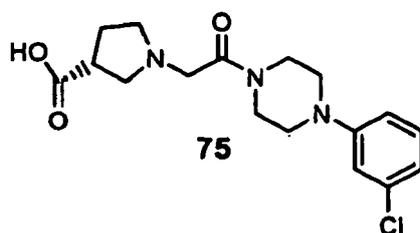
**Tabla 6**

<b>Ej.</b>	<b>X<sup>4</sup></b>	<b>Espec. mas. (ENEM, MH)</b>	<b>Tiempo de retención, minutos</b>
103		619	3,10
104		619	2,79
105		606	2,31
106		637	3,43

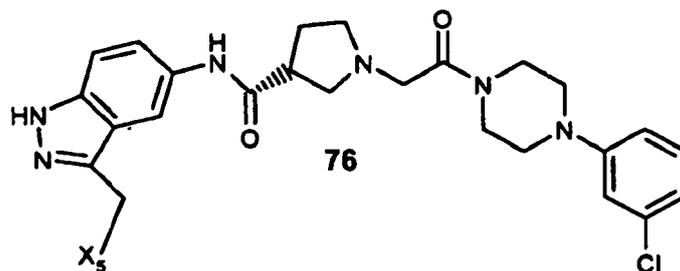
107		615	3,13
108		631	3,17
109		601	2,70
110		602	2,36
111		602	2,41
112		669	3,24

**EJEMPLOS 113 a 118**

Siguiendo un procedimiento similar al del ejemplo 102 y usando los reactivos apropiados, y usando ácido 1-{2-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidin-3-carboxílico 75:



en lugar de 12, se prepararon los compuestos de fórmula 76:

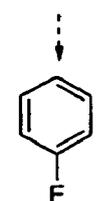


en la que  $X^5$  se define en la tabla 7. La flecha indica el punto de unión del sustituyente  $X^5$  al resto de la molécula. En la tabla 7 "Ej." representa "ejemplo".

5

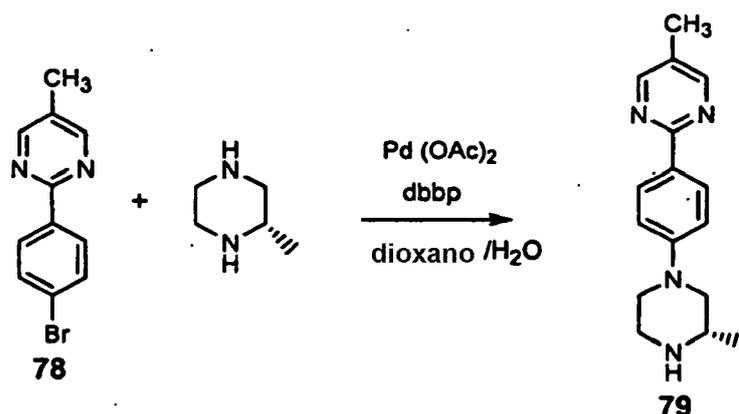
**Tabla 7**

<b>Ej.</b>	<b><math>X^5</math></b>	<b>Espec. mas. ENEM (MH)</b>	<b>Tiempo de retención (minutos)</b>
113		561	2,63
114		558	2,67
115		575	3,40
116		625	3,59

117		575	3,30
118		575	3,52

**EJEMPLO 119****Etapa 1**

Preparación de 5-metil-2-[4-(3-(S)-metilpiperazin-1-il)-fenil]-pirimidina



5

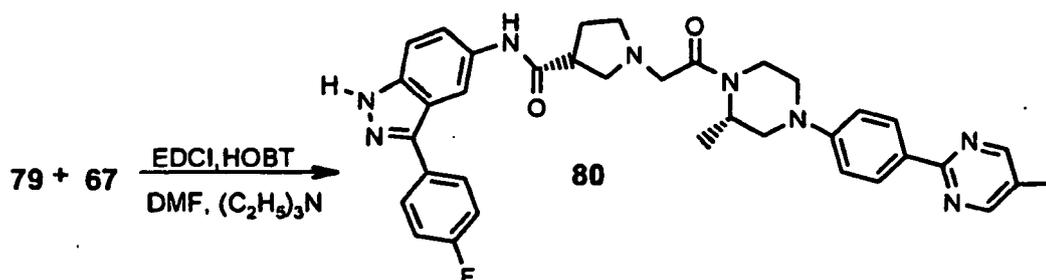
10

Se agitó una mezcla de 2-(4-bromofenil)-5-metilpirimidina 78 (250 mg, 1,008 mmol), acetato de paladio (50 mg), carbonato de cesio (400 mg, 1,23 mmol), (S)-2-metilpiperazina (200 mg, 2 mmol) y 2-di-t-butilfosfino)-bifenilo (50 mg, 0,167 mmol) en dioxano:agua (10m).v/v 5:1 a temperatura de reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con MeCl<sub>2</sub> (100 ml) y H<sub>2</sub>O (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc al 100% después con MeOH al 10% v/v EtOAc/NH<sub>4</sub>OH proporcionando el producto 79 en forma de un sólido de color blanco. (220 mg, 81%) ENEM (MH, 269).

**Etapa 2**

15

Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-(2-{2-metil-4-[4-(5-metil-pirimidin-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-pirrolidin-3-carboxílico

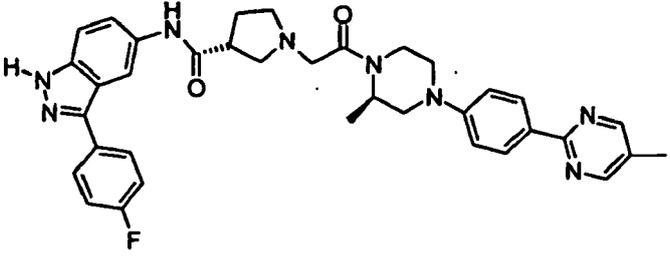
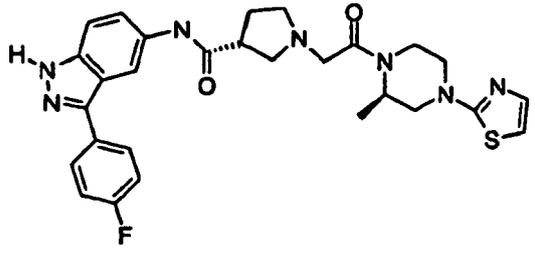
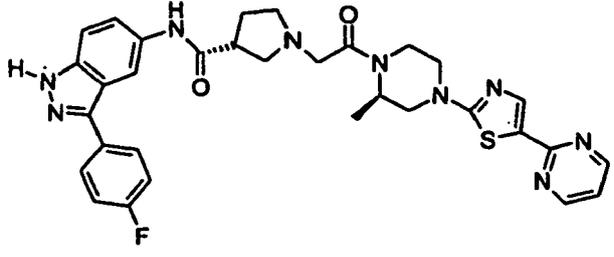
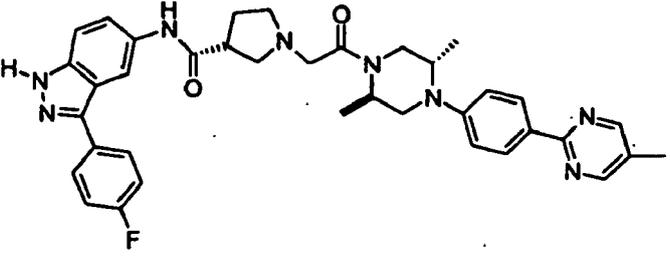


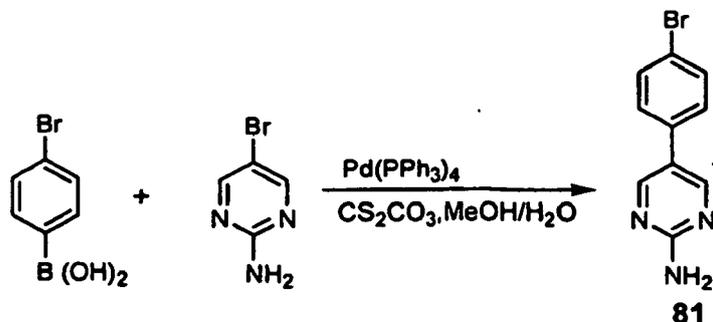
Siguiendo un procedimiento similar al del ejemplo 98, etapa 8, pero sustituyendo 77 por 79, se obtuvo el compuesto del título 80 en forma de un sólido de color blanco (ENEM, MH 633), tiempo de retención: 3,07 minutos.

### EJEMPLOS 120 A 123

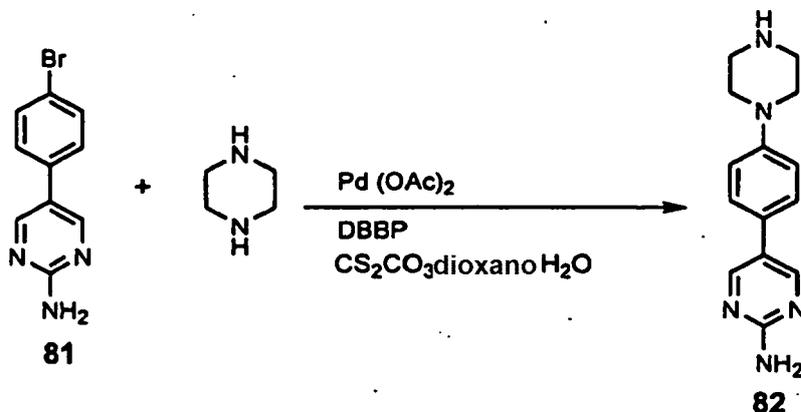
5 Siguiendo un procedimiento similar al del ejemplo 119, y usando el reactivo apropiado en lugar de 79 se prepararon los compuestos de los ejemplos 120, 121, y 123 de la tabla 8, y pudo prepararse el compuesto del ejemplo 122. En la tabla 8 "Ej." representa "ejemplo".

**Tabla 8**

<u>Ej.</u>	<u>Compuesto</u>	<u>Espec. mas. CLEM MH</u>	<u>Tiempo de retención (minutos)</u>
120		633	3,45
121		548	2,36
122		-----	-----
123		647	3,23

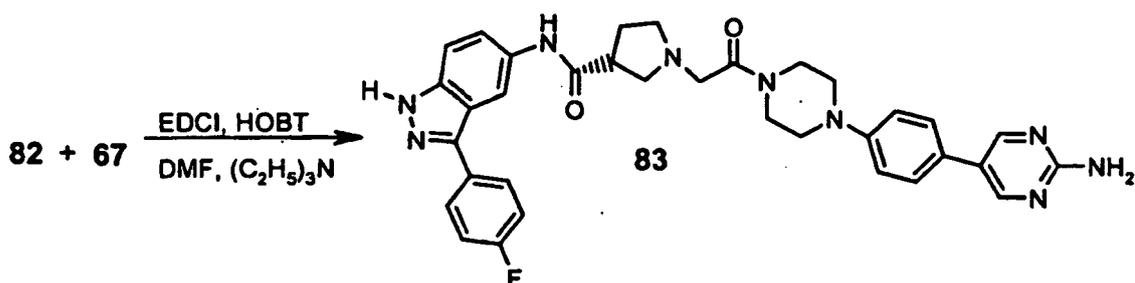
**EJEMPLO 124****Etapla 1****Preparación de 5-(4-bromo-fenil)-pirimidin-2-ilamina**

- 5 Una mezcla de 5-bromo-pirimidin-2-ilamina (0,8 g, 4,59 mmol), ácido 4-bromofenilborónico (1 g, 4,97 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (300 mg, 0,259 mmol), carbonato de cesio (1,15 g, 3,03 mmol) se agitó en MeOH/H<sub>2</sub>O (20 ml, 1/1) a temperatura de reflujo durante una noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (200 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente proporcionando un residuo que se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 85% v/v/hexanos proporcionando el producto 81 en forma de un sólido de color blanco. (0,7 g, 63%). ENEM (MH, 250).

**Etapla 2****Preparación de 5-(4-Piperazin-1-il-fenil)-pirimidin-2-ilamina**

- 15 Una mezcla de 5-(4-bromo-fenil)-pirimidin-2-ilamina (100 mg, 0,401 mmol), acetato de paladio (20 mg, 0,089 mmol), carbonato de cesio (200 mg, 0,62 mmol), piperazina (100 mg, 1,16 mmol) y 2-di-t-butilfosfino)-bifenilo (50 mg, 0,167 mmol) se agitó en dioxano:agua (10 ml, v/v 5:1) a temperatura de reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con MeCl<sub>2</sub> (100 ml) y H<sub>2</sub>O (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc al 100% después con MeOH al EtOAc 10% v/v/NH<sub>4</sub>OH proporcionando el producto 82 en forma de un sólido de color blanco. (70 mg, 68%) ENEM (MH, 256).

**Etapla 3****Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-(2-4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-fenil]-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-piperolidin-3-carboxílico**

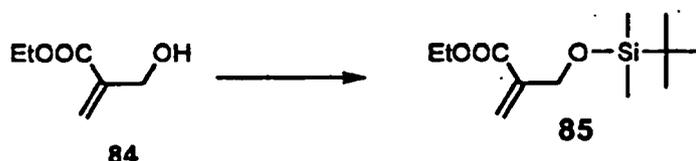


Seguendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 98, etapa 8, pero sustituyendo 77 por 82, se obtuvo el producto del título 83 en forma de un sólido de color blanco (ENEM, MH 620)  $C_{34}H_{35}NgFO_2$  CLEM (MH 620) Tiempo de retención = 2,52 minutos.

## 5 EJEMPLO 125

### Etapla 1

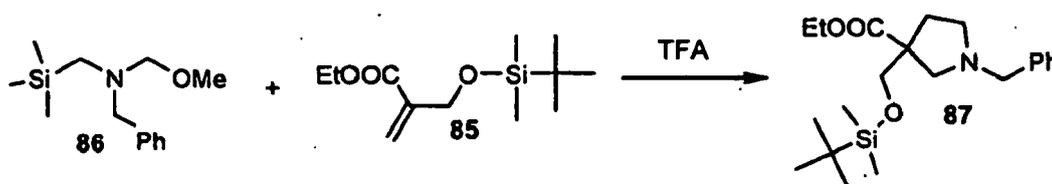
#### Preparación de éster etílico del ácido 2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-acrílico



10 A una disolución agitada de éster etílico del ácido 2-hidroximetil-acrílico (260 mg, 2 mmol) e imidazol (163 mg, 2,4 mmol) en DMF seca (5 ml) se le añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (362 mg, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se diluyó con éter, se lavó con agua tres veces y se secó sobre  $MgSO_4$ . El disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna usando una disolución de acetato de etilo en hexanos (1:6) para obtener el producto del título (463 mg, 95%).

### Etapla 2

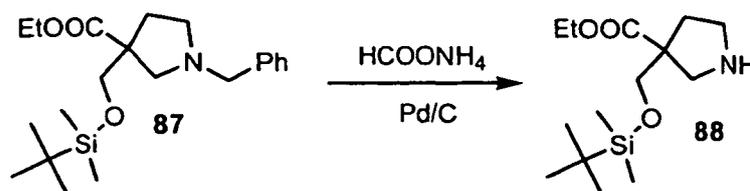
#### 15 Preparación de éster etílico del ácido 1-bencil-3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-3-carboxílico



20 A una disolución fría de éster etílico del ácido 2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-acrílico (463 mg, 1,89 mmol) y *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)bencilamina (540  $\mu$ l, 2,11 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió a 0 °C ácido trifluoroacético (26  $\mu$ l, 0,34 mmol). La disolución resultante se calentó a temperatura ambiente en dos horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una disolución de acetato de etilo en hexanos (1:10, 1:5) dando el compuesto del título (490 mg, 69%).

### Etapla 3

#### Preparación de éster etílico del ácido 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-3-carboxílico

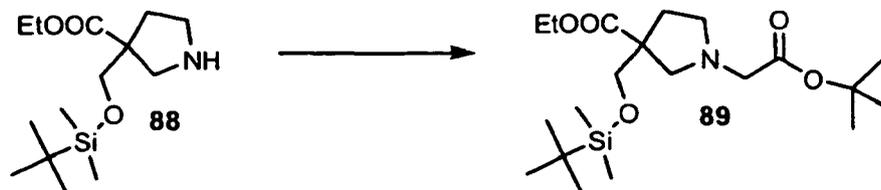


25 Una mezcla de éster etílico del ácido 1-bencil-3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-3-carboxílico (690 mg, 1,83 mmol), formiato de amonio (461 mg, 7,31 mmol), Pd al 10%/C (100 mg) en metanol (10 ml) y agua (1 ml) se calentó

a reflujo durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (444 mg, 84%).

#### Etapa 4

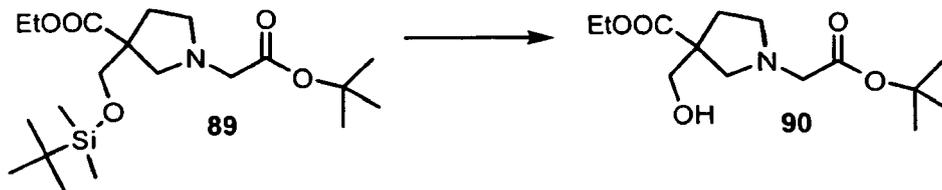
#### 5 Síntesis de éster etílico del ácido 1-*tert*-butoxicarbonilmetil-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-3-carboxílico



A una mezcla agitada de éster etílico del ácido 3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)pirrolidin-3-carboxílico (444 mg, 1,54 mmol), trietilamina (214  $\mu$ l, 1,54 mmol) y carbonato de cesio (251 mg, 0,77 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió lentamente bromoacetato de *tert*-butilo (351  $\mu$ l, 2,38 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó a presión reducida dando un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La elución con una disolución de acetato de etilo en hexanos (1:4) proporcionó 580 mg (94%) del compuesto del título.

#### 15 Etapa 5

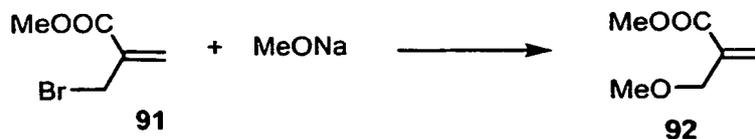
#### Preparación de éster etílico del ácido 1-*tert*-butoxicarbonilmetil-3-hidroximetil-pirrolidin-3-carboxílico



Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,8 ml, 1 M en THF) a éster etílico del ácido 1-*tert*-butoxicarbonilmetil-3-(*tert*-butildimetil- silaniloximetil)-pirrolidin-3-carboxílico (726 mg, 1,8 mmol). La disolución de reacción se agitó durante media hora y se purificó por cromatografía en columna usando una disolución de acetato de etilo en hexanos (1:1), después acetato de etilo proporcionando el producto del título (350 mg, 68%).

#### Etapa 6

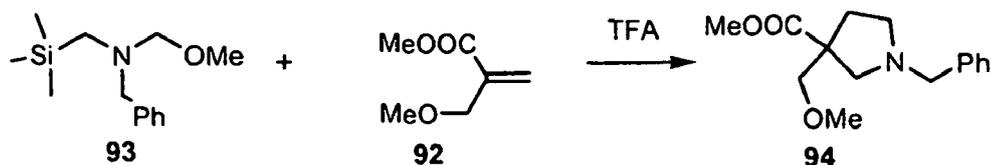
#### Preparación de 2-(metoximetil)acrilato de metilo



A una mezcla agitada de 2-(bromometil)acrilato de metilo (239  $\mu$ l, 2 mmol) en éter de petróleo (3 ml) se le añadió carbonato de potasio (276 mg, 2 mmol), seguido de metóxido de sodio (119 mg, 2,2 mmol) y metanol (450  $\mu$ l). La mezcla resultante se agitó durante una noche, se filtró, se concentró dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter al 10% en hexanos proporcionando el compuesto del título (150 mg, 58%). (Bibliografía: J. Med.Chem.; 42; 15; 1999; 2760-2773.)

#### 30 Etapa 7

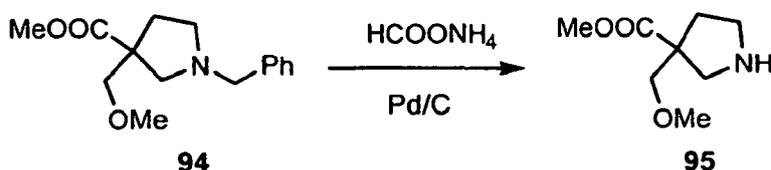
#### Preparación de éster metílico del ácido 1-bencil-3-metoximetil-pirrolidin-3-carboxílico



5 A una disolución agitada de 2-(metoximetil) acrilato de metilo (176 mg, 1,35 mmol) y *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)encilamina (416  $\mu$ l, 1,63 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió a 0 °C ácido trifluoroacético (21  $\mu$ l, 0,27 mmol). La disolución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con una disolución de acetato de etilo en hexanos (1:3), después metanol al 5% en acetato de etilo dando el compuesto del título (293 mg, 82%).

#### Etapa 8

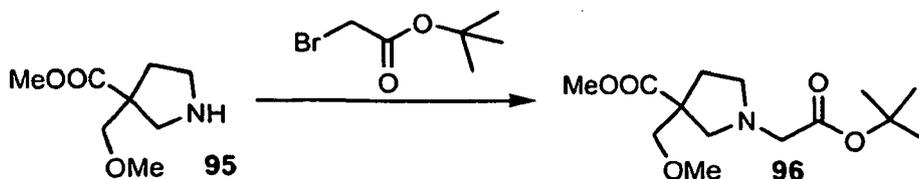
##### Preparación de éster metílico del ácido 3-metoximetil-pirrolidin-3-carboxílico



10 Una mezcla de éster metílico del ácido 1-bencil-3-metoximetil-pirrolidin-3-carboxílico (373 mg, 1,42 mmol), formiato de amonio (358 mg, 5,68 mmol), Pd al 10%/C (100 mg) y metanol (6 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con una pequeña cantidad de agua. Se aisló la fase acuosa, se extrajo con diclorometano tres veces. Los extractos de diclorometano se combinaron con los extractos de acetato de etilo anteriores y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La evaporación de los disolventes proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (140 mg, 57%).

#### Etapa 9

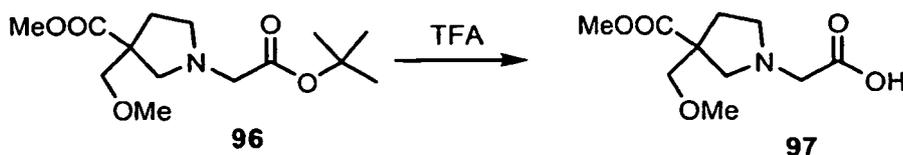
##### Preparación de éster metílico del ácido 1-terc-butoxicarbonilmetil-3-metoximetil-pirrolidin-3-carboxílico



20 A una mezcla agitada de éster metílico del ácido 3-metoximetil-pirrolidin-3-carboxílico (140 mg, 0,81 mmol), trietilamina (112  $\mu$ l, 0,82 mmol) y carbonato de cesio (263 mg, 0,81 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió lentamente bromoacetato de *terc*-butilo (119  $\mu$ l, 0,81 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La elución con una disolución de acetato de etilo y hexanos (1:2) proporcionó 118 mg (51%) del compuesto del título.

#### 25 Etapa 10

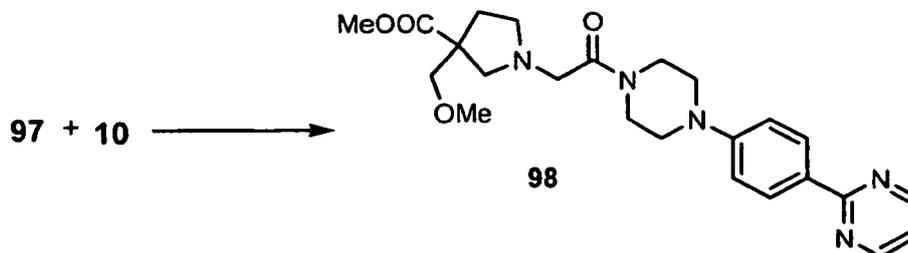
##### Preparación de éster metílico del ácido 1-carboximetil-3-metoximetil-pirrolidin-3-carboxílico



30 El éster metílico del ácido 1-*terc*-butoxicarbonilmetil-3-metoximetil-pirrolidin-3-carboxílico (118 mg) se trató con ácido trifluoroacético (2 ml), se agitó durante 20 minutos y se evaporó dando un residuo que se intercambió con ácido clorhídrico (1 ml, 4 N) y se liofilizó durante una noche dando un producto del título gomoso.

## Etapa 11

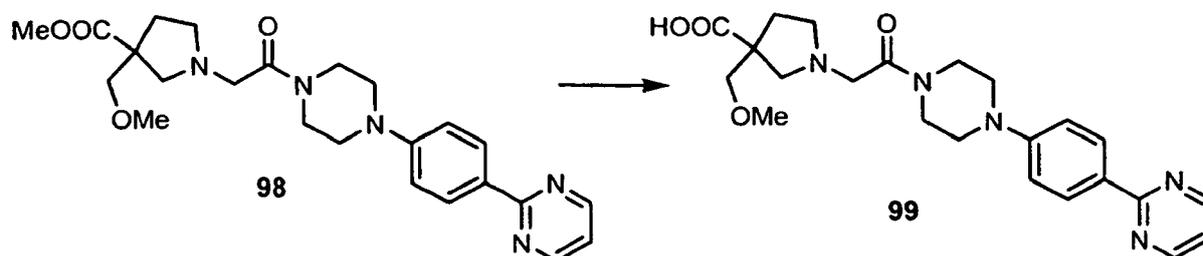
Preparación de éster metílico del ácido 3-metoximetil-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico



- 5 A una disolución de éster metílico del ácido 1-carboximetil-3-metoximetil-pirrolidin-3-carboxílico (compuesto 97) (0,21 mmol), 2-(4-piperazin-1-il-fenil)-pirimidina (compuesto 10, véase ejemplo 1, etapa 7) (0,21 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (78 mg, 0,21 mmol) en DMF seca (2 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (108  $\mu$ l, 0,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas, y se evaporó dando un residuo que se repartió en acetato de etilo y carbonato de sodio saturado. Se aisló la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente proporcionó un producto en bruto que se sometió a cromatografía con metanol al 5% en diclorometano para formar el compuesto del título (97 mg).

## Etapa 12

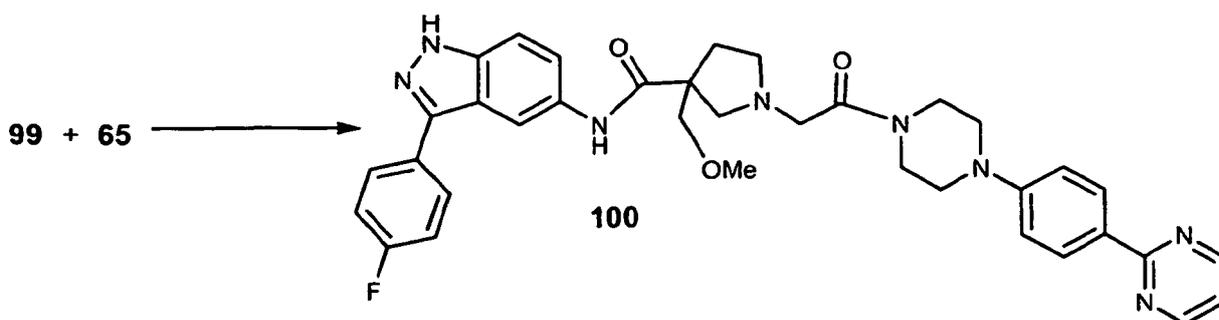
Preparación de ácido 3-metoximetil-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico



- 15 El éster metílico del ácido 1-carboximetil-3-metoximetil-pirrolidin-3-carboxílico (97 mg, 0,21 mmol) se saponificó con hidróxido de litio monohidratado (27 mg, 0,64 mmol) en tetrahidrofurano y agua (2:1, 3 ml) durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4 N y se liofilizó durante una noche proporcionando el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente síntesis por etapas.

## Etapa 13

Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metoximetil-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico



- 25 El ácido 3-metoximetil-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico (0,049 mmol),

1-hidroxibenzotriazol (7 mg, 0,052 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (10 mg, 0,052 mmol) se disolvieron en DMF seca (1 ml). Se añadió 3-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-5-ilamina (12 mg, 0,053 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche y se sometió directamente a purificación mediante HPLC de fase inversa para obtener 9,15 mg del producto del título. Espec. mas.: 649, tiempo de retención: 3,93 minutos.

## 5 **EJEMPLO 126 (EJEMPLO PREPARATIVO)**

### Etapa 1

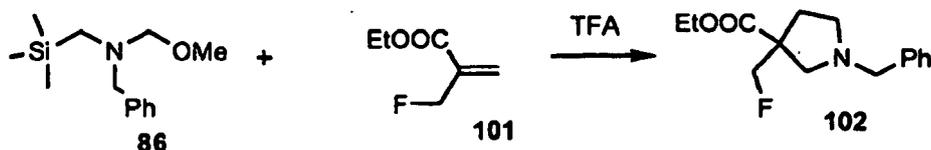
#### Preparación de éster etílico del ácido 2-fluorometil-acrílico



10 A una disolución de trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (363  $\mu$ l, 2,76 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió lentamente a -78 °C una disolución de éster etílico del ácido 2-hidroximetil-acrílico (300 mg, 2,31 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se volvió a enfriar hasta -78 °C y se añadió más DAST (100  $\mu$ l, 0,76 mmol) para garantizar que se completaba la reacción. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se inactivó con carbonato de sodio saturado. Se aisló la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La disolución de diclorometano se pasó directamente a través de una almohadilla de gel de sílice corta, eluyendo con diclorometano y las fracciones de producto. Las fracciones combinadas (aprox. 12 ml) se usarán directamente en la siguiente síntesis por etapas sin concentración adicional.

### Etapa 2

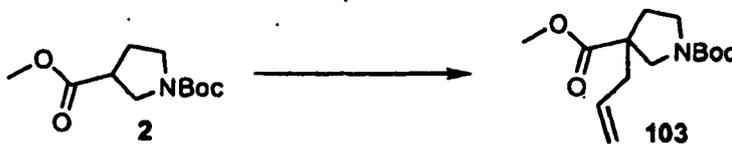
#### Preparación de éster etílico del ácido 1-bencil-3-fluorometil-pirrolidin-3-carboxílico



20 Se disolvió *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)bencilamina (548 ml, 2,14 mmol) en la disolución de diclorometano del éster etílico del ácido 2-fluorometil-acrílico de la reacción anterior y se enfrió hasta 0 °C. Una disolución de ácido trifluoroacético (67  $\mu$ l, 0,87 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se añadió lentamente. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente en dos horas y directamente se sometió a cromatografía sobre gel de sílice. La elución con disoluciones de acetato de etilo en hexanos (1 :5, 1:4, 1:3) obtuvo el producto del título (143 mg) en forma de un aceite.

## **EJEMPLO 127 (EJEMPLO PREPARATIVO)**

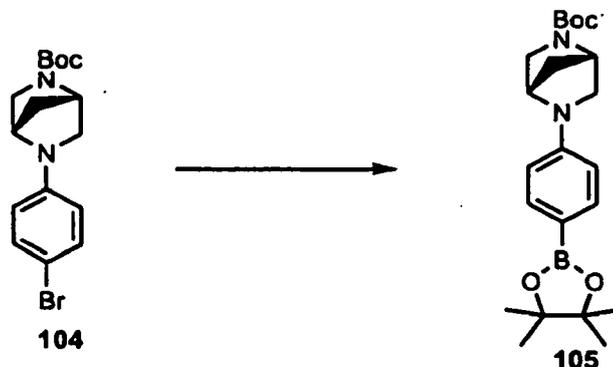
#### Preparación de éster 3-metílico de éster 1-terc-butílico del ácido 3-alil-pirrolidin-1,3-dicarboxílico



30 Se disolvió éster 3-metílico de éster 1-terc-butílico del ácido pirrolidin-1,3-dicarboxílico 2 (véase ejemplo 1, etapa 1) (4,58 g, 20 mmol) en THF (100 ml) y se enfrió hasta -78 °C en un baño de hielo seco-acetona. Después se añadió gota a gota LDA (12 ml, 2,0 M, 24 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió bromuro de alilo (5,3 ml, 61 mmol) puro. La reacción se dejó calentar a ta naturalmente y se agitó durante 24 h. Después se interrumpió con disolución sat. de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con acetato de etilo 2X150 ml. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El producto bruto se purificó sobre columna de gel de sílice usando 4:1 de hexanos/acetato de etilo para obtener el compuesto del título (3,6 g) en forma de un aceite de color amarillo. EM (292, MNa).

**EJEMPLO 128 (EJEMPLO PREPARATIVO)****Etapa 1**

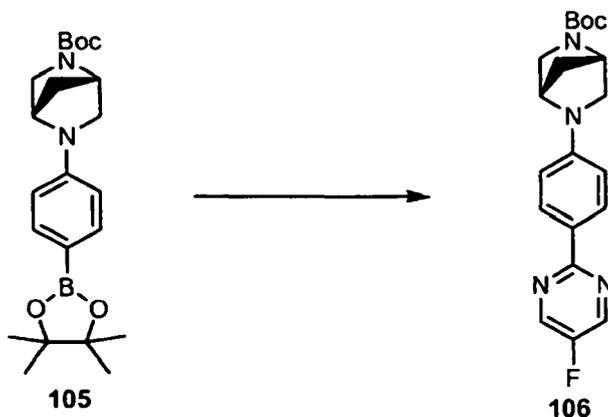
Preparación de éster terc-butílico del ácido (S,S)-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico



5 Una mezcla de éster terc-butílico del ácido (S,S)-5-(4-bromo-fenil)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico (4,0 g, 11,3 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,0 g, 15,7 mmol), KOAc (3,2 g) y  $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (800 mg) en 40 ml de dioxano se evacuó y volvió a cargar con  $\text{N}_2$  varias veces. Después, la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante una noche. Después de enfriar hasta ta, se añadieron 150 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua. La mezcla se filtró a través de una fase de Celite y se lavó con acetato de etilo adicional. Se secó la fase orgánica separada ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. El producto bruto se purificó sobre columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 30% al 50%/hexanos para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,3 g). EM (401, MH)

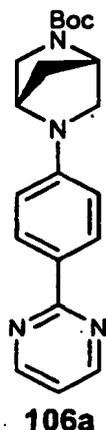
**Etapa 2**

15 Preparación de éster terc-butílico del ácido (S,S)-5-[4-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-fenil]-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]-heptano-2-carboxílico



20 Una disolución mixta de DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mU5 ml) de éster terc-butílico del ácido (S,S)-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico (800 mg, 2 mmol), 2-cloro-5-fluoropirimidina (340 mg, 2,6 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (552 mg, 4 mmol) y  $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (160 mg) se evacuó y se volvió a cargar con  $\text{N}_2$  varias veces. La reacción se calentó a 70 °C a lo largo de 18 h. Después de enfriar hasta ta, 40 ml de acetato de etilo y se añadieron 10 ml de agua. La mezcla se filtró a través de una fase de Celite y se lavó con acetato de etilo adicional. Se secó la fase orgánica separada ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. El producto bruto se purificó sobre columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50%/hexanos para producir el compuesto del título (420 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro.

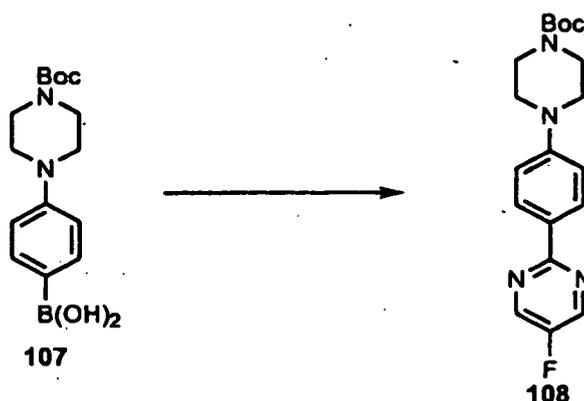
25 De una manera similar, se preparó 106a:



sustituyendo 2-cloro-5-fluoro-pirimidina por 2-cloropirimidina.

#### EJEMPLO 129 (EJEMPLO PREPARATIVO)

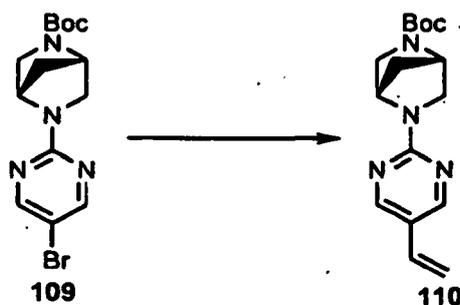
- 5 **Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-fenil]-piperazin-1-carboxílico**



- 10 Se preparó éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-fenil]-piperazin-1-carboxílico de manera similar a lo anterior sustituyendo éster terc-butílico del ácido (S,S)-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico por ácido 4-[4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]fenilborónico (C. Chen y col. J. Org. Chem. 2003, 68, 2633).

#### EJEMPLO 130 (EJEMPLO PREPARATIVO)

**Preparación de éster terc-butílico del ácido (S,S)-5-(5-vinil-pirimidin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico**

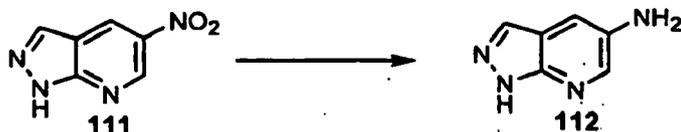


- 15 Se mezcló éster terc-butílico del ácido (S,S)-5-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico (177 mg, 0,5 mmol), tributil-vinil-estaño (634 mg, 2 mmol) y  $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mg) en DMF (3 ml). La mezcla se calentó a 90 °C a lo largo de 3 días. Se repartió la reacción enfriada entre acetato de etilo (50 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml). La fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se filtró. El filtrado conc. se purificó

sobre columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 33% al 50%/hexanos para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (54 mg). EM (303, MH).

### **EJEMPLO 131 (EJEMPLO PREPARATIVO)**

#### **Preparación de 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilamina**



5 Se mezcló 5-Nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (preparada de acuerdo con el procedimiento de Can. J. Chem. 1988, 66(3), 420) (133 mg, 0,81 mmol) con SnCl<sub>2</sub> (1,0 g) en EtOH/CH<sub>3</sub>Ph (4 mU2 ml) y se calentó a 70 °C durante 3 h. La reacción enfrió hasta ta y se concentró a sequedad. Se repartió el residuo entre NaOH 1,0 N (10 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera una vez, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. El filtrado se concentró y el producto bruto resultante se purificó mediante CCF prep. usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol 10:2 (NH<sub>3</sub> 2 N). El compuesto del título (15,0 mg) se aisló en forma de un sólido de color amarillo.

### **EJEMPLO 132 (EJEMPLO PREPARATIVO)**

#### **Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-4-tiazol-2-il-piperidin-1-carboxílico**

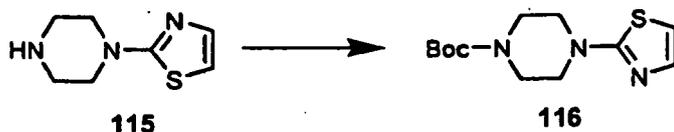


15 Se disolvió 2-bromo-tiazol (0,27 ml, 2,99 mmol) en Et<sub>2</sub>O (8 ml) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió gota a gota BuLi (1,3 ml, 2,5 M). La disolución amarilla resultante se agitó a -78 °C durante 45 min. Después se añadió gota a gota éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (720 mg, 3,61 mmol) en Et<sub>2</sub>O (5 ml). La temperatura de reacción aumentó hasta la ta naturalmente durante una noche. Se añadió H<sub>2</sub>O (10 ml) para interrumpir la reacción y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 33% al 50%/hexanos dando éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-4-tiazol-2-il-piperidin-1-carboxílico (800 mg) en forma de un aceite incoloro.

### **EJEMPLO 133 (EJEMPLO PREPARATIVO)**

#### **Etapa 1**

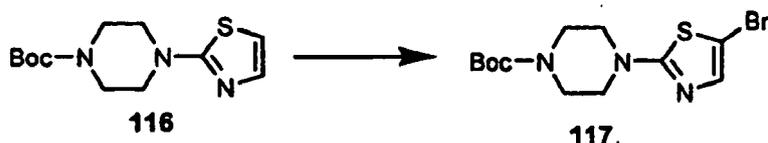
#### **Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-tiazol-2-il-piperazin-1-carboxílico**



25 A una disolución de 1-tiazol-2-il-piperazina (2 g, 12 mmol), trietilamina (2,4 g, 24 mmol) y DMAP (150 mg, 1,2 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 3 horas. Después se añadió agua (20 ml) y la suspensión formada se agitó durante 30 min. El producto formado se recogió por filtración y se lavó con agua. Después de secar al aire, se obtuvieron 2,8 g de producto (90% de rendimiento)

#### **Etapa 2**

#### **Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(5-bromo-tiazol-2-il)-piperazin-1-carboxílico**

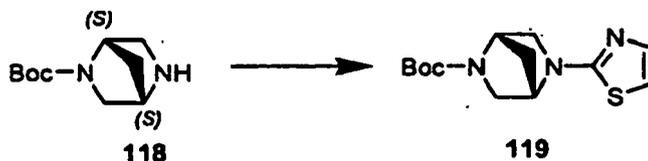


A una mezcla que contenía éster terc-butílico del ácido 4-tiazol-2-il-piperazin-1-carboxílico (0,5 g, 1,9 mmol) y

carbonato de cesio (0,62 mmol) en cloroformo (5 ml) a 0 °C, se le añadió bromo (110 ml) a través de una jeringuilla. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua y la fase orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del disolvente, se obtuvieron 0,6 g de producto (95% de rendimiento).

#### 5 **EJEMPLO 134 (EJEMPLO PREPARATIVO)**

**Preparación de éster terc-butílico del ácido 5-tiazol-2-il-2, 5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico**

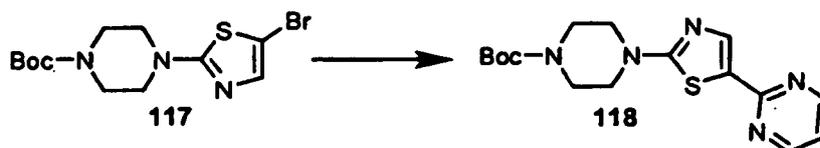


Una mezcla de 2-bromotiazol (200 mg, 1,22 mmol), acetato de paladio (15 mg, 0,06 mmol), *tert*-butóxido de sodio (217 mg, 2,26 mmol), éster terc-butílico del ácido (S,S)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico (280 mg, 1,4 mmol) y 2-di-*t*-butilfosfino)-bifenilo (37 mg, 0,118 mmol) se agitó en dioxano (10 ml) a 80 °C durante una noche. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y H<sub>2</sub>O (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con MeOH al 5%/DCM proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco. (180 mg, 52% de rendimiento)

#### 15 **EJEMPLO 135 (EJEMPLO PREPARATIVO)**

##### Etapa 1

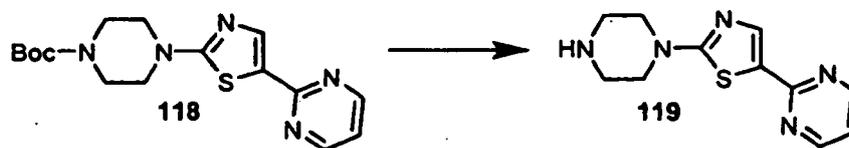
**Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(5-pirimidin-2-il-tiazol-2-il)-piperazin-1-carboxílico**



Un matraz de fondo redondo que contenía éster terc-butílico del ácido 4-(5-bromo-tiazol-2-il)-piperazin-1-carboxílico (100 mg, 0,29 mmol), 2-tributylestannanil-pirimidina (130 mg, 0,36 mmol), fluoruro de cesio (85 mg, 0,56 mmol) y diterc-butilfosfina de paladio se desgasificó tres veces con Ar. Se añadió dioxano y la mezcla de reacción formada se agitó a 90 °C durante una noche bajo Ar. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó a vacío y se usó el producto bruto directamente en la siguiente etapa.

##### Etapa 2

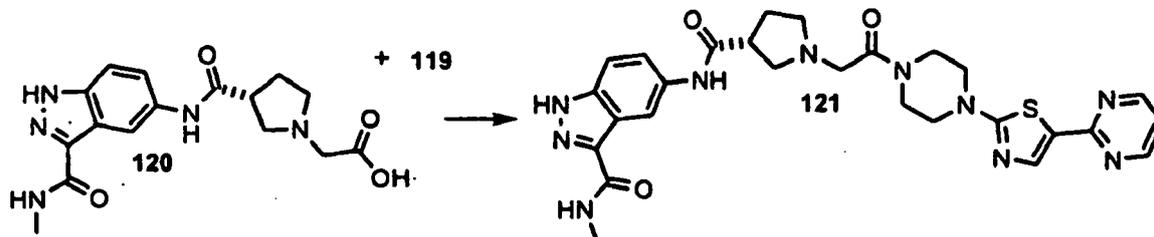
**Preparación de 2-(2-piperazin-1-il-tiazol-5-il)-pirimidina**



Al producto en bruto obtenido en la etapa anterior, se le añadió TFA al 90% (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se retiró el TFA en exceso a vacío y el residuo se purificó usando HPLC prep. dando el producto deseado (45 mg, rendimiento del 44% para dos etapas) como sal de TFA.

## Etapa 3

## Preparación de metilamida del ácido 5-[(1-{2-oxo-2-[4-(5-pirimidin-2-il-tiazol-2-il)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carbonil)-amino]-1H-indazol-3-carboxílico

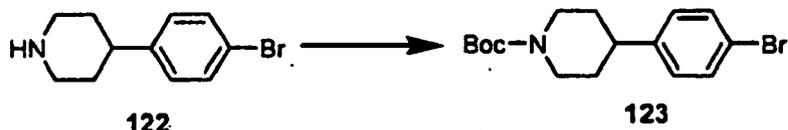


- 5 A una disolución de ácido [3-(3-metilcarbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-acético (15 mg, 0,043 mmol, preparada mediante un procedimiento similar al del ejemplo 98 usando el indazol del ejemplo 85 en lugar del indazol 65) y HOBt (7 mg, 0,052 mmol) en DMF (0,5 ml) a 0 °C, se le añadió EDCI (10 mg, 0,052 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a esta temperatura durante 0,5 horas. A esta disolución se le añadió 2-(2-piperazin-1-il-tiazol-5-il)-pirimidina (18 mg, 0,052 mmol) preparada a partir de la etapa anterior, seguido de DIEA (7 µl). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó de forma continua durante una noche. Después se añadió acetato de etilo (5 ml), seguido de agua (10 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo usando HPLC prep. A la disolución obtenida a partir de HPCL, se le añadió HCl (1 N, 2 ml) y la disolución se llevó a sequedad a vacío. El residuo formado se disolvió después en acetonitrilo/agua (3:1) y se liofilizó dando el producto deseado (10 mg, 38% de rendimiento) como sal de clorhidrato.

**EJEMPLO 136 (EJEMPLO PREPARATIVO)**

## Etapa 1

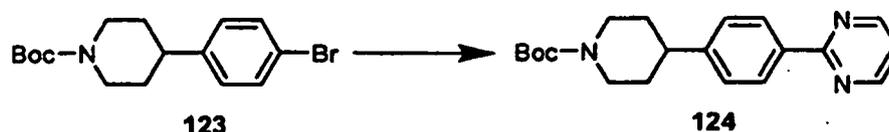
## Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromo-fenil)-piperidin-1-carboxílico



- 20 A una disolución de 4-(4-bromo-fenil)-piperidina (2,8 g, 12 mmol), trietilamina (2,4 g, 24 mmol) y DMAP (150 mg, 1,2 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 3 horas. Después se añadió agua (20 ml) y la suspensión formada se agitó durante 30 min. El producto formado se recogió por filtración y se lavó con agua. Después de secar al aire, se obtuvieron 3,8 g de producto (95% de rendimiento).

## 25 Etapa 2

## Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperidin-1-carboxílico



- 30 Una mezcla que contenía éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromo-fenil)-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,29 mmol), 2-tributilestannil-pirimidina (130 mg, 0,36 mmol), fluoruro de cesio (85 mg, 0,56 mmol) y di-*tert*-butilfosfina de paladio se desgasificó tres veces con Ar. Se añadió dioxano y la mezcla de reacción formada se agitó a 90 °C durante una noche bajo Ar. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó a vacío y se usó el producto bruto directamente en la siguiente etapa.

## Etapa 3

## Preparación de 2-(4-piperidin-4-il-fenil)-pirimidina

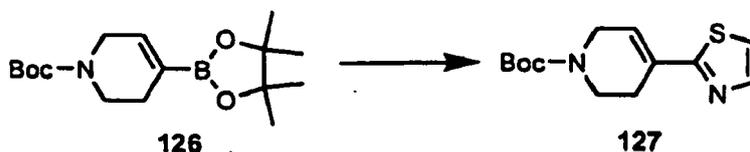


- 5 Al producto en bruto obtenido en la etapa anterior, se le añadió TFA al 90% (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El TFA en exceso se retiró a vacío y el residuo se purificó usando HPLC prep. dando el producto deseado (38 mg, 37% de rendimiento para dos etapas) como sal de TFA

**EJEMPLO 137 (EJEMPLO PREPARATIVO)**

## Etapa 1

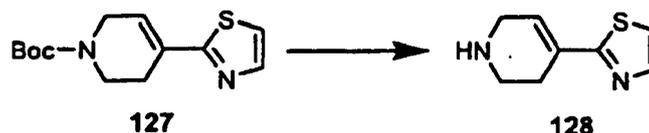
## Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-tiazol-2-il-3, 6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



- 10 Una mezcla de éster de pinacol del ácido (N-terc-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-borónico (100 mg, 0,32 mmol), 2-bromotiazol (64 mg, 0,39 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (24 mg, 0,03 mmol) y fosfato de potasio (213 mg, 1 mmol) se desgasificó tres veces con Ar, se añadió dioxano. La mezcla de reacción formada se calentó después a 80 °C durante una noche bajo Ar. Después de que se completara la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite y se sometió a cromatografía en una columna de sílice (acetato de etilo al 10%/DCM) para obtener el producto deseado (30 mg, 35% de rendimiento).

## Etapa 2

## Preparación de 4-tiazol-2-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridina

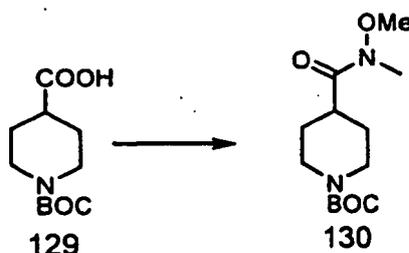


- 20 Al producto obtenido en la etapa anterior, se le añadió TFA al 90% (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El TFA en exceso se retiró a vacío y el residuo se purificó usando HPLC prep. dando el producto deseado (15 mg, 50% de rendimiento) como sal de TFA.

**EJEMPLO 138 (EJEMPLO PREPARATIVO)**

## Etapa 1

- 25 Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico

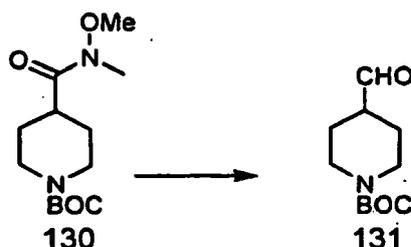


- 30 Se suspendió clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (851 mg, 8,72 mmoles) en diclorometano. (6 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N,N'*-diisopropiletilamina (1,66 ml, 9,53 mmoles) y la mezcla se agitó a 0 °C hasta que se obtuvo una disolución transparente. La disolución resultante se mantuvo a 0 °C para su uso posterior. Se disolvieron ácido Boc-isonipecotínico (2 g, 8,72 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1,2 g, 8,88 mmoles) y clorhidrato de 1-(3-

5 dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (1,83 g, 9,58 mmoles) en DMF(15 ml) y se enfriaron hasta 0 °C. La disolución de N,O-dimetilhidroxilamina en diclorometano se añadió con agitación, y la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se eliminó la DMF a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico al 10%. Se aisló la fase orgánica, se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (2:1) proporcionando el compuesto del título (1,88 g, 79%). CLEM m/e (295, M + Na).

## Etapa 2

### Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-formil-piperidin-1-carboxílico

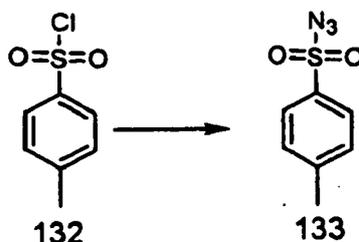


15 A una mezcla de hidruro de litio y aluminio (disolución 1 M de THF, 4,4 ml) en éter (4 ml) se le añadió gota a gota a -60 °C éster terc-butílico del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico (1 g, 3,67 mmoles) en éter (6 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0-5 °C y después se volvió a enfriar hasta -60 °C. Se añadió Celite y se interrumpió la reacción con una disolución de KHSO<sub>4</sub> (1 g) en agua (3 ml), se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con HCl 1 N frío, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (1:1) proporcionando el compuesto del título (656, mg, 84%). (Org. Prep. Proced. Int., 2000, 32, 96.)

### EJEMPLO 139 (EJEMPLO PREPARATIVO)

## Etapa 1

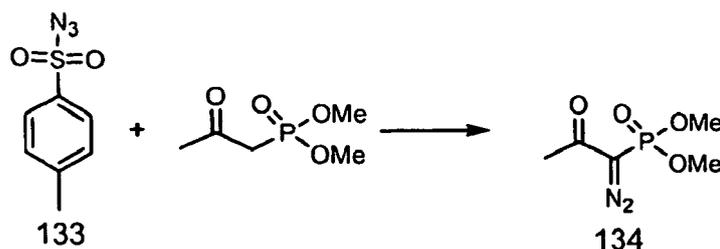
### 20 Preparación de 4-metil-bencenosulfonil-azida



25 A una disolución de cloruro de tosilo (4 g, 21 mmoles) en acetona (60 ml) se le añadió a 0-5 °C una disolución de azida sódica (1,37 g, 21 mmoles) y la disolución resultante se agitó a esa temperatura durante 2 horas. Se eliminó la acetona y se extrajo la mezcla acuosa con éter tres veces. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La evaporación de los disolventes proporcionó tosil-azida (4 g, 97%). (Eur. J. Org. Chem. 2003, 821-832.)

## Etapa 2

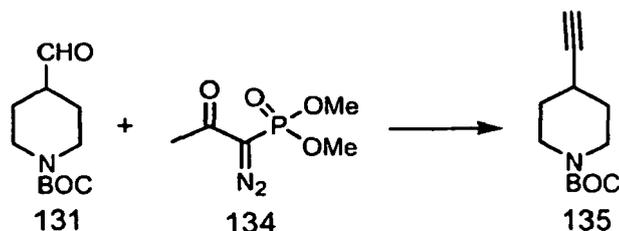
### Preparación de éster dimetílico del ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfónico



A una suspensión de NaH (al 60% en aceite mineral, 0,83 g, 20,8 mmoles) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota a

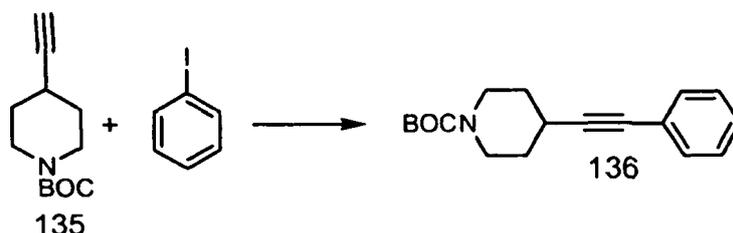
0 °C éster dimetílico del ácido (2-oxo-propil)-fosfónico (3,1 g, 18,7 mmoles) en THF (50 ml), y la disolución se agitó a 0 °C durante una hora. Se añadió tosil-azida (4 g, 20 mmoles) en una porción, se agitó a 0 °C durante 10 minutos, se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo para producir el compuesto del título (2,9 g, 81%) en forma de un aceite. (Eur. J. Org. Chem. 2003, 821-832.)

5

**Etapa 3****Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-etinil-piperidin-1-carboxílico**

A 0 °C, a una mezcla agitada de éster terc-butílico del ácido 4-formil-piperidin-1-carboxílico (358 mg, 1,68 mmoles) y carbonato de potasio (464 mg, 3,36 mmoles) en metanol (16 ml) se le añadió gota a gota una disolución de éster dimetílico del ácido (1-diazo-2-oxopropil)-fosfónico (323 mg, 1,68 mmoles) en metanol (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando una disolución de acetato de etilo en hexanos (1:5) proporcionando el compuesto del título (308 mg, 88%) como cristales incoloros. CLEM m/e (154, M - t-Bu + 2H). (J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 3714.)

10

**Etapa 4****Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-feniletinil-piperidin-1-carboxílico**

Se disolvieron yodobenceno (135 µl, 1,2 mmoles), éster terc-butílico del ácido 4-etinil-piperidin-1-carboxílico (209 mg, 1 mmoles) y trietilamina (167 µl, 1,2 mmoles) en acetonitrilo (6 ml). Se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (35 mg, 0,05 mmoles) y CuI (10 mg, 0,05 mmoles), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche y se continuó la agitación a 50 °C durante dos más horas antes de repartir entre acetato de etilo y agua. Se aisló la fase orgánica, se lavó con HCl 1 N y salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Los disolventes se retiraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando disoluciones de acetato de etilo en hexanos (1:4; 1:2) para producir el compuesto del título (74 mg). CLEM m/e (230, M - t-Bu + 2H)

20

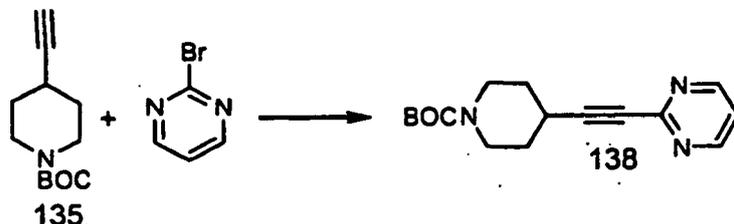
**Etapa 5****Preparación de 4-feniletinil-piperidina**

Se trató éster terc-butílico del ácido 4-feniletinil-piperidin-1-carboxílico con TFA durante 10 minutos y se concentró, se liofilizó proporcionando el producto del título.

30

**EJEMPLO 140 (EJEMPLO PREPARATIVO)****Etapa 1**

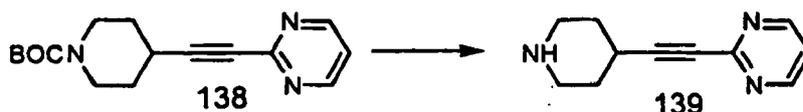
Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-pirimidin-2-iletinil-piperidin-1-carboxílico



- 5 A una suspensión de 2-bromopirimidina (175 mg, 1,1 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (35 mg, 0,05 mmoles) y CuI (10 mg, 0,05 mmoles) se le añadió una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-etinil-piperidin-1-carboxílico (209 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se filtró a través de Celite, y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, se aisló la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (1:1) dando 2-bromopirimidina sin reaccionar (130 mg), después el compuesto del título (23 mg). CLEM m/e (288, M + H).

**Etapa 2**

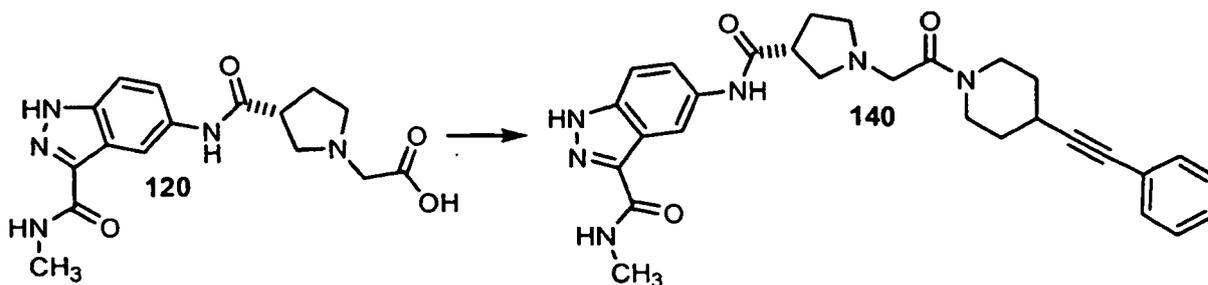
Preparación de 2-piperidin-4-iletinil-pirimidina



- 15 Se trató éster terc-butílico del ácido 4-pirimidin-2-iletinil-piperidin-1-carboxílico con TFA durante 10 minutos y se concentró, se liofilizó proporcionando el producto del título.

**EJEMPLO 141**

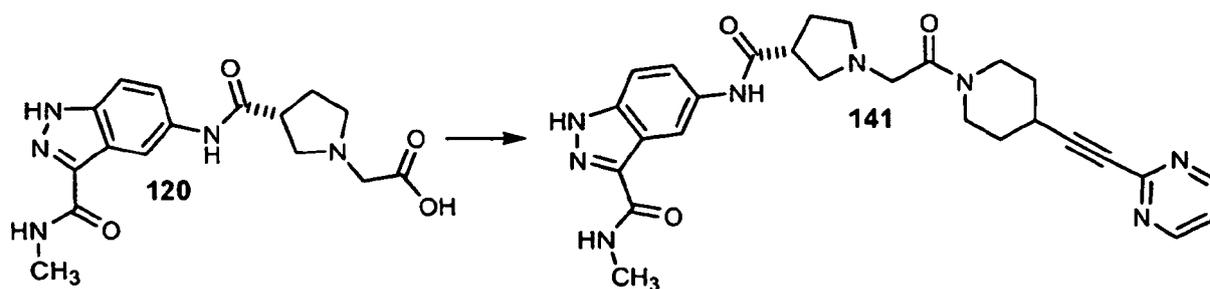
Preparación de metilamida del ácido 5-((1-[2-oxo-2-(4-feniletinil-piperidin-1-il)-etil]-pirrolidin-3-carbonil)-amino)-1H-indazol-3-carboxílico



- 20 Una disolución de ácido [3-(3-metilcarbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-acético (0,13 mmoles), 4-feniletinil-piperidina (0,13 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (18 mg, 0,13 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (27 mg, 0,14 mmol) y DIEA (45 µl, 0,26 mmoles) se agitó durante una noche y se sometió directamente a purificación mediante HPLC de fase inversa para obtener 16 mg del producto del título.

**EJEMPLO 142**

Preparación de metilamida del ácido 5-((1-[2-oxo-2-(4-pirimidin-2-iletinil-piperidin-1-il)-etil]-pirrolidin-3-carbonil)-amino)-1H-indazol-3-carboxílico



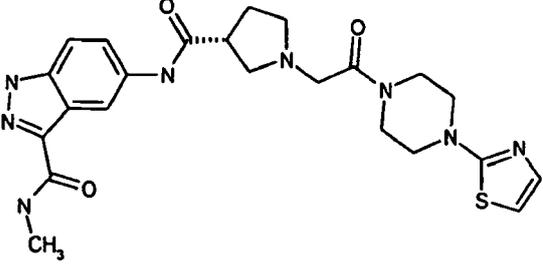
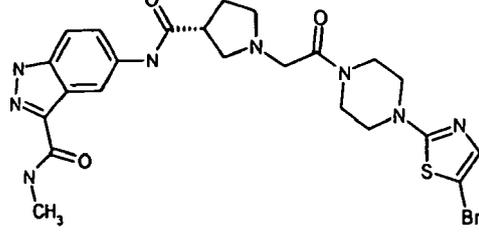
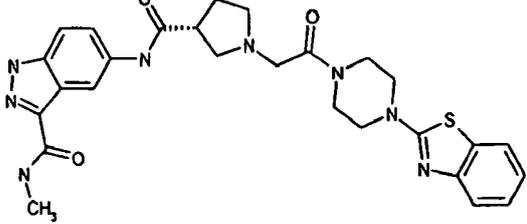
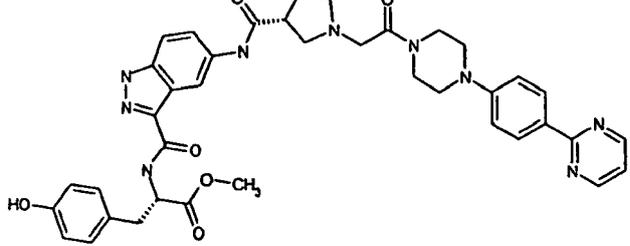
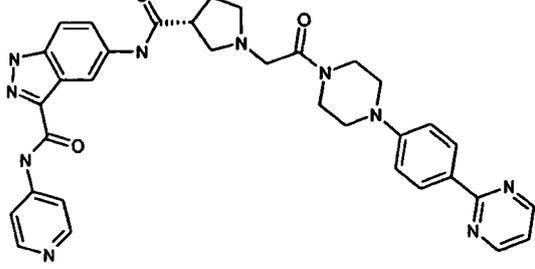
Seguendo un procedimiento similar al del ejemplo 141, pero usando 2-piperidin-4-iletinil-pirimidina en lugar de 4-feniletinil-piperidina se preparó el compuesto del título.

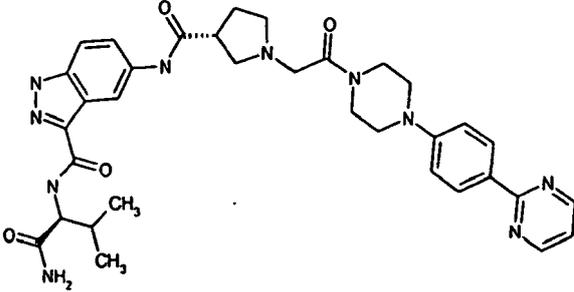
#### EJEMPLOS 143 A 151

- 5 Seguendo un procedimiento similar al ejemplo 135, etapa 3, pero usando la piperazina sustituida de manera apropiada, y el indazol sustituido adecuadamente, y la amina apropiada para  $\text{MeNH}_2$  en el ejemplo 87, pueden prepararse los compuestos de la tabla 9.

TABLA 9

<u>Ejemplo</u>	<u>COMPUESTO</u>
143	
144	
145	

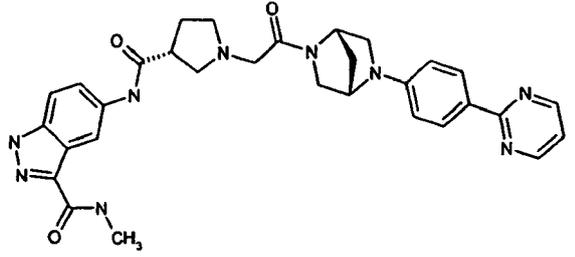
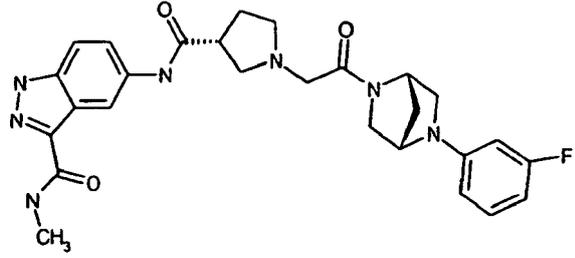
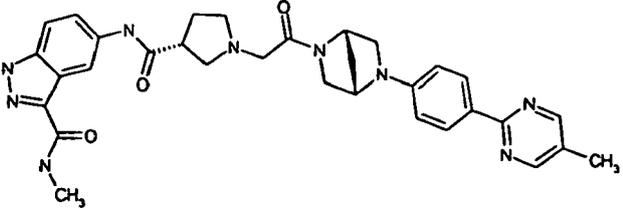
<u>Ejemplo</u>	<u>COMPUESTO</u>
146	
147	
148	
149	
150	

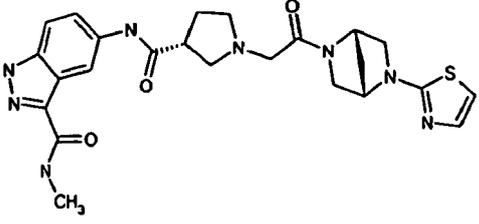
Ejemplo	COMPUESTO
151	

**EJEMPLOS 152 A 155**

5 Siguiendo un procedimiento similar al del ejemplo 85, pero usando el derivado de piperazina sustituida de manera apropiada, tal como se prepara de acuerdo con los procedimientos en los ejemplos 128-134, se prepararon los compuestos de la tabla 10.

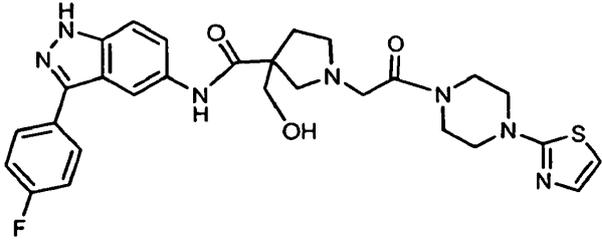
**TABLA 10**

Ejemplo	COMPUESTO
152	
153	
154	

Ejemplo	COMPUESTO
155	

**EJEMPLO 156**

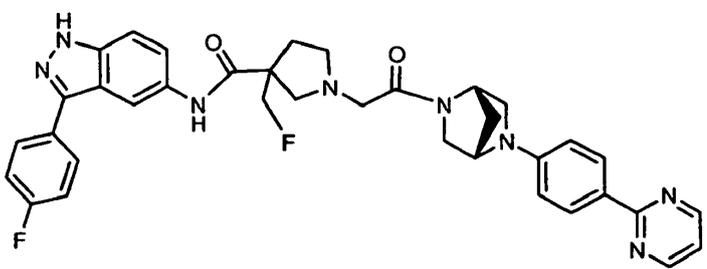
5 Siguiendo un procedimiento similar al del ejemplo 125, usando el compuesto 90 del ejemplo 125, etapa 5 en lugar del compuesto 96 en la etapa 10, y usando 4-piperazin-1-il-tiazolilo en lugar de 2-(4-piperazin-1-il-fenil)-pirimidina en la etapa 11, se preparó el compuesto de la tabla 11.

Ejemplo	Compuesto	Espec. mas.	Tiempo de retención (minutos)
156			

**EJEMPLOS 157 y 158**

10 Siguiendo un procedimiento similar al del ejemplo 125, pero usando el pirrolideno apropiado y piperazina sustituida, como en el ejemplo 128, pueden prepararse los compuestos de la tabla 12. En la tabla 12 "Ej." representa "ejemplo".

**Tabla 12**

Ej.	Compuesto	Espec. mas.	Tiempo de retención (minutos)
157		649	3,74

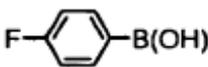
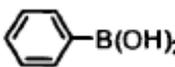
<u>Ej.</u>	<u>Compuesto</u>	<u>Espec. mas.</u>	<u>Tiempo de retención (minutos)</u>
158		647	3,56

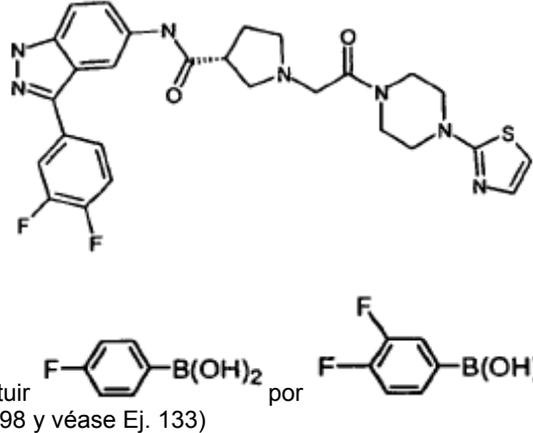
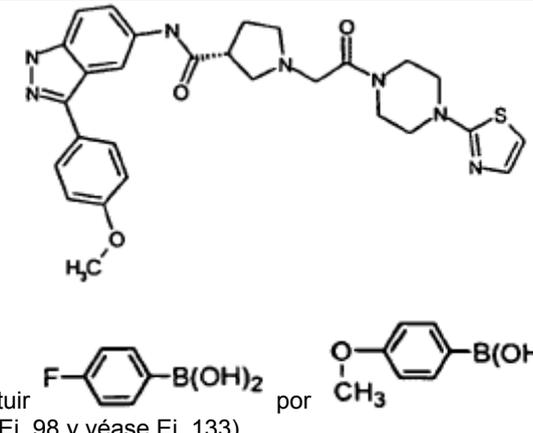
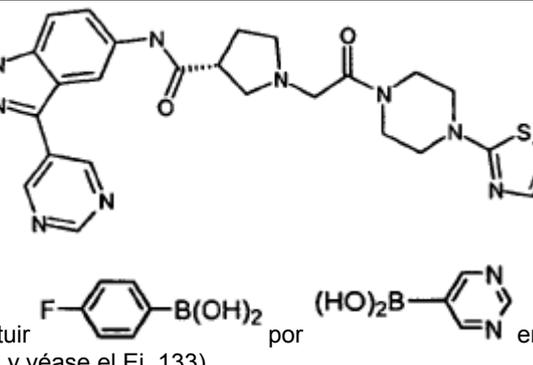
**EJEMPLOS 159 A 164**

Siguiendo procedimientos similares a los descritos en el presente documento, por ejemplo, ejemplos 98, 133 y 135, se prepararon los compuestos de la tabla 13. En la tabla 13 "Ej." representa "ejemplo".

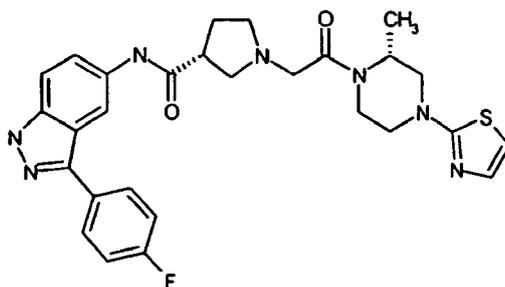
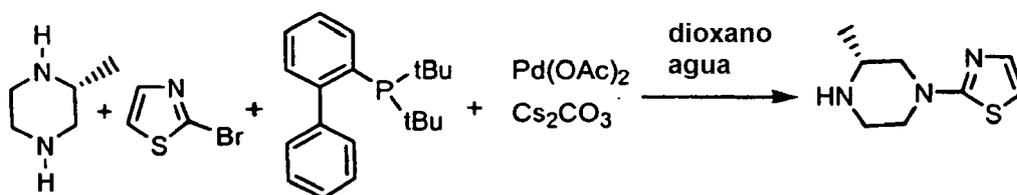
5

**TABLA 13**

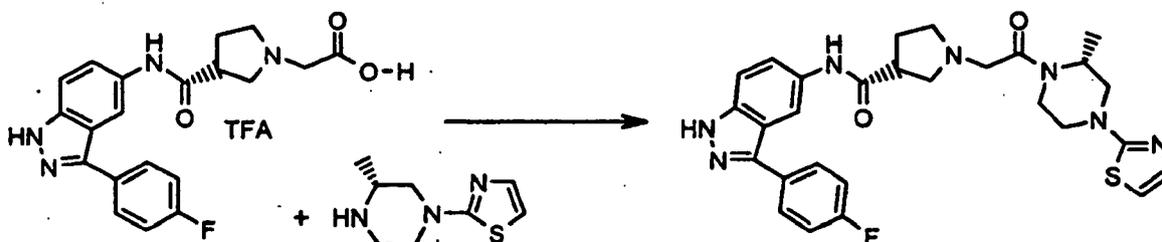
<u>Ej.</u>	<u>Estructura</u>	<u>EM (ENEM, MH)</u>	<u>Tiempo de retención (min.)</u>
159	<p>(sustituir  por  en el Ej. 98 y véase el Ej. 135)</p>	594	3,25
160	<p>(véase Ej. 133)</p>	516	2,65
161		534	2,8

Ej.	Estructura	EM (ENEM, MH)	Tiempo de retención (min.)
	(véanse Ej. 98 y Ej. 133)		
162	 <p>(sustituir el Ej. 98 y véase Ej. 133)</p>	552	2,95
163	 <p>(sustituir en el Ej. 98 y véase Ej. 133)</p>	546	3,02
164	 <p>(sustituir Ej. 98 y véase el Ej. 133)</p>	518	1,93

**EJEMPLO 165**

**Etapas 1****Preparación de 3-metil-1-tiazol-2-il-piperazina**

- 5 Una mezcla de 2(R)-metil piperazina (300 mg, 3 mmol), 2-bromo tiazol (0,27 ml, 3 mmol), (2-bifeniliditerc- butilfosfina (134 mg, 0,449 mmol), acetato de paladio (101 mg, 0,45 m ml), y carbonato de cesio (1,46 g, 4,49 mmol) en dioxano 25 ml (v/v 5/1) se mantuvo a temperatura de reflujo durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró a través de Celite, después se concentró y después se purificó por cromatografía eluyendo con MeOH al 12%/MeCl<sub>2</sub>/NH<sub>4</sub>OH para producir el producto en forma de un sólido de color blanco (145 mg, 26%).

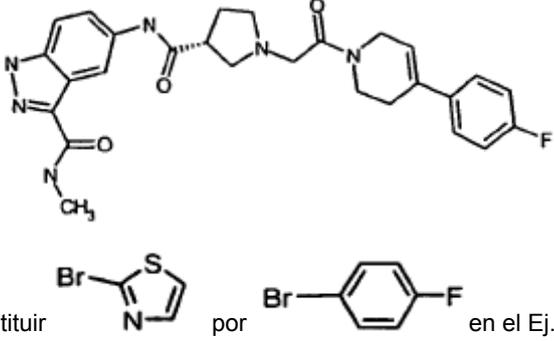
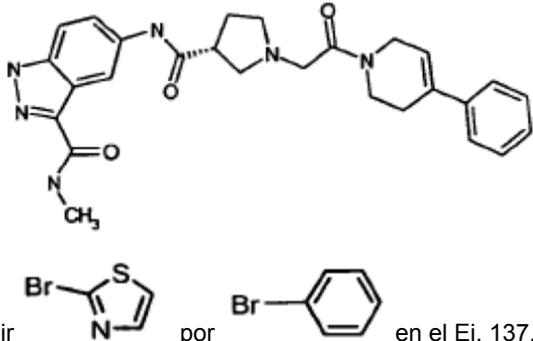
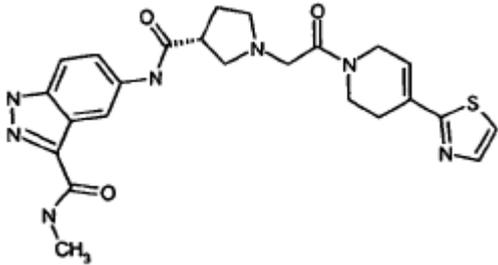
**10 Etapas 2****Preparación de [3-(4-fluoropbenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-[2-(2-metil-4-tiazol-2-il-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-pirrolidin-3-carboxílico**

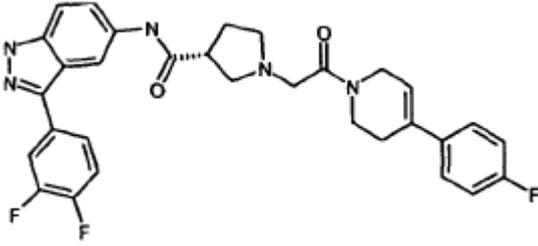
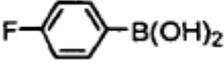
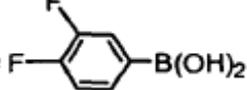
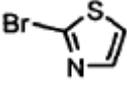
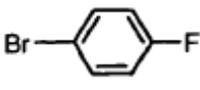
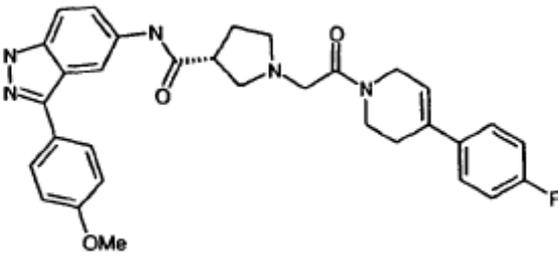
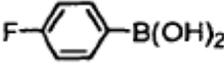
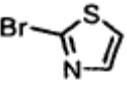
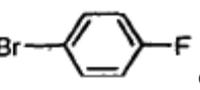
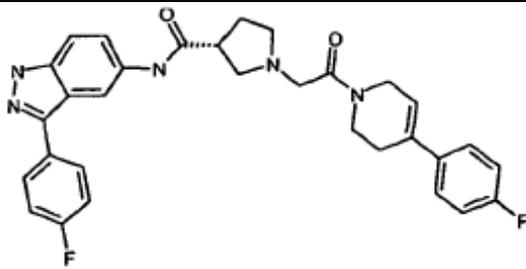
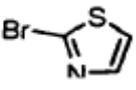
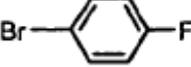
- 15 Una mezcla de 3-metil-1-tiazol-2-il-piperazina (11 mg, 0,060 mmol), trifluoroacetato de ácido {3-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-ilcarbamoi]-pirrolidin-1-il}-acético (30 mg, 0,06 mmol), EDCI.HCl (11 mg, 0,06 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (9 mg; 0,066) mmol) y NMM (0,04 ml) se agitó en DMF (2 ml) durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó. El material resultante se purificó en HPLC de fase inversa (columna C<sub>18</sub>), eluyendo con acetonitrilo:agua, proporcionando el producto que se disolvió en MeCl<sub>2</sub> basificado con NaHCO<sub>3</sub> saturado; se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente proporcionando el producto del título (10 mg). CLEM MH 548, tiempo de retención: 2,36 minutos.

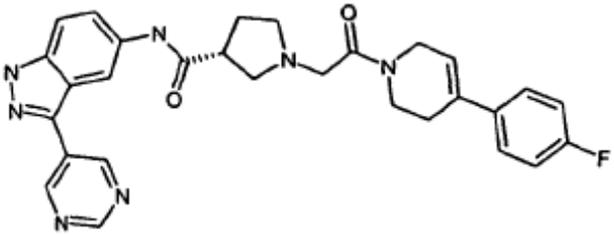
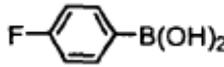
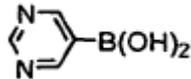
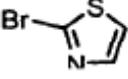
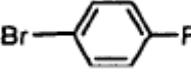
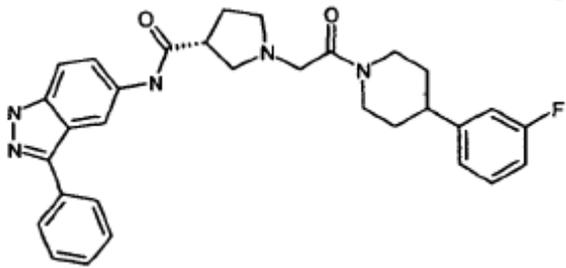
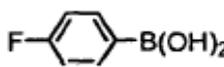
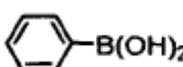
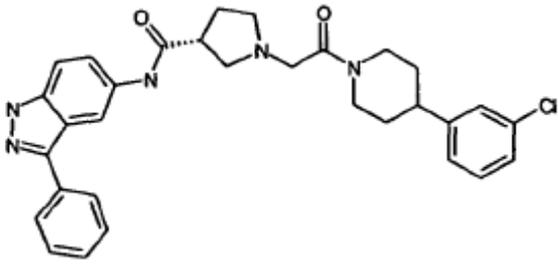
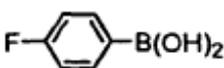
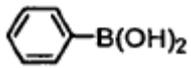
**EJEMPLOS 166 A 179**

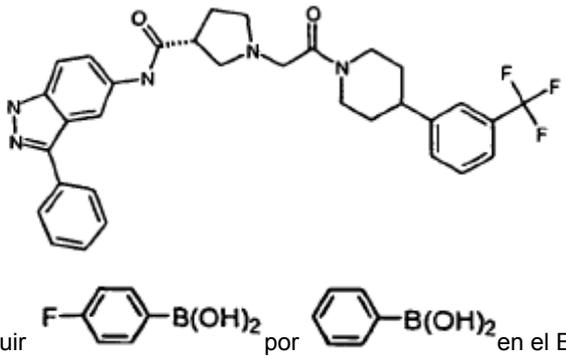
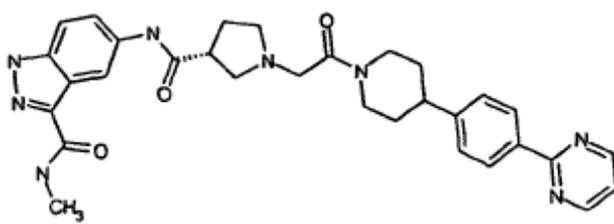
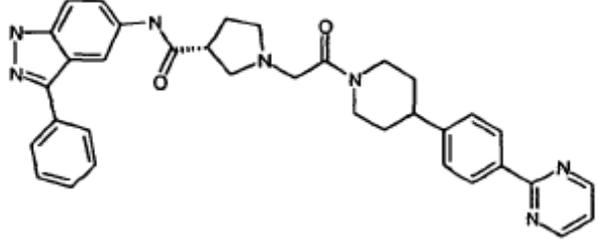
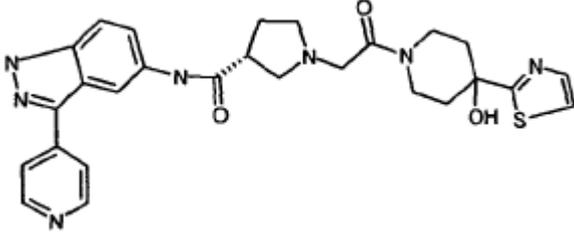
Siguiendo procedimientos similares a los descritos en el presente documento, por ejemplo, ejemplos 85, 98, 137 y 136, se prepararon los compuestos de la tabla 14. En la tabla 14 "Ej." representa "ejemplo".

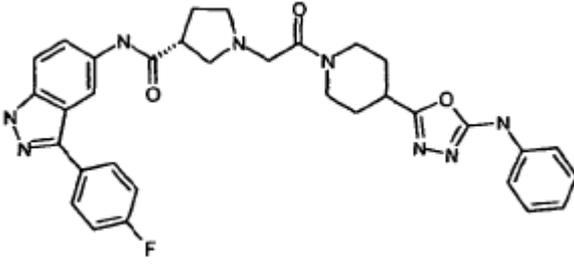
TABLA 14

Ej.	Estructura	EM (ENEM, MH)	Tiempo de retención (min.)
166	 <p>(sustituir 137, y véase Ej. 85) por en el Ej.</p>	505	3,42
167	 <p>(sustituir véase Ej. 85) por en el Ej. 137, y</p>	487	3,34
168	 <p>(véase Ej. 85 y Ej. 137)</p>	494	2,43

Ej.	Estructura	EM (ENEM, MH)	Tiempo de retención (min.)
169	 <p>(sustituir  por  en el Ej. 98 y sustituir  por  en el Ej. 137)</p>	560	4,27
170	 <p>(sustituir  por  en el Ej. 98 y sustituir  por  en el Ej. 137)</p>	554	4,01
171	 <p>(véase el Ej. 98 y sustituir  por  en el Ej. 137)</p>	542	4,11

Ej.	Estructura	EM (ENEM, MH)	Tiempo de retención (min.)
172	 <p>(sustituir  por  en el Ej. 98 y sustituir  por  en el Ej. 137)</p>	526	3,35
173	 <p>(sustituir  por  en el Ej. 98)</p>	526	1,51
174	 <p>(sustituir  por  en el Ej. 98)</p>	542	1,59

Ej.	Estructura	EM (ENEM, MH)	Tiempo de retención (min.)
175	 <p>(sustituir <math>\text{F-C}_6\text{H}_4\text{-B(OH)}_2</math> por <math>\text{C}_6\text{H}_5\text{-B(OH)}_2</math> en el Ej. 98)</p>	576	1,64
176	 <p>(véase Ej. 85 y Ej. 136)</p>	567	3,16
177	 <p>(sustituir <math>\text{F-C}_6\text{H}_4\text{-B(OH)}_2</math> por <math>\text{C}_6\text{H}_5\text{-B(OH)}_2</math> en el Ej. 98 y véase el Ej. 136)</p>	586	3,85
178	 <p>(sustituir <math>\text{F-C}_6\text{H}_4\text{-B(OH)}_2</math> por <math>\text{C}_5\text{H}_4\text{N-B(OH)}_2</math> en el Ej. 98 y véase el Ej. 132)</p>		

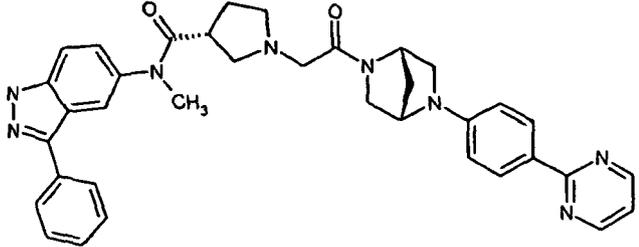
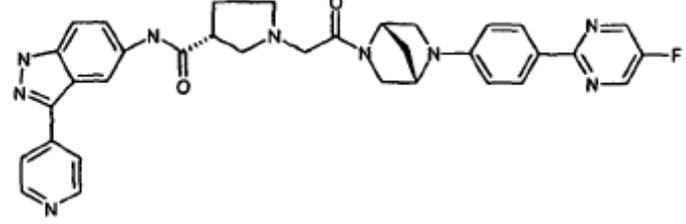
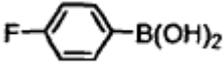
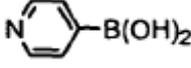
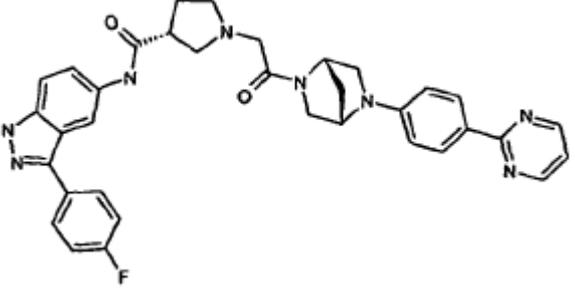
Ej.	Estructura	EM (ENEM, MH)	Tiempo de retención (min.)
179	 <p>(véase el Ej. 98)</p>		

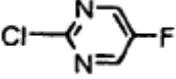
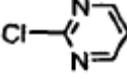
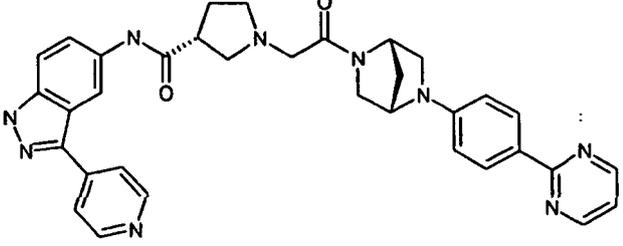
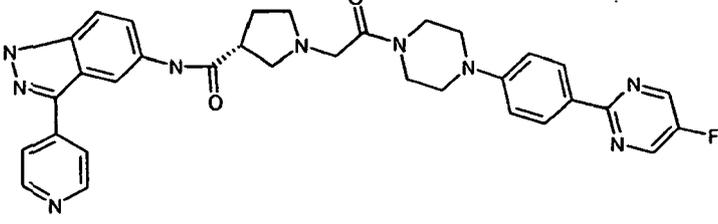
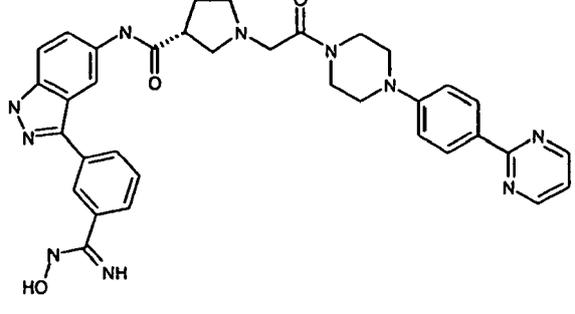
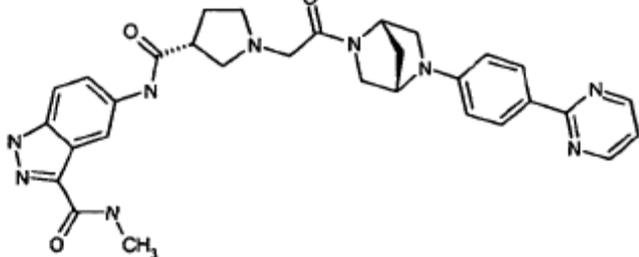
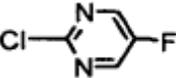
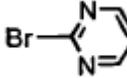
**EJEMPLOS 181 y 183 a 259**

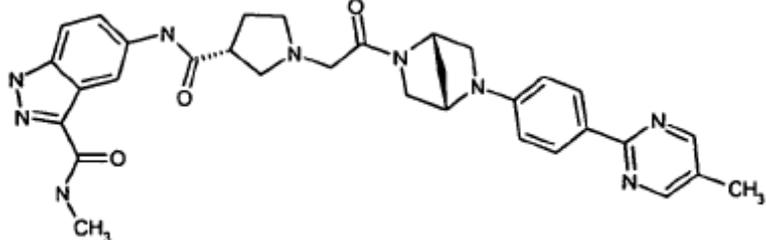
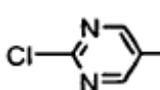
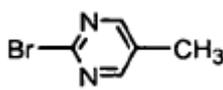
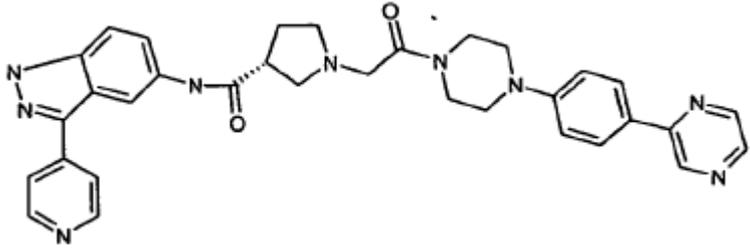
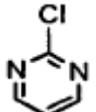
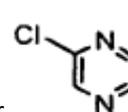
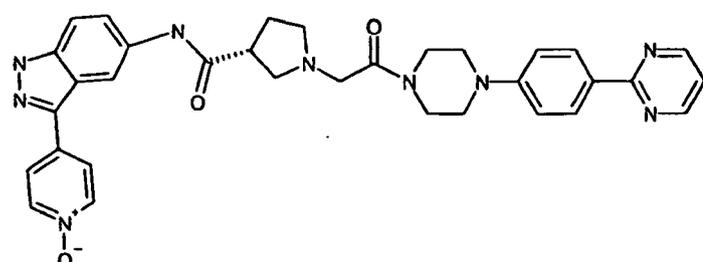
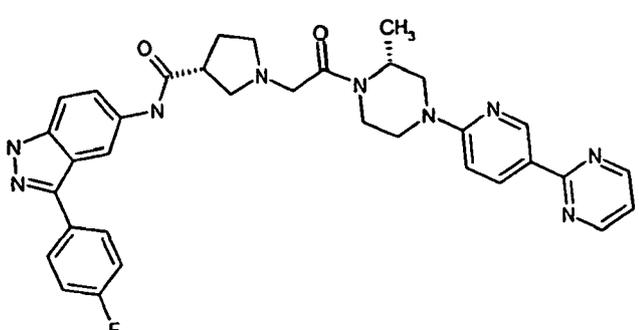
Siguiendo procedimientos similares a los descritos en el presente documento, por ejemplo, ejemplos 1, 3 a 60, 85, 98, 128, 183, 184, los compuestos en la tabla 15 se prepararon. En la tabla 15 "Ej." representa "ejemplo".

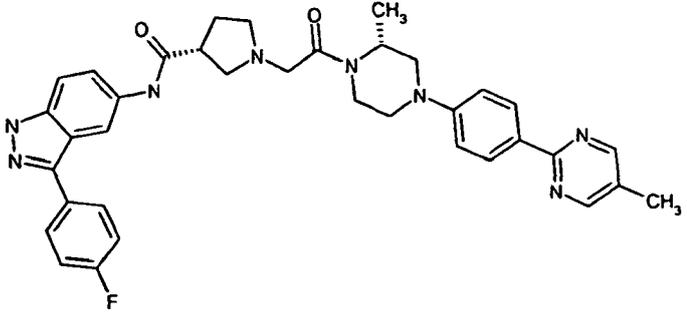
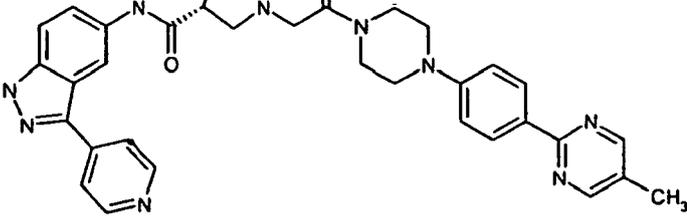
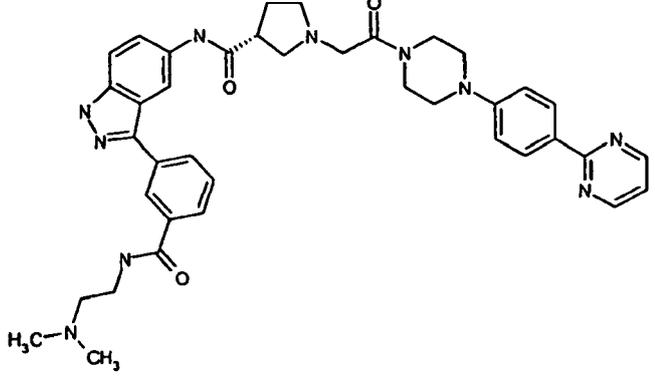
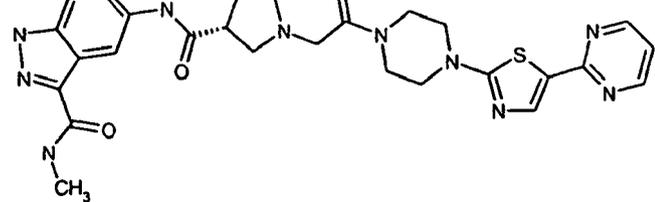
5

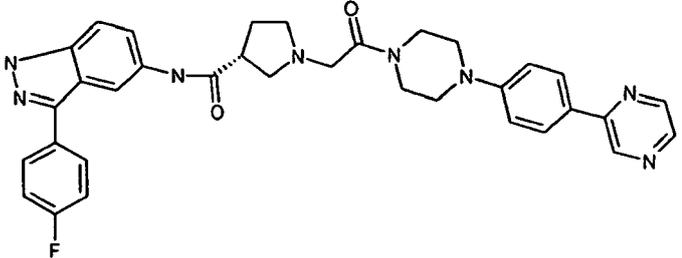
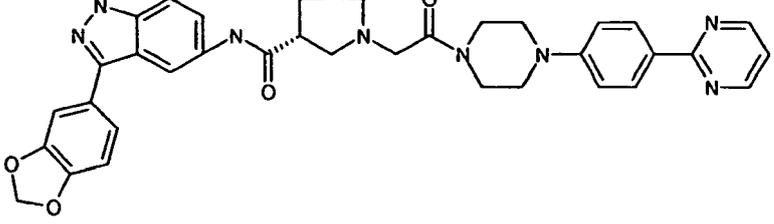
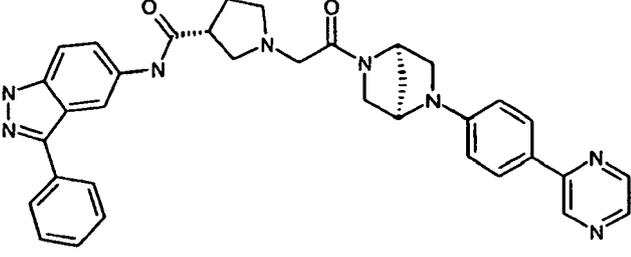
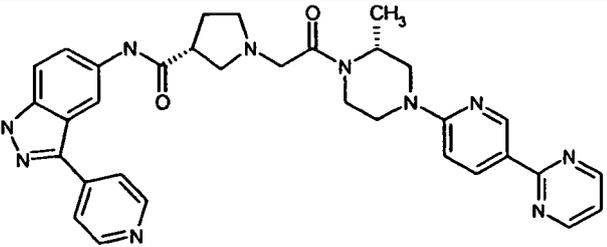
**TABLA 15**

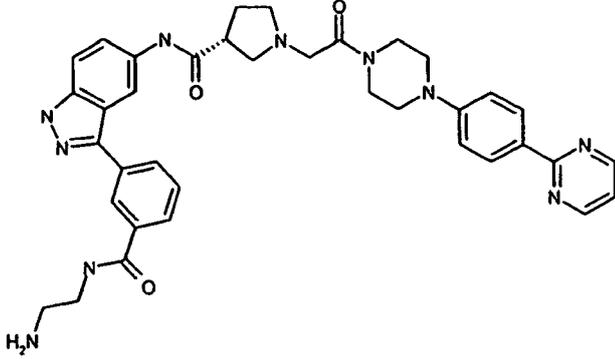
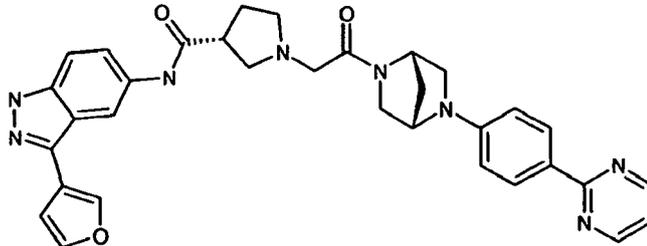
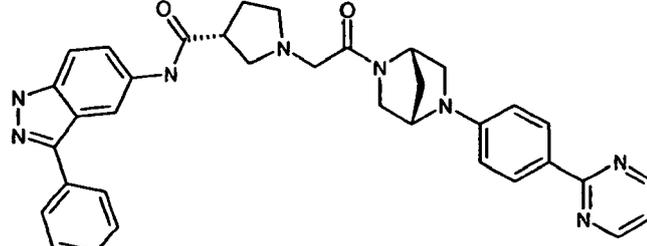
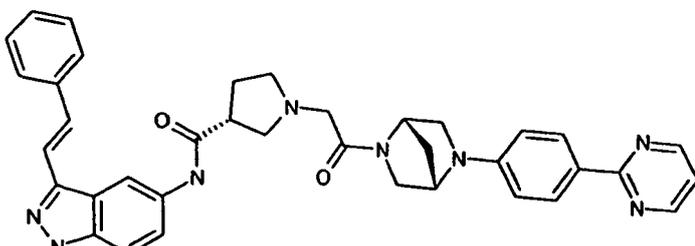
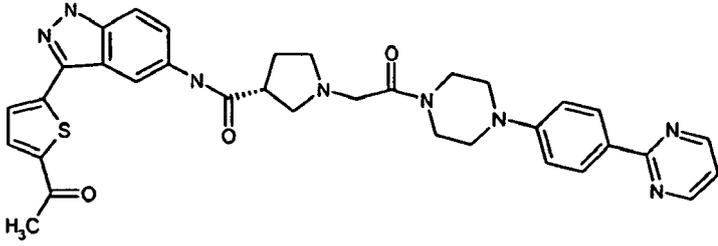
EJ.	COMPUESTO
181	
183	 <p>(sustituir 128)  por  en el Ej. 98 y véase el Ej.</p>
184	

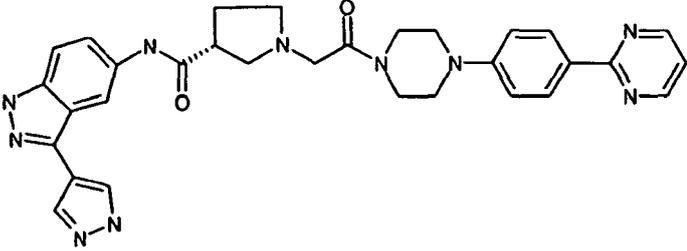
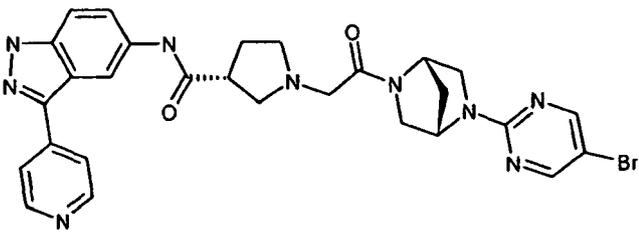
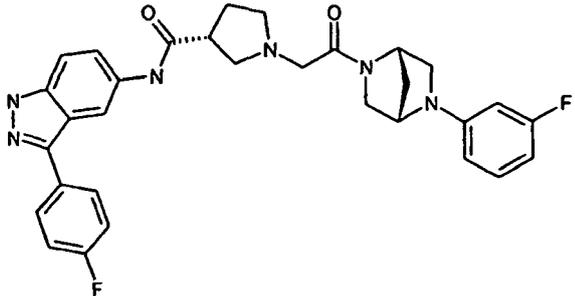
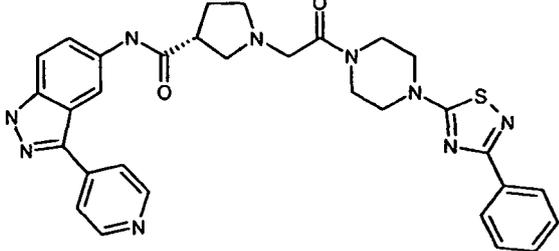
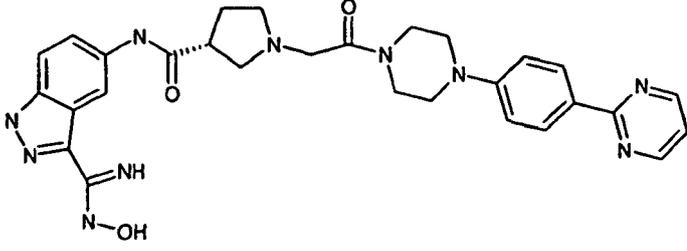
EJ.	COMPUESTO
	<p>(sustituir  por  en el Ej. 128 y véase el Ej. 98)</p>
185	 <p>(véase el Ej. 183 y Ej. 184)</p>
186	
187	
188	 <p>(sustituir  por  en el Ej. 128 y véase el Ej. 85)</p>

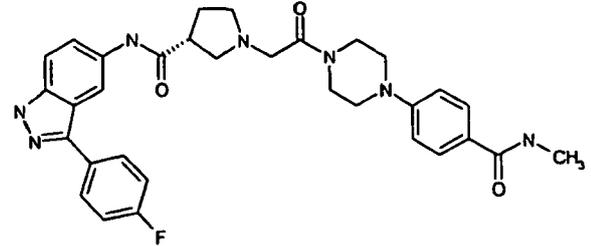
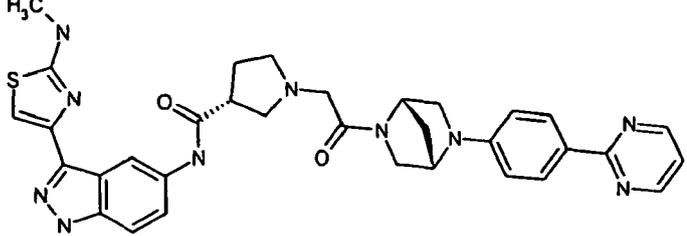
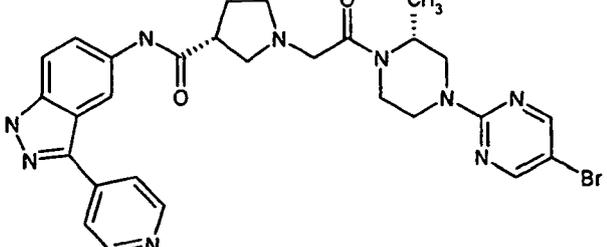
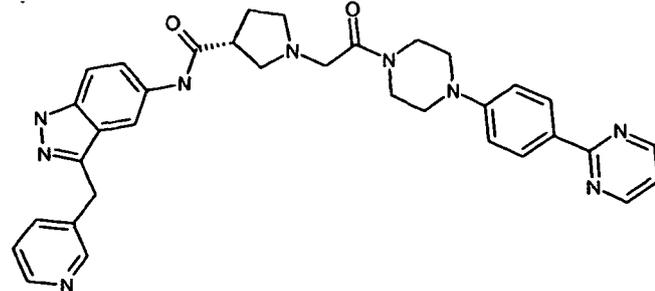
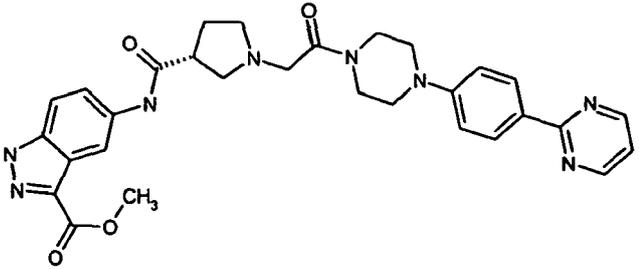
EJ.	COMPUESTO
189	 <p>(sustituir  por  en el Ej. 128 y véase el Ej. 85)</p>
190	 <p>(sustituir  por  en el Ej. 1, etapa 6 y véanse los ejemplos 3 a 60)</p>
191	 <p>(véanse los ejemplos 3 a 60 y el Ej. 1)</p>
192	

EJ.	COMPUESTO
193	 <chem>Cc1cnnc1-c2ccc(cc2)N3CCN(C)CC3C(=O)N4C=CN5C(=O)N(C5)C6=CC=C(F)C=C67C8=CN=CN=C8</chem>
194	 <chem>Cc1cnnc1-c2ccc(cc2)N3CCN(C)CC3C(=O)N4C=CN5C(=O)N(C5)C6=CC=C(N)C=C6</chem>
195	 <chem>CN(C)CC(=O)Nc1ccc(cc1)c2nc3ccccc3n2C(=O)N4C=CN5C(=O)N(C5)C6=CC=C(N7C=CN=C7)C=C6</chem> <p>(véase el Ej. 1)</p>
196	 <chem>CN(C)C(=O)c1c2nc3ccccc3n2n1C(=O)N4C=CN5C(=O)N(C5)C6=CC=C(N7C=NC(S7)=N6)C=C6</chem>

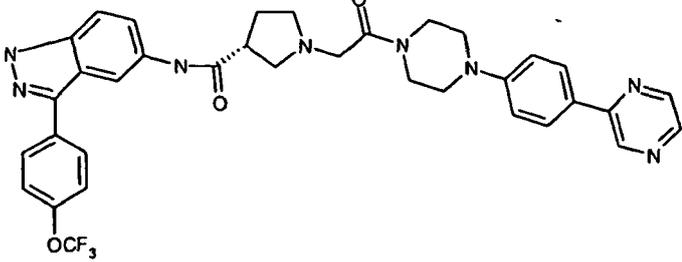
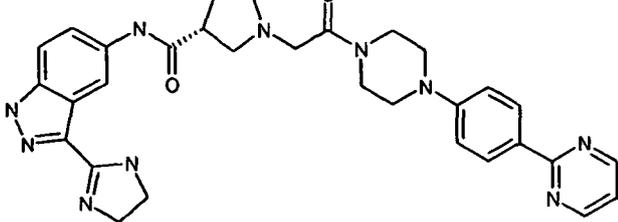
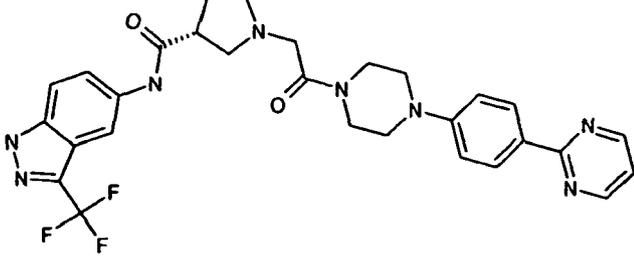
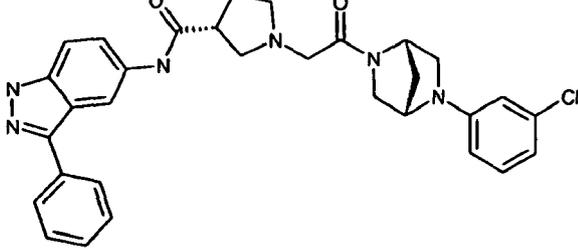
EJ.	COMPUESTO
197	 <chem>O=C1CCN(C1)CC(=O)N2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CN=CN4</chem>
198	 <chem>O=C1CCN(C1)CC(=O)N2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CN=CN4</chem>
199	 <chem>O=C1CCN(C1)CC(=O)N2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CN=CN4</chem>
200	 <chem>CC1CCN(C1)CC(=O)N2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CN=CN4</chem>

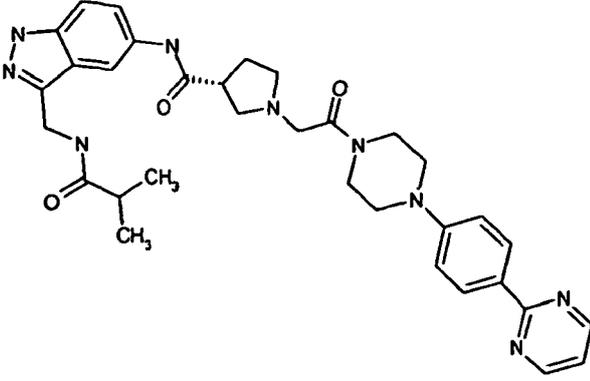
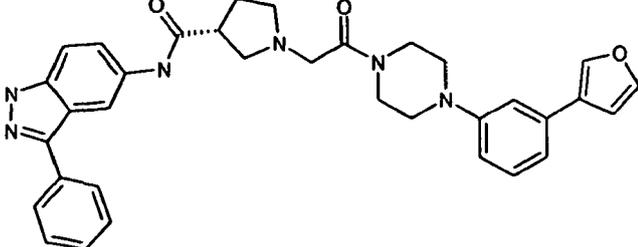
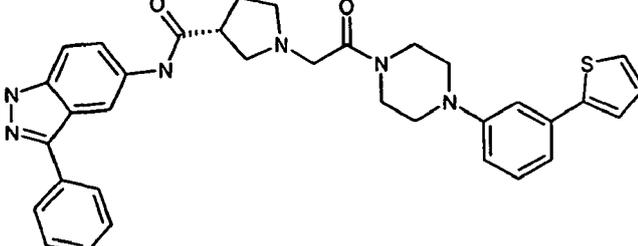
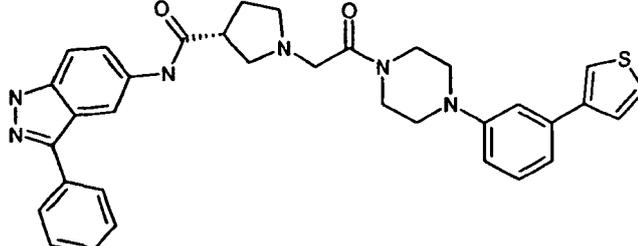
EJ.	COMPUESTO
201	 <chem>CCCN(C(=O)c1ccc(cc1)c2nc3ccccc3n2)C(=O)N[C@@H]1CCCN1C(=O)CN2CCN(C2)c3ccc(cc3)c4ccncc4</chem>
202	 <chem>CCCN(C(=O)c1ccoc1)c2nc3ccccc3n2C(=O)N[C@@H]1CCCN1C(=O)N2[C@H]3CC[C@@H]13C2c4ccc(cc4)c5ccncc5</chem>
203	 <chem>CCCN(C(=O)c1ccc(cc1)c2nc3ccccc3n2)C(=O)N[C@@H]1CCCN1C(=O)N2[C@H]3CC[C@@H]13C2c4ccc(cc4)c5ccncc5</chem>
204	 <chem>CCCN(C(=O)c1ccc(cc1)c2nc3ccccc3n2)C(=O)N[C@@H]1CCCN1C(=O)N2[C@H]3CC[C@@H]13C2c4ccc(cc4)c5ccncc5</chem>
205	 <chem>CC(=O)c1ccsc1c2nc3ccccc3n2C(=O)N[C@@H]1CCCN1C(=O)N2CCN(C2)c3ccc(cc3)c4ccncc4</chem>

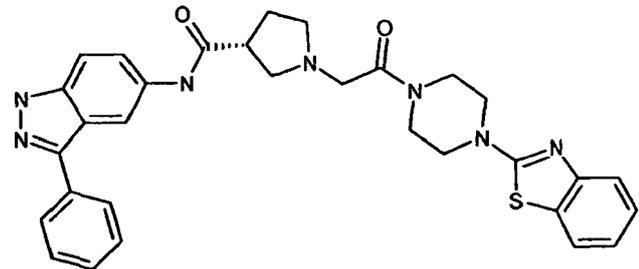
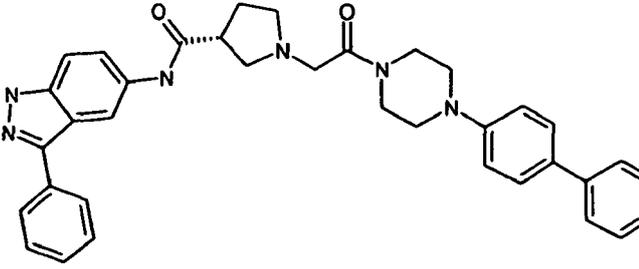
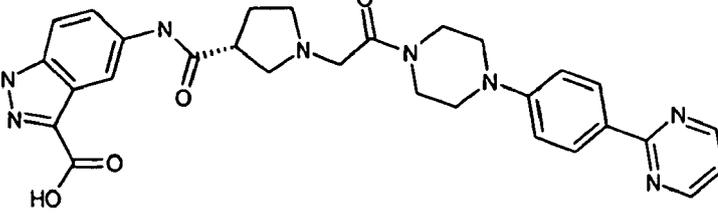
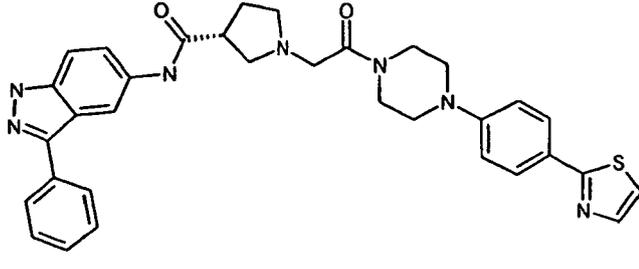
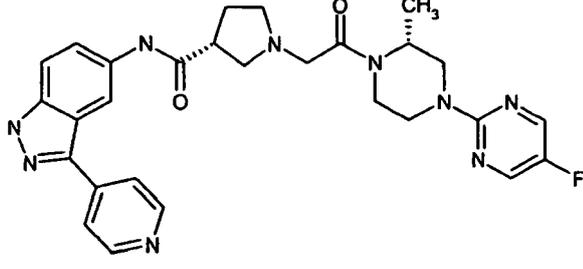
EJ.	COMPUESTO
206	 <chem>O=C(Nc1ccc2c(c1)cnc2C3=CN=CN3)N4CCCN4CC(=O)N5CCN(C5)c6ccc(cc6)c7ncnc7</chem>
207	 <chem>Brc1ncnc1N2C3CCN(C3)CC2C(=O)N4CCCN4C(=O)Nc5ccc6c(c5)cnc6c7ccncc7</chem>
208	 <chem>Fc1ccc(cc1)N2C3CCN(C3)CC2C(=O)N4CCCN4C(=O)Nc5ccc6c(c5)cnc6c7cc(F)ccc7</chem>
209	 <chem>O=C(Nc1ccc2c(c1)cnc2C3=CN=CN3)N4CCCN4CC(=O)N5CCN(C5)c6nc(s6)c7ccccc7</chem>
210	 <chem>O=C(Nc1ccc2c(c1)cnc2C3=CN=CN3)N4CCCN4CC(=O)N5CCN(C5)c6ccc(cc6)c7ncnc7N(O)O</chem>

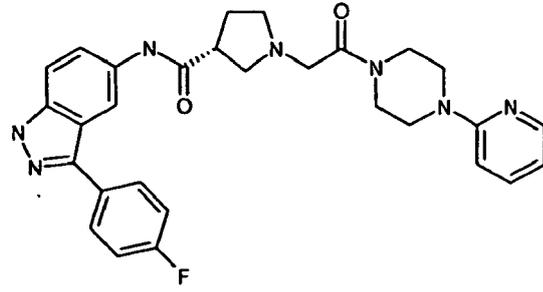
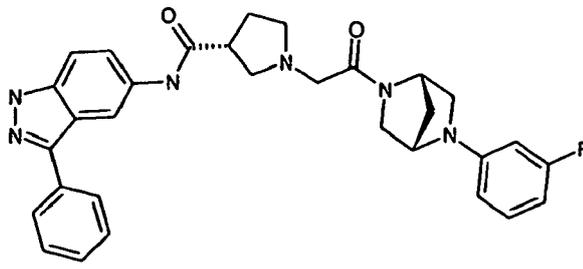
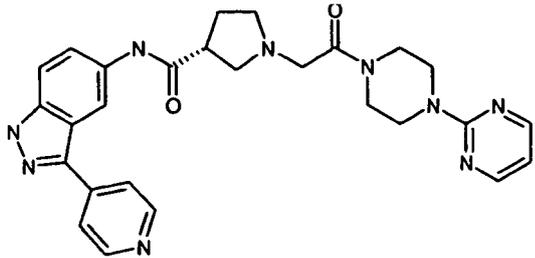
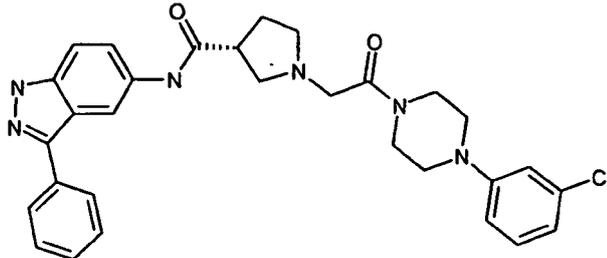
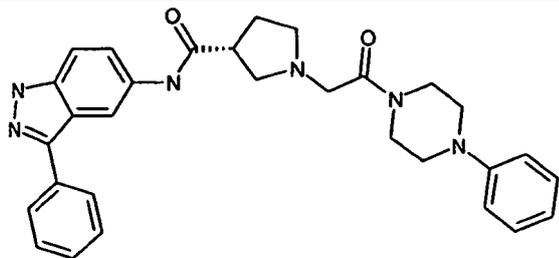
EJ.	COMPUESTO
211	 <chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)N2CCN(CC2)CC3CCN(C3)C(=O)Nc4ccc5c(c4)c6ccccc6n5F</chem>
212	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CS2c3ccc4c(c3)c5ccccc5n4N6CCN(CC6)CC7CCN(C7)C(=O)Nc8ccc9c(c8)cnc9</chem>
213	 <chem>CN1CCN(C1)CC2CCN(C2)C(=O)Nc3ccc4c(c3)c5ccccc5n4N6CCN(C6)C(=O)Nc7ccc8c(c7)c9ccccc9n8Br</chem>
214	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C2=NC3=CC=CC=C3N2c4ccc5c(c4)c6ccccc6n5N7CCN(CC7)CC8CCN(C8)C(=O)Nc9ccc10c(c9)cnc10</chem>
215	 <chem>COC(=O)c1c2c(c1)c3ccccc3n2N4CCN(C4)CC5CCN(C5)C(=O)Nc6ccc7c(c6)cnc7N8CCN(C8)C(=O)Nc9ccc10c(c9)cnc10</chem>

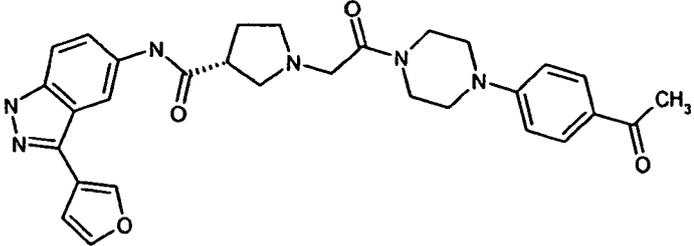
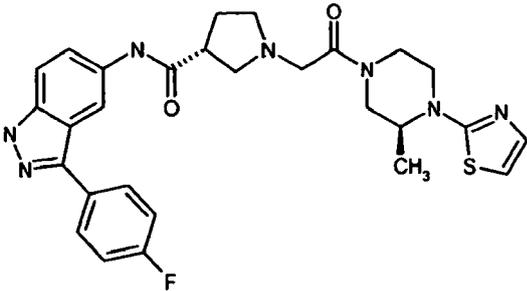
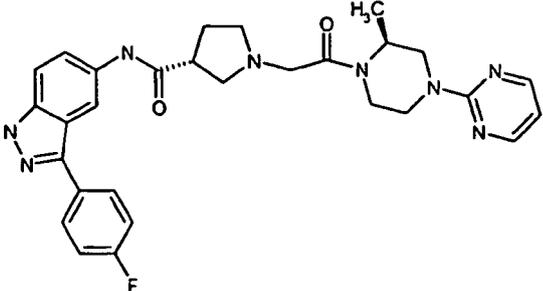
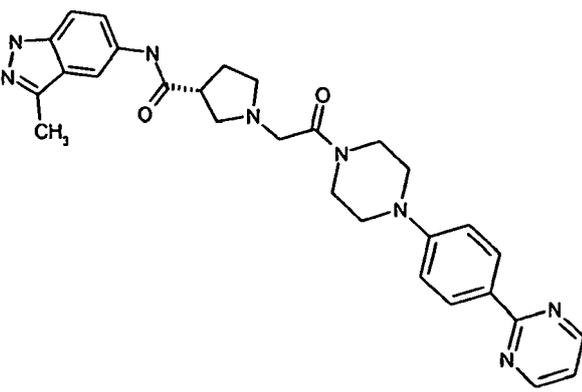


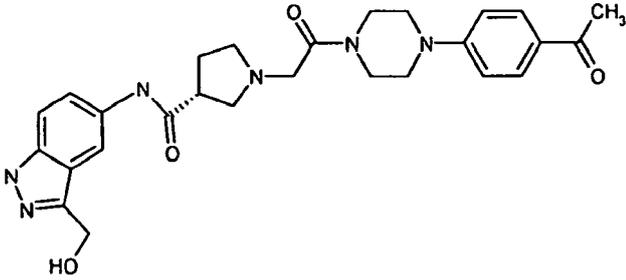
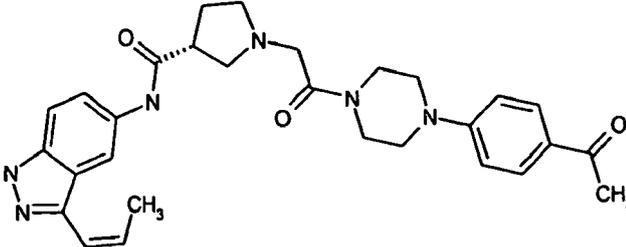
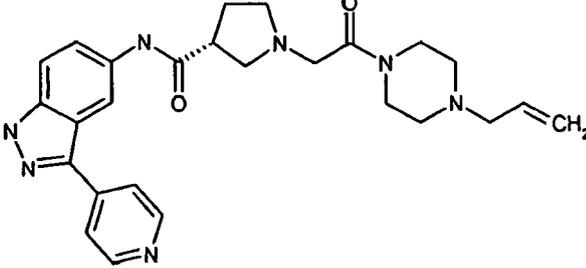
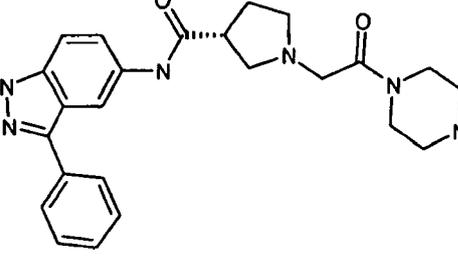
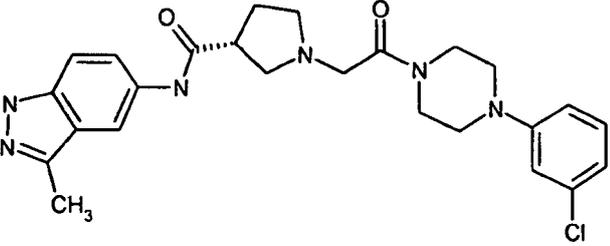
EJ.	COMPUESTO
221	 <chem>COc1ccc(cc1)N2C=NC3=C2C=CC3C(=O)N4C[C@H](C(=O)N5CCN(C5)c6ccc(cc6)N7C=CN=C7)C4</chem>
222	 <chem>C1=CN2C=CC=C1N2C(=O)N3C[C@H](C(=O)N4CCN(C4)c5ccc(cc5)N6C=CN=C6)C3</chem>
223	 <chem>FC(F)(F)c1nc2ccccc2n1C(=O)N3C[C@H](C(=O)N4CCN(C4)c5ccc(cc5)N6C=CN=C6)C3</chem>
224	 <chem>Clc1ccc(cc1)N2C[C@H](C(=O)N3C[C@H](C(=O)N4C=CN=C4)C3)C2</chem>

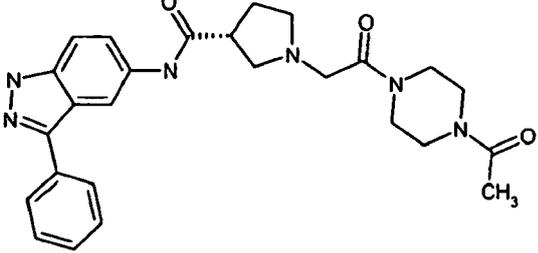
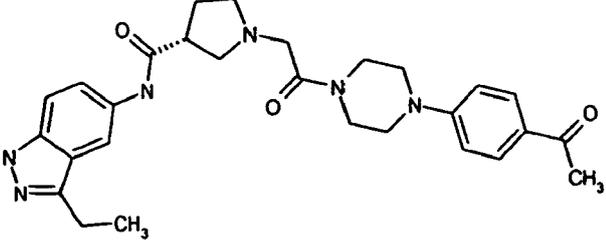
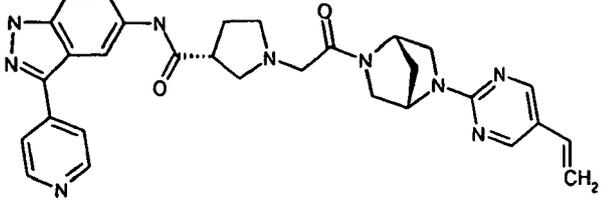
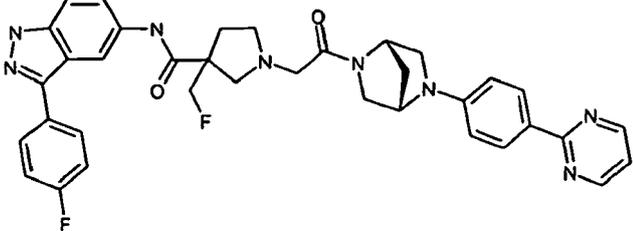
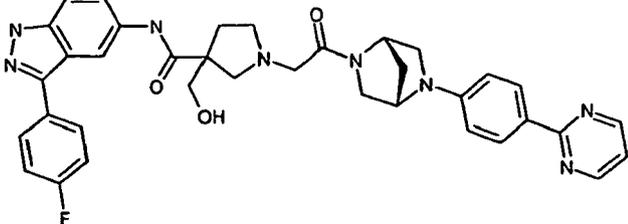
EJ.	COMPUESTO
225	
226	
227	
228	

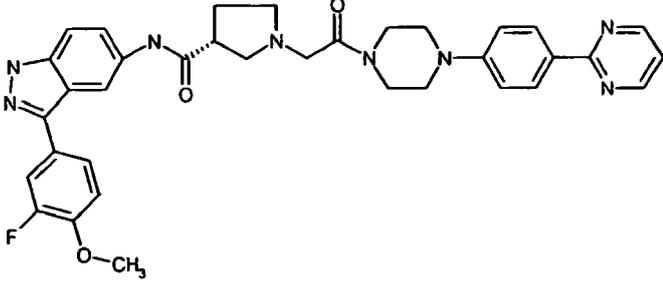
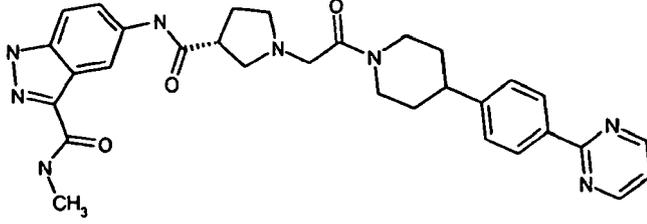
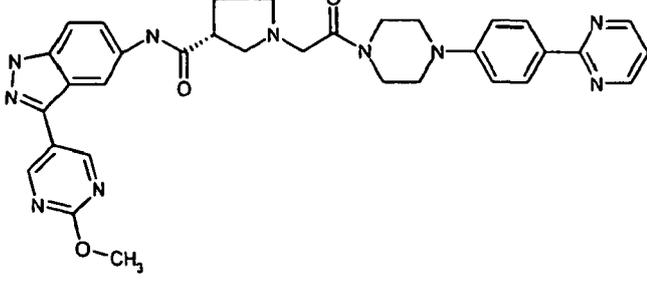
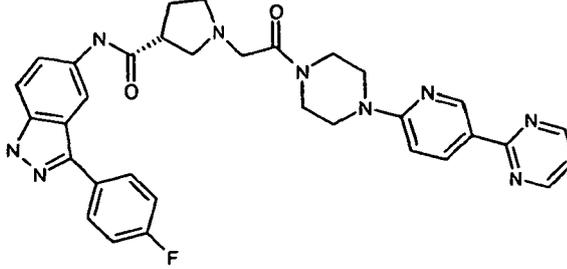
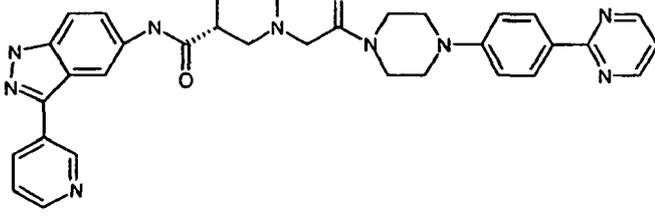
EJ.	COMPUESTO
229	 <chem>O=C(Nc1ccc2nc3ccccc3n2c1)N1CCCN1CC(=O)N2CCN(C2)c3nc4ccccc4s3</chem>
230	 <chem>O=C(Nc1ccc2nc3ccccc3n2c1)N1CCCN1CC(=O)N2CCN(C2)c3ccc4nccn4</chem>
231	 <chem>O=C(O)c1c2nc3ccccc3n2c1Nc4ccc5nc6ccccc6n54N1CCCN1CC(=O)N2CCN(C2)c3ccc4nccn4</chem>
232	 <chem>O=C(Nc1ccc2nc3ccccc3n2c1)N1CCCN1CC(=O)N2CCN(C2)c3cc4ncc(s4)</chem>
233	 <chem>C[C@@H]1CN(CCN1C(=O)CN2CCCN2C(=O)Nc3ccc4nc5ccccc5n43)c4cc(F)ncn4</chem>

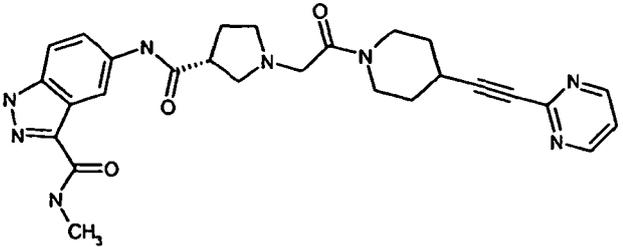
EJ.	COMPUESTO
234	
235	
236	
237	
238	

EJ.	COMPUESTO
239	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1)N2CCN(CCN2)C(=O)CN3CCN(C3)C(=O)Nc4ccc5c(c4)c6ccoc6n5</chem>
240	 <chem>CN1CSC1N2CCN(CCN2)C(=O)CN3CCN(C3)C(=O)Nc4ccc5c(c4)c6cc(F)cc6n5</chem>
241	 <chem>CN1C=NC=C1N2CCN(CCN2)C(=O)CN3CCN(C3)C(=O)Nc4ccc5c(c4)c6cc(F)cc6n5</chem>
242	 <chem>Cc1nc2cc(N3CCN(CCN3)C(=O)CN4CCN(C4)C(=O)Nc5ccc6c(c5)c7ccncc7n6)ccc2n1</chem>

EJ.	COMPUESTO
243	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1)N2CCN(C2)CC(=O)N3CC[C@@H](3)C(=O)Nc4ccc(cc4)c5ncn5CO</chem>
244	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1)N2CCN(C2)CC(=O)N3CC[C@@H](3)C(=O)Nc4ccc(cc4)c5ncn5C</chem>
245	 <chem>C=CCN2CCN(C2)CC(=O)N3CC[C@@H](3)C(=O)Nc4ccc(cc4)c5ncn5c6ccncc6</chem>
246	 <chem>C1=CC=C(C=C1)c2ncn2c3ccc(cc3)N4CC[C@@H](4)C(=O)Nc5ccc(cc5)N6CCN(C6)CC(=O)N7CC[C@@H](7)C(=O)N8CCN(C8)C9=CC=CC=C9</chem>
247	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)c2ncn2c3ccc(cc3)N4CC[C@@H](4)C(=O)Nc5ccc(cc5)N6CCN(C6)CC(=O)N7CC[C@@H](7)C(=O)N8CCN(C8)C9=CC=C(C=C9)Cl</chem>

EJ.	COMPUESTO
248	
249	
250	
251	
252	

EJ.	COMPUESTO
254	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN2)C(=O)N3CC[C@H](3)CC(=O)N4CCN(C4)C5=CC=C(C=C5)N6C=CC=CN6</chem>
255	 <chem>CN(C)C(=O)C1=CC=C(C=C1C2=CN=CN2)C(=O)N3CC[C@H](3)CC(=O)N4CCN(C4)C5=CC=C(C=C5)N6C=CC=CN6</chem>
256	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN2)C(=O)N3CC[C@H](3)CC(=O)N4CCN(C4)C5=CC=C(C=C5)N6C=CC=CN6</chem>
257	 <chem>Fc1ccc(cc1C2=CN=CN2)C(=O)N3CC[C@H](3)CC(=O)N4CCN(C4)C5=CC=C(C=C5)N6C=CC=CN6</chem>
258	 <chem>C1=CC=C(C=C1C2=CN=CN2)C(=O)N3CC[C@H](3)CC(=O)N4CCN(C4)C5=CC=C(C=C5)N6C=CC=CN6</chem>

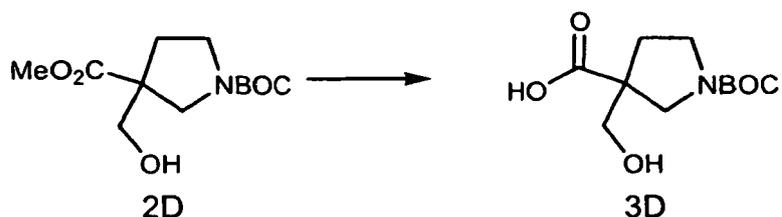
EJ.	COMPUESTO
259	

**EJEMPLOS 260 A 334**

Usando los productos intermedios fabricados a partir de las preparaciones 1 a 15 descritas a continuación, y siguiendo los procedimientos descritos en los esquemas de reacción descritos anteriormente, se prepararon los compuestos de la tabla 16 a continuación. En la tabla 16 "Ej." representa "ejemplo".

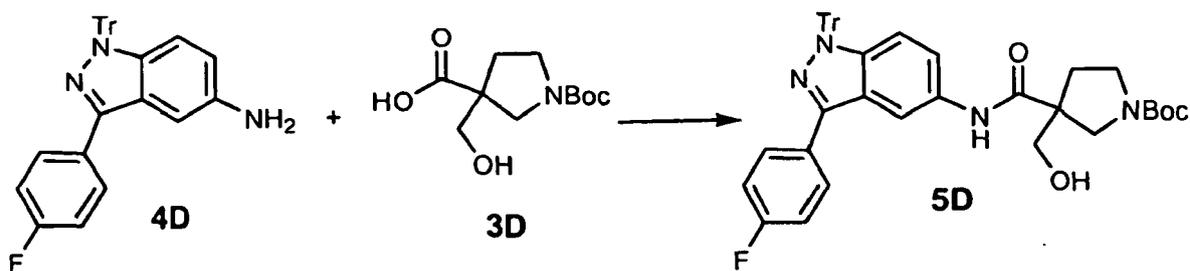
**Preparación 1**

A una disolución de LDA (33,5 mmol, 16,7 ml, 2 M en tolueno) en 50 ml de THF enfriada a -78 °C se le añadió una disolución de **1D** (5,9 g, 25,7 mmol) en 50 ml de THF gota a gota. El producto bruto se agitó a -78 °C durante 45 min. Al producto bruto se le burbujó gas formaldehído, recién generado a partir del craqueo de para-formaldehído (12 g, 400 mmol). El producto bruto se agitó a -78 °C durante 30 min más. Al producto bruto se le añadió NH<sub>4</sub>Cl sat. (200 ml). El producto bruto se calentó a ta. El producto bruto se diluyó en EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó sobre Biotage usando EtOAc/hexano (3 : 7) -> EtOAc / hexano (1 : 1) dando 6,6 g (57%) del producto en forma de un aceite de color amarillo.

**Preparación 2**

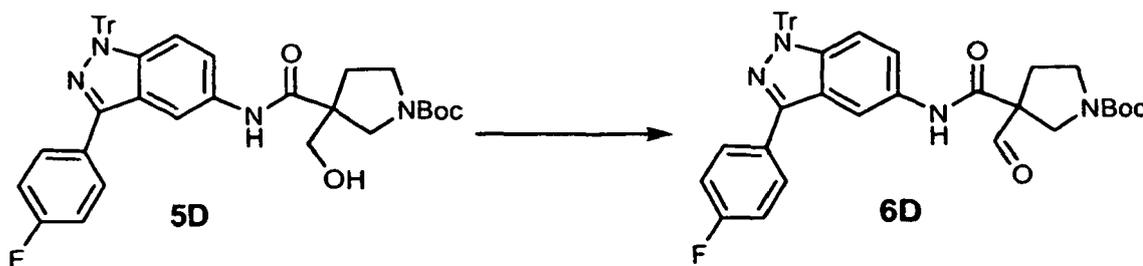
A una disolución de éster **2D** (2,5 g, 9,6 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió NaOH 1 N (48 ml, 48,2 mmol) a ta. El producto bruto se agitó a ta durante una noche. Al producto bruto se le añadió HCl 1 N (47,5 ml, 47,5 mmol). El producto bruto se agitó a ta durante 5 min. Se lleva el pH del producto bruto a 5 usando papel de pH. El producto bruto se concentró a vacío y se preparó una mezcla azeotrópica 2X con tolueno y se secó a alto vacío para su uso en el acoplamiento de HATU con amina **4D** en la preparación 3 a continuación.

**Preparación 3**



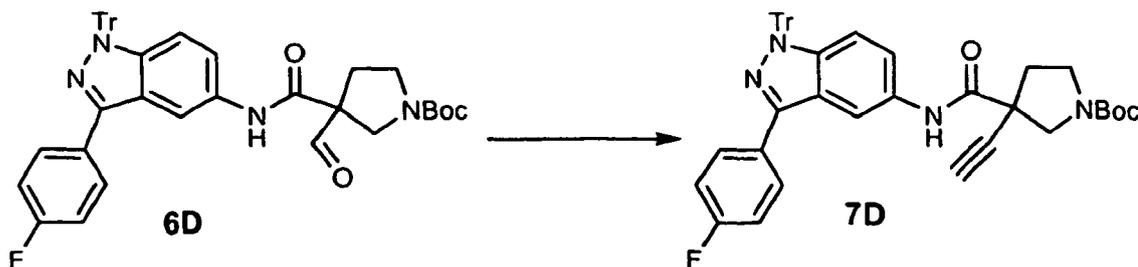
5 A una suspensión de ácido **3D** y amina **4D** (5,52 g, 12,5 mmol) en DMF (15 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 ml) se le añadió DIPEA (5 ml, 28,8 mmol) y HATU (5,8 g, 12,5 mmol) a ta. El producto bruto se agitó a ta durante una noche bajo una corriente de nitrógeno. Al producto bruto se le añadió salmuera y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se extrajo la fase ac. con EtOAc 2X. La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío. Al producto bruto se le añadió MeOH (200 ml), THF (20 ml) y NaOH (1 N, 25 ml, 25 mmol). El producto bruto se agitó a ta durante una noche. Al producto bruto se le añadió HCl (1 N, 20 ml). El producto bruto se agitó a ta durante 5 min. El producto bruto se concentró a vacío y se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se extrajo la fase ac. con EtOAc 2 X. La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó sobre Biotage usando EtOAc / hexano (2 : 5) -> EtOAc / hexano (3 : 2) dando 2,8 g (42%) de un sólido color blanquecino **5D**. EM (M+H+ = 697,25).

#### Preparación 4



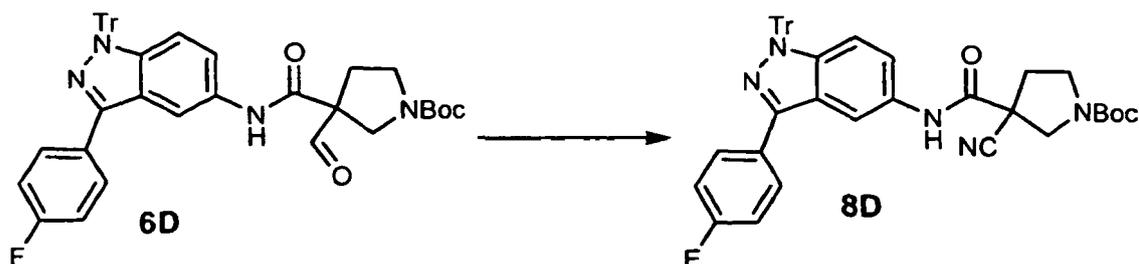
15 A una disolución de alcohol **5D** (3,9 g, 5,6 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (65 ml) se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  sólido (1,4 g, 16,8 mmol) y DMP (3,6 g, 8,4 mmol) a ta. El producto bruto se agitó a ta durante 1,5 h. Al producto bruto se le añadió tiosulfato de sodio sat. y  $\text{NaHCO}_3$  sat. (150 ml : 150 ml) a ta. El producto bruto se agitó vigorosamente a ta durante 30 min. Se extrajo la fase ac. con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2X. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío dando 3,9 g de **6D** (cuantitativo). EM (M+H+, 695,24)

#### Preparación 5



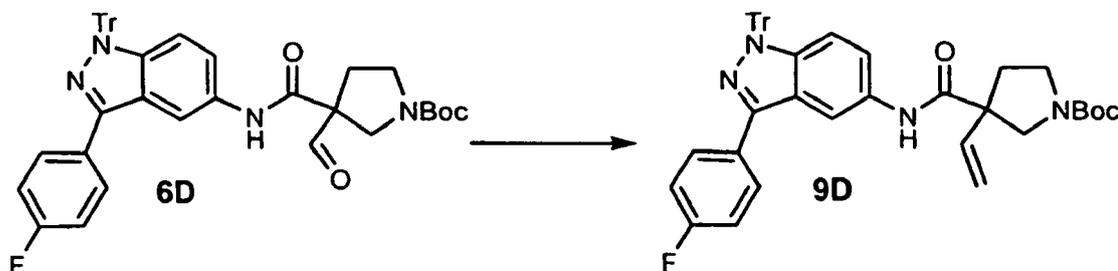
20 A una disolución de aldehído bruto **6D** (571 mg, 0,82 mmol) en MeOH (18 ml) se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,13 g, 8,2 mmol) y fosfonato de dimetil-1-diazo-2-oxopropilo (preparado de acuerdo con Miller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. Synlett, 1996, 521-522) (474 mg, 2,5 mmol) a ta. El producto bruto se agitó a ta durante 1,5 h. Al producto bruto se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  sat. y EtOAc. Se extrajo la fase ac. con EtOAc. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó a través de placa de preparación usando EtOAc/hexano (3 : 7) dando 408 mg de **7D** (72%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (M+H+, 691,4, ta = 6,15)

#### Preparación 6



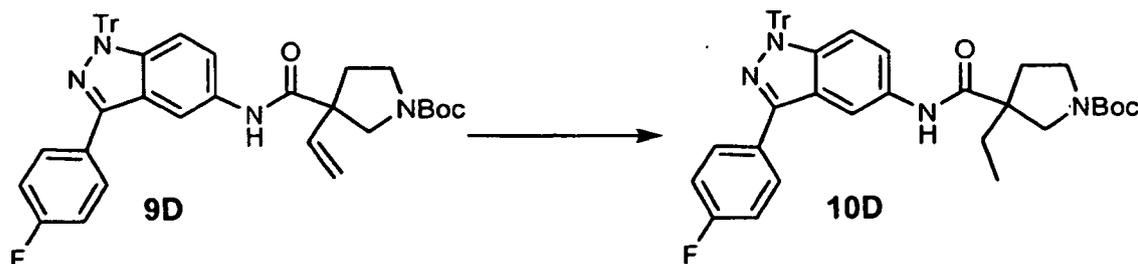
5 A una disolución de aldehído bruto **6D** (315 mg, 0,45 mmol) en THF (2 ml) se le añadió  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 28% en peso (6 ml). El producto bruto se agitó a ta durante 2 min antes de la adición de yodo (126 mg, 0,50 mmol). El producto bruto se agitó a ta durante 45 min. El producto bruto se inactivó con sat.  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  y se agitó vigorosamente durante 15 min. El producto bruto se diluyó en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se extrajo la fase ac. con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se lavó la fase orgánica combinada con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó a través de placa de preparación usando EtOAc / hexano (2: 5) dando 139 mg de **8D** (45%) en forma de un sólido de color amarillo. EM (M+H<sup>+</sup>, 692,27).

#### Preparación 7



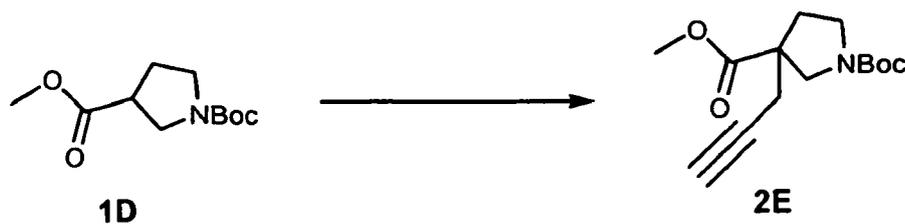
10 A una disolución de aldehído bruto **6D** (600 mg, 0,86 mmol) en THF (5 ml) enfriada hasta  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  se le añadió una disolución de reactivo de Tebbe (0,5 ml, 0,25 mmol, disolución 0,5 M en tolueno). El producto bruto se calentó a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  en 1,5 h. El producto bruto se diluyó con éter y se inactivó con  $\text{NaOH}$  1 N (1 ml, 1 mmol) a ta. El producto bruto se agitó a ta durante 10 min. El producto bruto se filtró a través de Celite y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó a través de Biotage usando EtOAc / hexano dando 165 mg de **9D** (28%) en forma de un sólido de color amarillo. EM (M+Na<sup>+</sup>, 715,24).

#### Preparación 8



20 A una disolución de olefina **9D** (60 mg, 0,086 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió una cantidad catalítica de paladio al 10% en peso sobre carbono. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró proporcionando **10D** (47 mg). El material se usó como tal sin purificación adicional. EM (M+Na<sup>+</sup>, 717,28).

#### Preparación 9

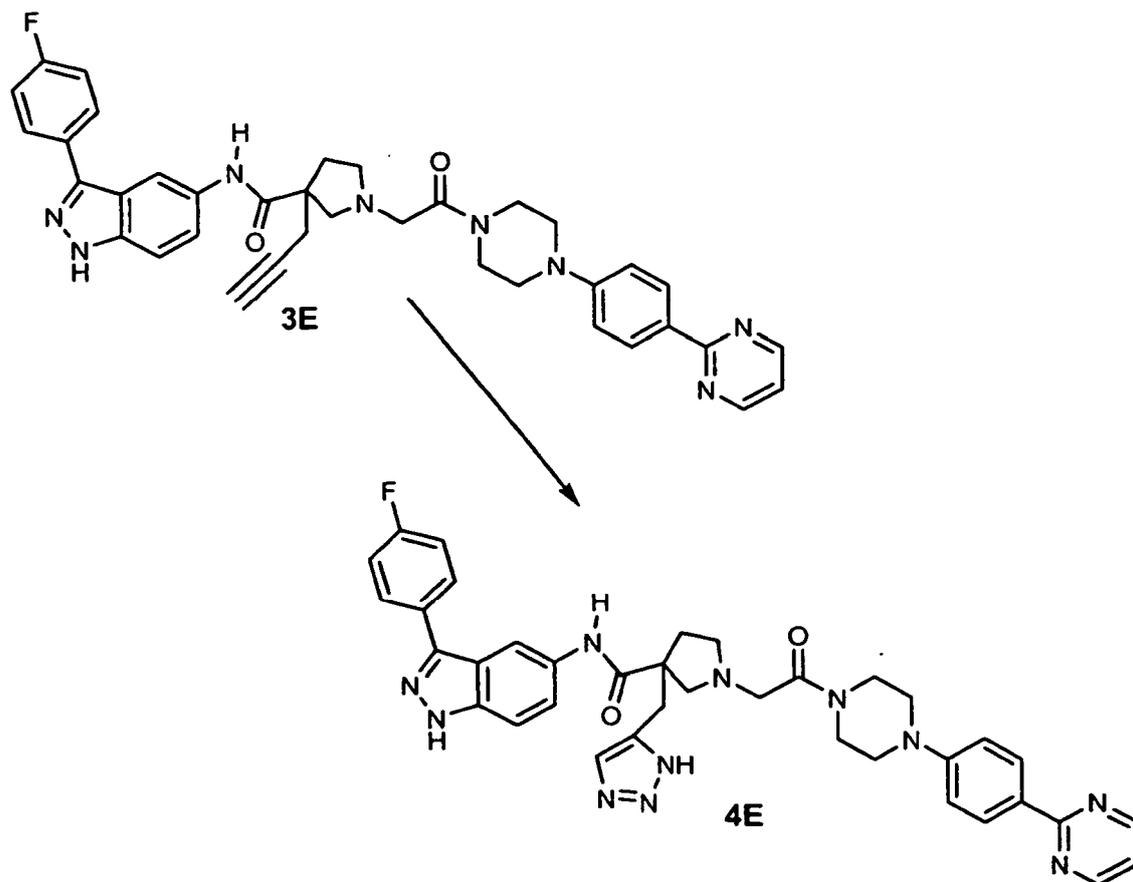


Preparación de éster 3-metílico de éster 1-terc-butílico del ácido 3-prop-2-inil-pirrolidin-1,3-dicarboxílico

Se disolvió éster 3-metílico de éster 1-terc-butílico del ácido pirrolidin-1,3-dicarboxílico **1** (6 mmol) en THF (20 ml) y se enfrió hasta  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  en un baño de hielo seco-acetona. Después se añadió LDA (5 ml, 2,0 M, 10 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. Se añadió bromuro de propargilo (1,5 ml) puro. La reacción se dejó calentar a ta naturalmente y se agitó durante 24 h. Después se interrumpió con disolución sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se extrajo con acetato de etilo 2 X 50 ml. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. El producto bruto se purificó sobre columna de gel de sílice usando 4:1 de hexanos/acetato de etilo para obtener el compuesto del título (0,65 g) como una goma de color blanquecino. EM (267, M+H)

#### 10 Preparación 10

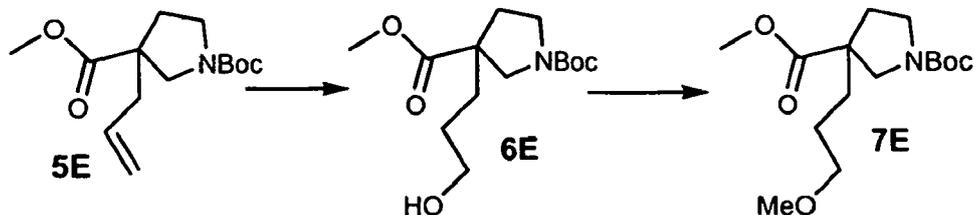
Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-3-(3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-pirrolidina-3-carboxílico



Se suspendió [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-3-prop-2-inil-pirrolidin-3-carboxílico **3E** (0,085 g, 0,13 mmol) y  $\text{CuI}$  (1,3 mg) en DMF/MeOH 9:1 (1 ml) bajo Ar en un recipiente sellado. Después se añadió  $\text{TMSN}_3$  (23 mg, 0,2 mmol). La mezcla se calentó a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante una noche. Después de enfriar a ta, se purificó el residuo bruto concentrado por CCF prep. en  $\text{NH}_3$  2 N al 10%/MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para producir **4E** en forma de un sólido (36 mg). EM (686, M+H)

#### Preparación 11

Preparación de éster 3-metílico de éster 1-terc-butílico del ácido 3-(3-metoxi-propil)-pirrolidin-1,3-dicarboxílico

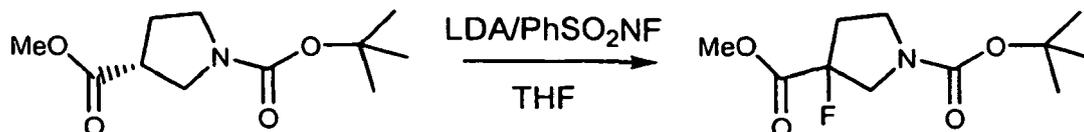


5 Se disolvió éster 3-metílico de éster 1-terc-butílico del ácido 3-alil-pirrolidin-1,3-dicarboxílico **5E** (538 mg, 2 mmol) en THF (4 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió BH<sub>3</sub> (3,8 ml, disolución 1,0 M de THF) gota a gota. Después de agitar a 0 °C durante 15 min, se llevó la reacción hasta ta durante otros 15 min. Después se añadieron secuencialmente 8 ml de EtOH/THF 1:1, 8 ml de tampón pH 7 y 8 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30%. La mezcla se agitó a ta durante una noche y después se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con 2:1 a 1:1 de hexanos/acetato de etilo para obtener **6E** (326 mg) en forma de un aceite incoloro. EM (310, M+Na).

10 Se disolvió éster 3-metílico de éster 1-terc-butílico del ácido 3-(3-hidroxi-propil-pirrolidin-1,3-dicarboxílico **6E** (90 mg) en una mezcla de THF/DMF (1,5 ml/0,5 ml) a ta. Se añadió MeI (0,1 ml) seguido de NaH (40 mg, suspensión al 40%). Después de 90 min, la reacción se interrumpió con disolución sat. de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para producir **7E** (96 mg) en forma de un aceite incoloro. EM (324, M+Na).

### 15 Preparación 12

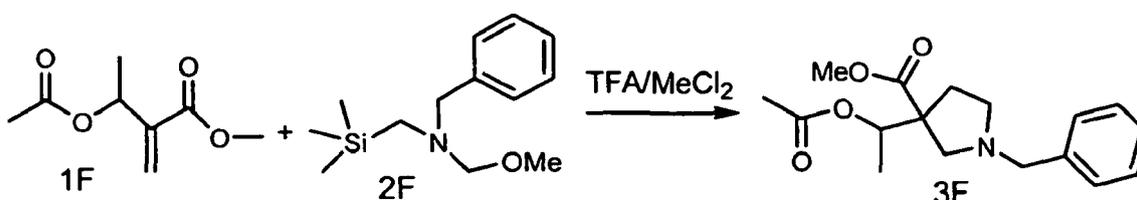
Preparación de éster 3-metílico de éster 1-terc-butílico del ácido 3-fluoro-pirrolidin-1,3-dicarboxílico



20 Se añadió n-butil-litio (2,5 M/Hexanos, 3,83 ml; 9,575 mmol) gota a gota a una disolución de diisopropilamina (1,36 ml; 9,62 mmol) a -78 °C. Se dejó calentar la disolución hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, después se enfrió hasta -78 °C. Una disolución de éster 3-metílico de éster 1-terc-butílico del ácido pirrolidin-1,3-dicarboxílico (2 g, 8,72 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota, se calentó hasta -40 °C durante 1 hora, después se enfrió hasta -70 °C. Una disolución de N-fluorobenceno-sulfonimida (3,02 g, 9,57 mmol) en THF (15 ml) se añadió gota a gota, se agitó a -78 °C durante 1 hora, después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró el sólido precipitado, se lavó con EtOAc (2x150 ml). Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N (30 ml) y salmuera (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10% v/v / hexanos proporcionando el producto en forma de un aceite incoloro (1,38 g: 64% de rendimiento). EM (ENEM, MH 249).

### Preparación 13

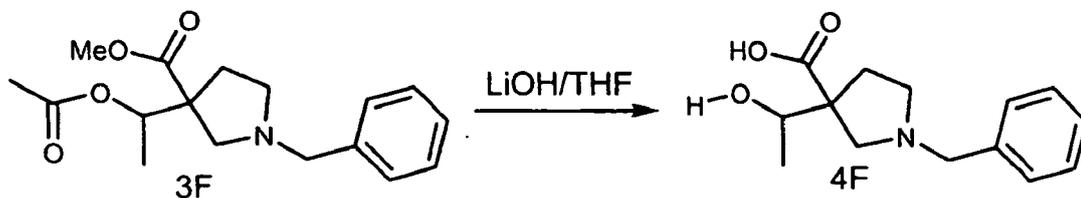
Preparación de éster metílico del ácido 3-(1-acetoxi-etil)-1-bencil-pirrolidin-3-carboxílico (3)



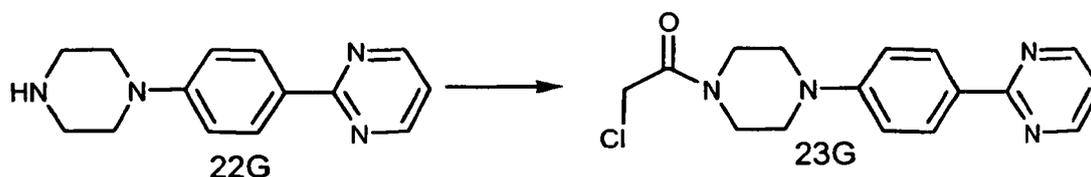
30 Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 g, 4,38 mmol) a una disolución de 3-acetoxi-2-metilenbutirato de metilo (5 g, 29,03 mmol) (1) y N-metoximetil-N-trimetilsililmetilbencilamina (6,89 g, 29,03 mmol) (2) en MeCl<sub>2</sub> (100 ml) a 0 °C, después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y se extrajo el residuo con EtOAc (200 ml), NaHCO<sub>3</sub> (30 ml) y H<sub>2</sub>O (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente proporcionando un aceite que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con el 30% v/v (EtOAc/hexanos) proporcionando el producto (3) en forma de un aceite incoloro (7,53 g, 85% de rendimiento). ENEM MH, 306 (C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>)

**Preparación 14**

Preparación de ácido 1-bencil-3-(1-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-carboxílico (4)



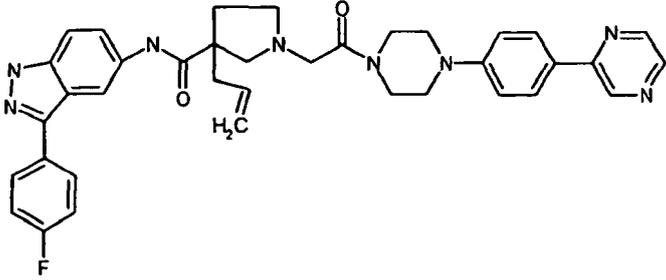
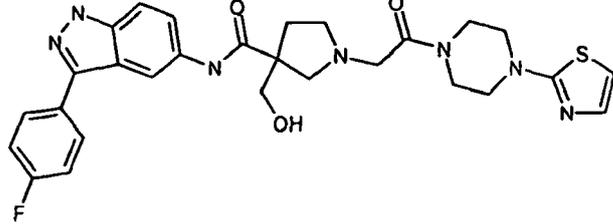
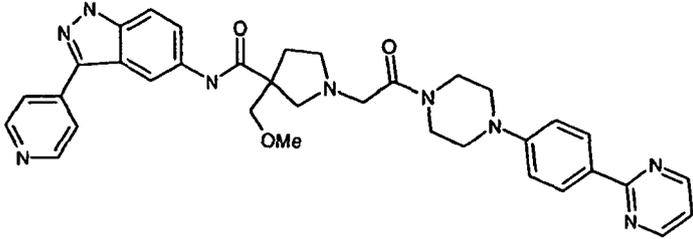
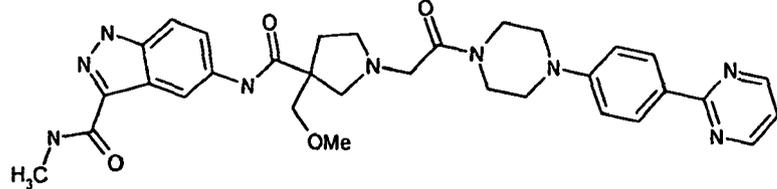
- 5 Se añadió hidróxido de litio (0,6 g, 14,29 mmol) en H<sub>2</sub>O (5 ml) a una disolución de éster metílico del ácido 3-(1-acetoxi-etil)-1-bencilpirrolidin-3-carboxílico (3F) (2 g, 6,55 mmol) en THF:MeOH (5:1 v/v) (30 ml) a temperatura ambiente, después se sometió a reflujo durante 1 hora. La disolución se enfrió y se evaporó el disolvente proporcionando el producto como la sal de litio de 4F. (2,0 g, 100%) ENEM (MH, 250)

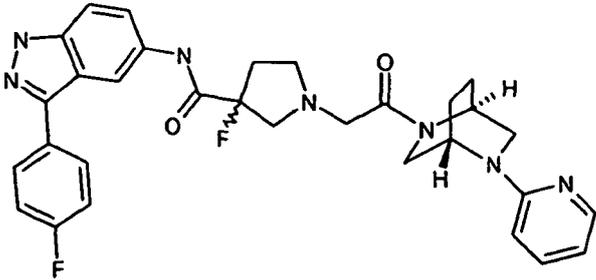
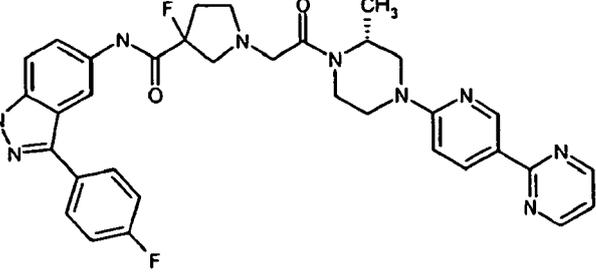
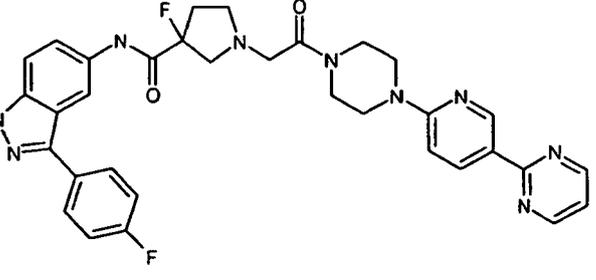
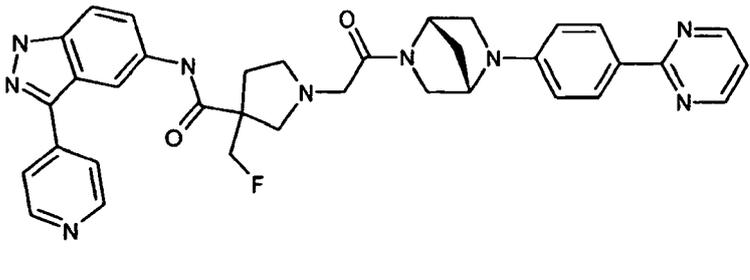
**Preparación 15**

- 10 A una disolución de **22G** (1,54 g, 6,24 mmol) y TEA (1,16 ml, 8,11 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) enfriada en un baño de hielo se le añadió cloruro de cloroacetilo (0,6 ml, 7,49 mmol) gota a gota. El producto bruto se agitó a 0 °C durante 10 min. Al producto bruto se le añadió agua. Las fases se separaron, y se extrajo la fase ac. con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase org. combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío dando 2,06 g del producto bruto 23G. EM (M+H<sup>+</sup>, 317,4)

**15 TABLA 16**

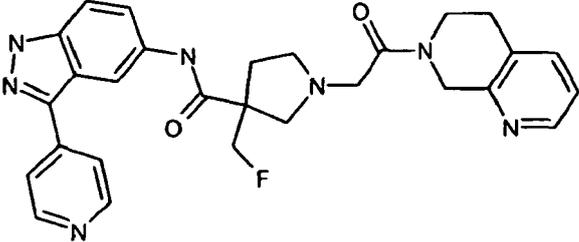
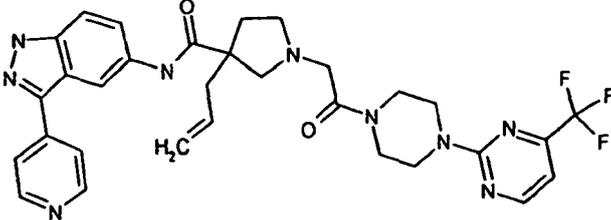
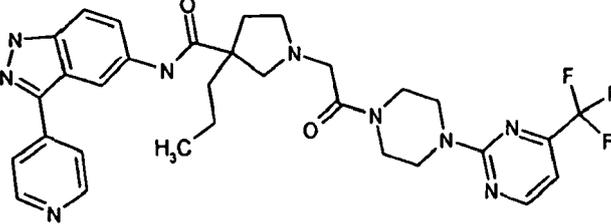
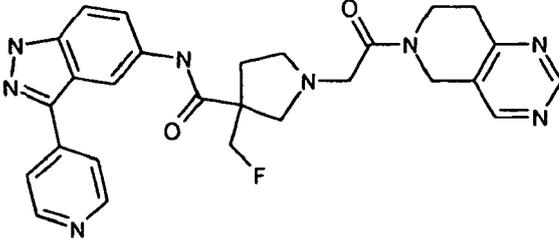
<u>Ei</u>	<u>Compuesto</u>
260	
261	<p>Espec. mas. (ENEM, MH): 628 Tiempo de retención, minutos: 2,27</p>

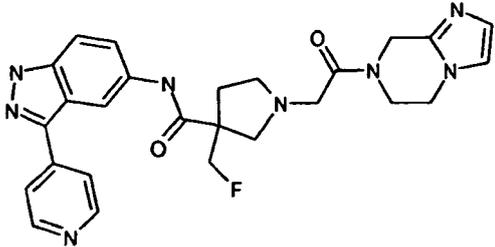
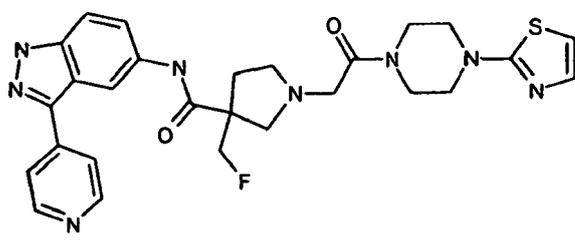
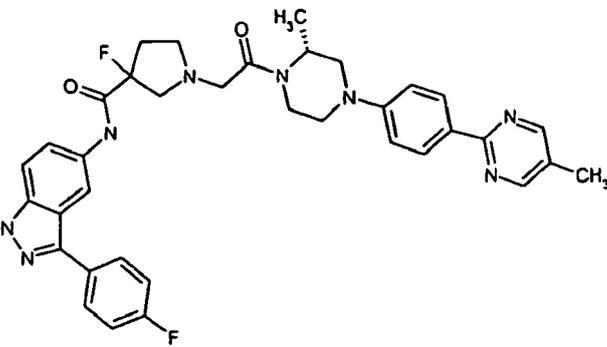
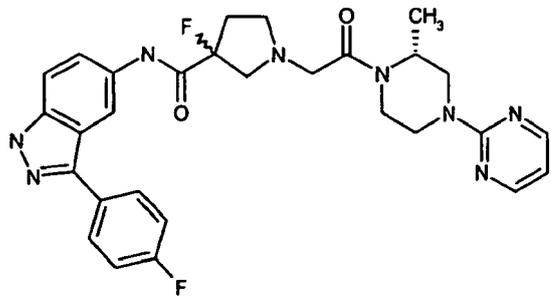
Ej.	Compuesto
262	 <p data-bbox="443 656 775 685">Espec. mas. (ENEM, MH): 645</p> <p data-bbox="443 703 823 732">Tiempo de retención, minutos: 2,96</p>
263	 <p data-bbox="443 1041 775 1070">Espec. mas. (ENEM, MH): 564</p> <p data-bbox="443 1088 823 1117">Tiempo de retención, minutos: 2,68</p>
264	 <p data-bbox="443 1451 775 1480">Espec. mas. (ENEM, MH): 632</p> <p data-bbox="443 1498 823 1527">Tiempo de retención, minutos: 2,67</p>
265	 <p data-bbox="443 1800 775 1830">Espec. mas. (ENEM, MH): 612</p> <p data-bbox="443 1848 823 1877">Tiempo de retención, minutos: 3,01</p>

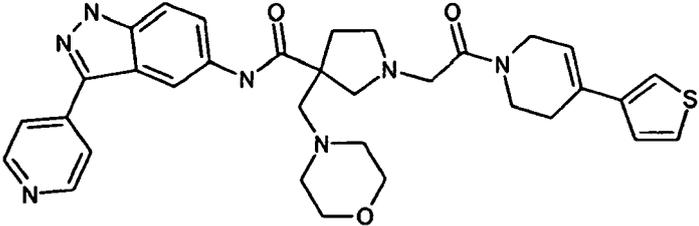
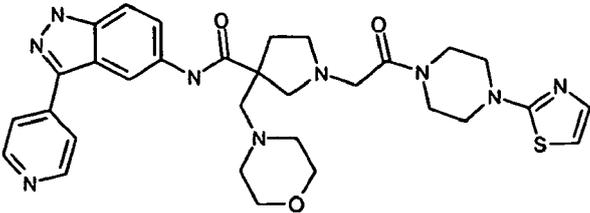
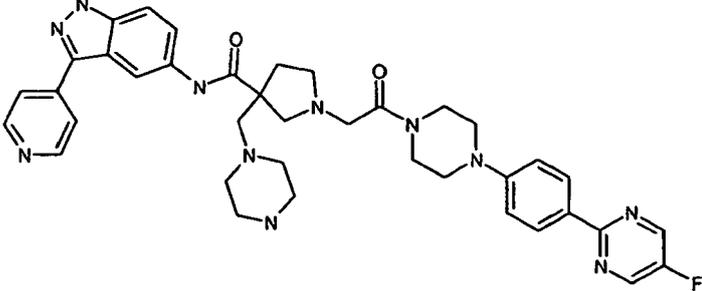
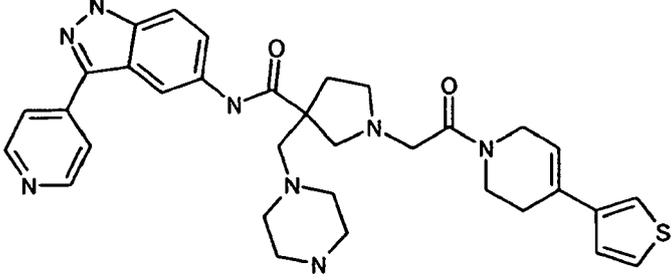
Ej.	<u>Compuesto</u>
266	 <p data-bbox="443 645 774 678">Espec. mas. (ENEM, MH): 572</p> <p data-bbox="443 696 810 730">Tiempo de retención, minutos: 2,5</p>
267	 <p data-bbox="443 1081 774 1115">Espec. mas. (ENEM, MH): 638</p> <p data-bbox="443 1133 823 1167">Tiempo de retención, minutos: 2,68</p>
268	 <p data-bbox="443 1518 774 1552">Espec. mas. (ENEM, MH): 624</p> <p data-bbox="443 1570 823 1603">Tiempo de retención, minutos: 2,61</p>
269	 <p data-bbox="443 1933 774 1966">Espec. mas. (ENEM, MH): 632</p> <p data-bbox="443 1984 823 2018">Tiempo de retención, minutos: 2,51</p>

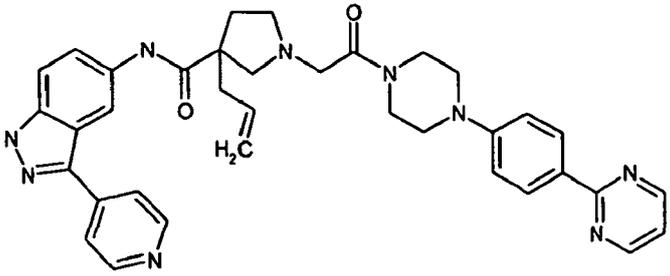
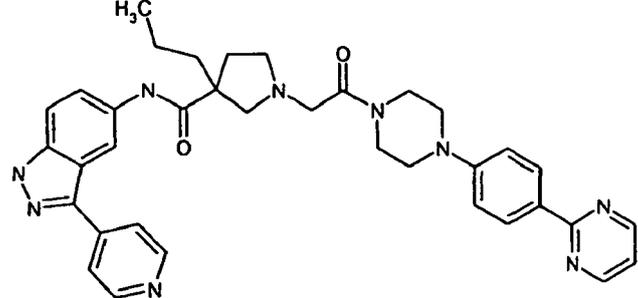
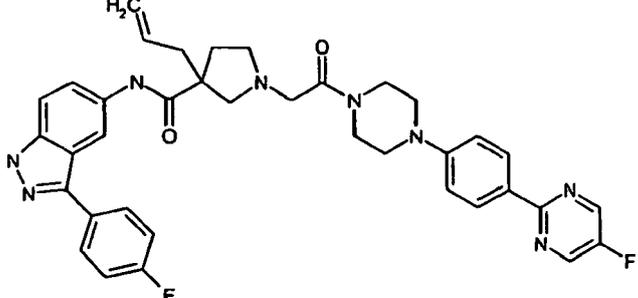
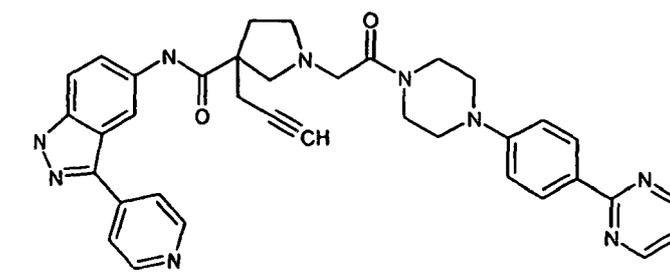


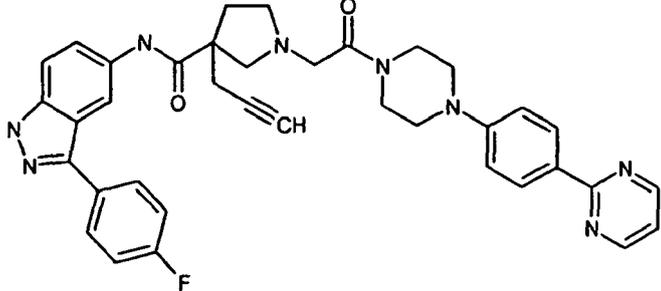
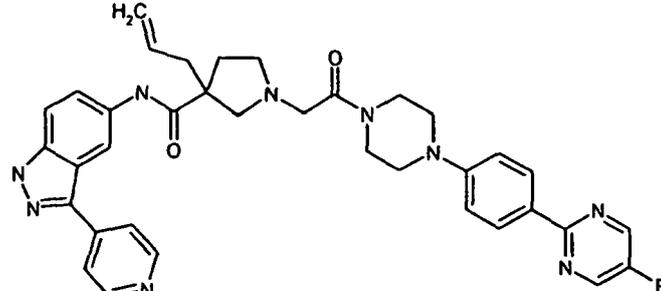
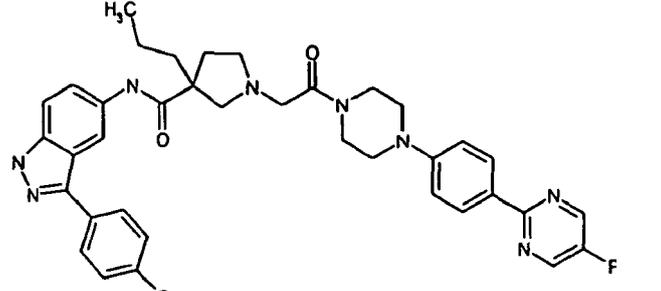


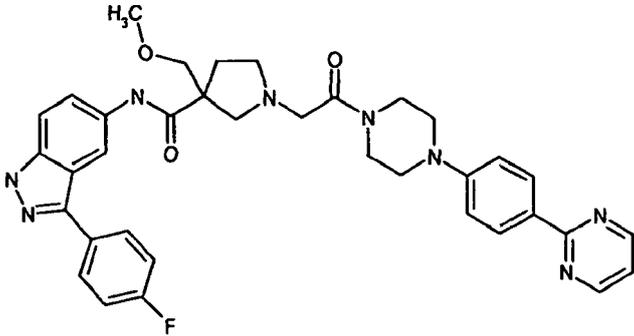
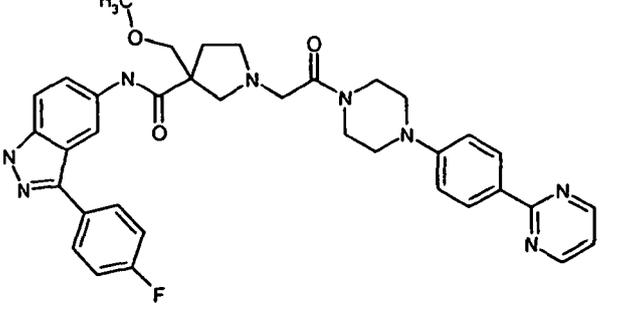
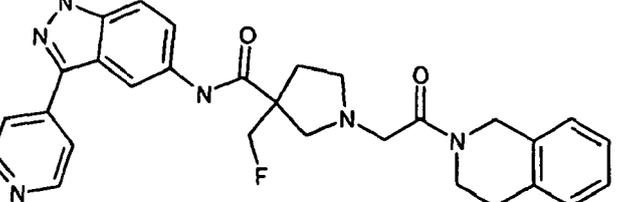
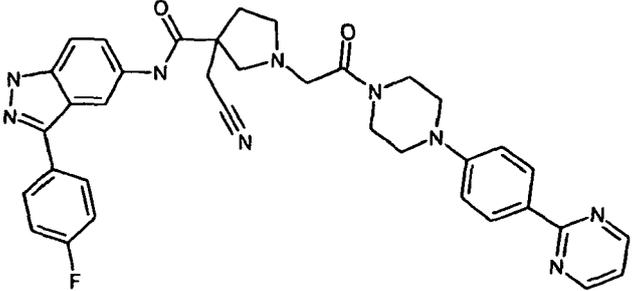
Ej.	<u>Compuesto</u>
277	 <p data-bbox="443 622 775 651">Espec. mas. (ENEM, MH): 514</p> <p data-bbox="443 674 823 703">Tiempo de retención, minutos: 1,64</p>
278	 <p data-bbox="443 1003 775 1032">Espec. mas. (ENEM, MH): 620</p> <p data-bbox="443 1055 823 1084">Tiempo de retención, minutos: 3,25</p>
279	 <p data-bbox="443 1384 775 1413">Espec. mas. (ENEM, MH): 622</p> <p data-bbox="443 1435 823 1464">Tiempo de retención, minutos: 3,27</p>
280	 <p data-bbox="443 1787 775 1816">Espec. mas. (ENEM, MH): 515</p> <p data-bbox="443 1839 823 1868">Tiempo de retención, minutos: 1,75</p>

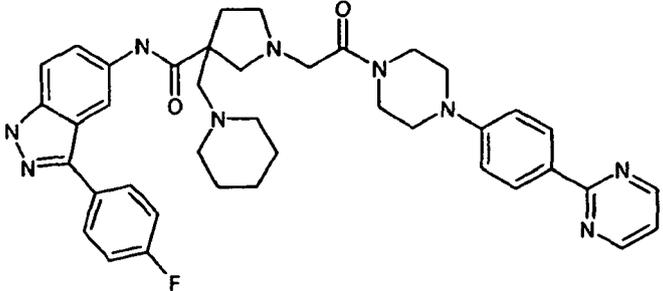
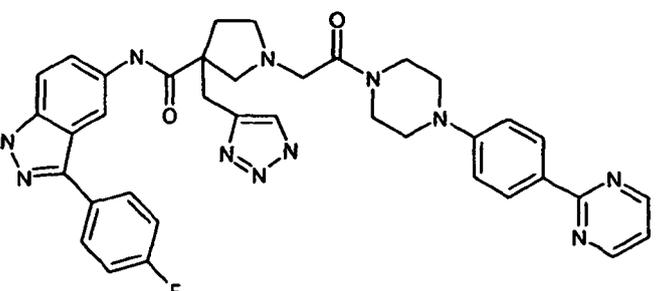
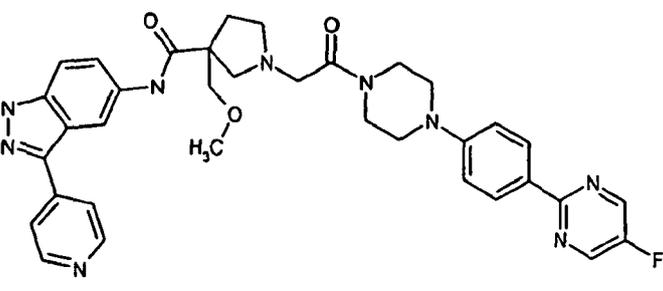
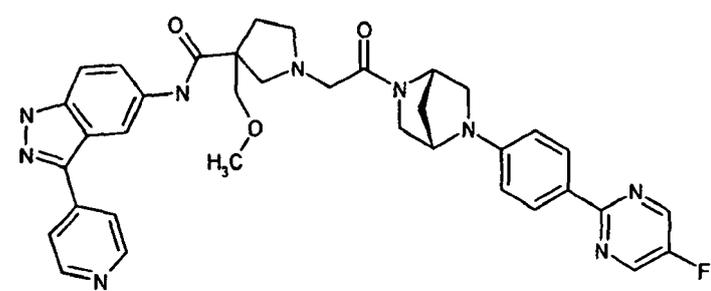
Ej.	<u>Compuesto</u>
281	 <p data-bbox="443 609 821 689">Espec. mas. (ENEM, MH): 503 Tiempo de retención, minutos: 1,44</p>
282	 <p data-bbox="443 1003 821 1084">Espec. mas. (ENEM, MH): 549 Tiempo de retención, minutos: 1,73</p>
283	 <p data-bbox="443 1496 821 1576">Espec. mas. (ENEM, MH): 651 Tiempo de retención, minutos: 3,09</p>
284	 <p data-bbox="443 1937 821 2018">Espec. mas. (ENEM, MH): 561 ^ Tiempo de retención, minutos: 2,62</p>

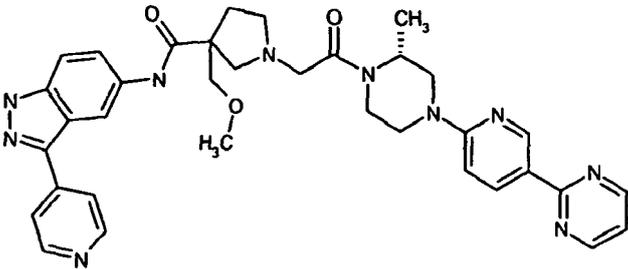
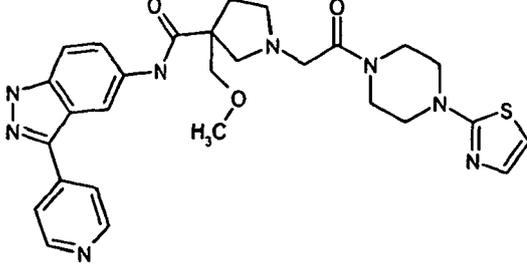
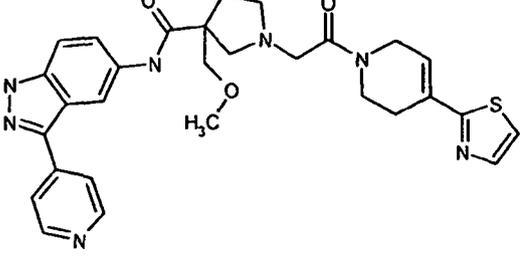
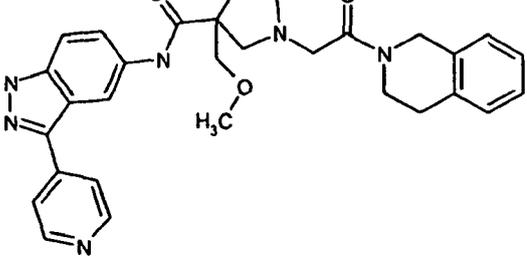
Ej.	<u>Compuesto</u>
285	 <p>Chemical structure of compound 285: A central 1,3-diazolidane ring is substituted at the 2-position with a morpholine ring. The 4-position of the diazolidane is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with a 4-(1H-benzotriazol-2-yl)phenyl group and a 4-(pyridin-2-yl)phenyl group. The 5-position of the diazolidane is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with a morpholine ring and a 4-(thiophen-2-yl)phenyl group.</p> <p>Espec. mas. (ENEM, MH): 612 Tiempo de retención, minutos: 2,84</p>
286	 <p>Chemical structure of compound 286: A central 1,3-diazolidane ring is substituted at the 2-position with a morpholine ring. The 4-position of the diazolidane is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with a 4-(1H-benzotriazol-2-yl)phenyl group and a 4-(pyridin-2-yl)phenyl group. The 5-position of the diazolidane is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with a morpholine ring and a 4-(thiazol-2-yl)phenyl group.</p> <p>Espec. mas. (ENEM, MH): 616 Tiempo de retención, minutos: 1,89</p>
287	 <p>Chemical structure of compound 287: A central 1,3-diazolidane ring is substituted at the 2-position with a morpholine ring. The 4-position of the diazolidane is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with a 4-(1H-benzotriazol-2-yl)phenyl group and a 4-(pyridin-2-yl)phenyl group. The 5-position of the diazolidane is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with a morpholine ring and a 4-(4-fluorophenyl)phenyl group.</p> <p>Espec. mas. (ENEM, MH): 704 Tiempo de retención, minutos: 2,59</p>
288	 <p>Chemical structure of compound 288: A central 1,3-diazolidane ring is substituted at the 2-position with a morpholine ring. The 4-position of the diazolidane is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with a 4-(1H-benzotriazol-2-yl)phenyl group and a 4-(pyridin-2-yl)phenyl group. The 5-position of the diazolidane is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with a morpholine ring and a 4-(thiophen-2-yl)phenyl group.</p> <p>Espec. mas. (ENEM, MH): 611 Tiempo de retención, minutos: 2,30</p>

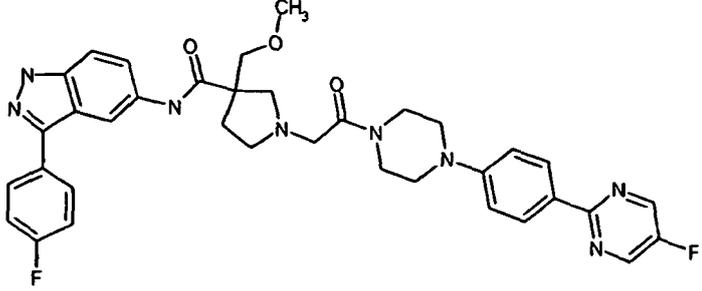
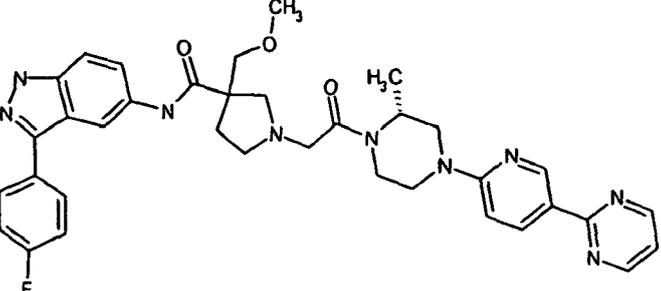
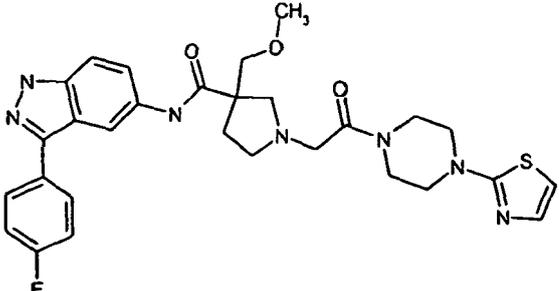
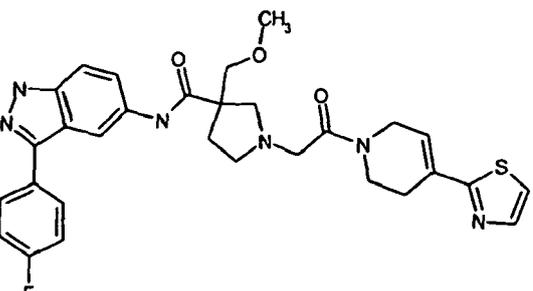
Ej.	Compuesto
289	 <p>Espec. mas. (ENEM, MH): 628 Tiempo de retención, minutos: 2,25</p>
290	 <p>Espec. mas. (ENEM, MH): 630 Tiempo de retención, minutos: 2,54</p>
291	 <p>Espec. mas. (ENEM, MH): 663 Tiempo de retención, minutos: 3,22</p>
292	 <p>Espec. mas. (ENEM, MH): 626</p>

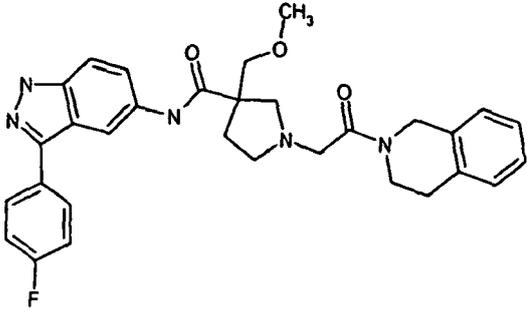
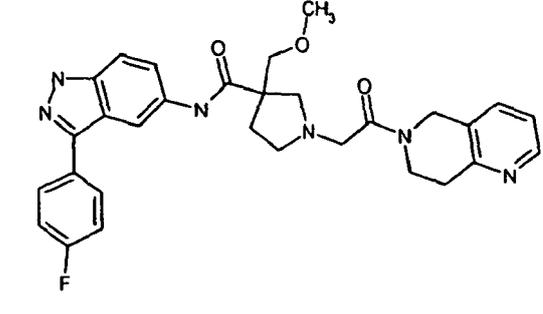
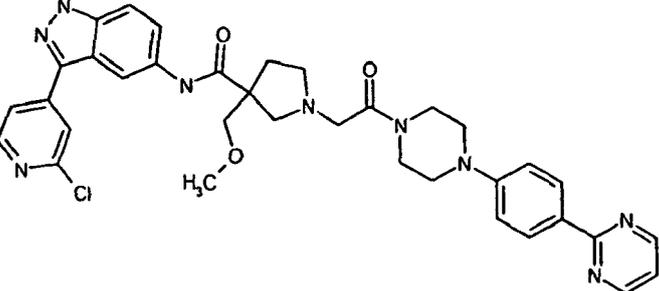
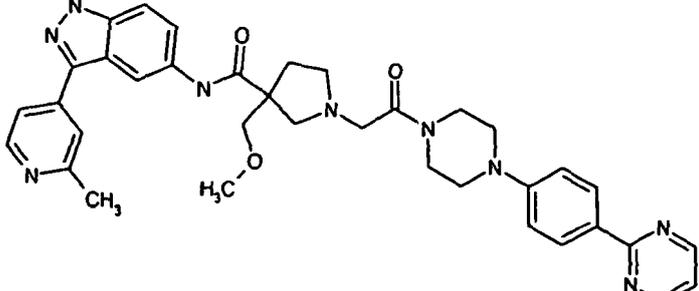
Ej.	Compuesto
	Tiempo de retención, minutos: 2,31
293	 <p>Chemical structure of compound 293: A central pyrrolidine ring is substituted at the 2-position with a propargyl group (-CH<sub>2</sub>-C≡CH) and at the 3-position with a carbonyl group (-C(=O)-). The carbonyl group is linked to a benzimidazole ring system, which is further substituted with a 4-fluorophenyl group. The nitrogen at the 1-position of the pyrrolidine ring is linked via a methylene group (-CH<sub>2</sub>-) to another carbonyl group (-C(=O)-), which is connected to a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a 4-(pyridin-2-yl)phenyl group.</p> <p>Espec. mas. (ENEM, MH): 643 Tiempo de retención, minutos: 3,22</p>
294	 <p>Chemical structure of compound 294: A central pyrrolidine ring is substituted at the 2-position with an allyl group (-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>) and at the 3-position with a carbonyl group (-C(=O)-). The carbonyl group is linked to a benzimidazole ring system, which is further substituted with a pyridin-2-yl group. The nitrogen at the 1-position of the pyrrolidine ring is linked via a methylene group (-CH<sub>2</sub>-) to another carbonyl group (-C(=O)-), which is connected to a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a 4-(5-fluoropyridin-2-yl)phenyl group.</p> <p>Espec. mas. (ENEM, MH): 646 Tiempo de retención, minutos: 2,26</p>
295	 <p>Chemical structure of compound 295: A central pyrrolidine ring is substituted at the 2-position with a propyl group (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) and at the 3-position with a carbonyl group (-C(=O)-). The carbonyl group is linked to a benzimidazole ring system, which is further substituted with a 4-fluorophenyl group. The nitrogen at the 1-position of the pyrrolidine ring is linked via a methylene group (-CH<sub>2</sub>-) to another carbonyl group (-C(=O)-), which is connected to a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a 4-(5-fluoropyridin-2-yl)phenyl group.</p> <p>Espec. mas. (ENEM, MH): 665 Tiempo de retención, minutos: 3,24</p>

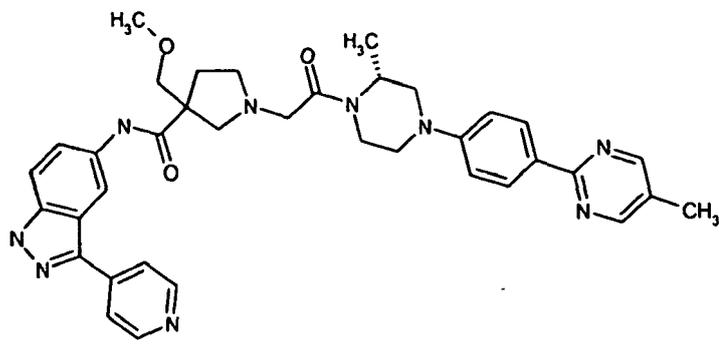
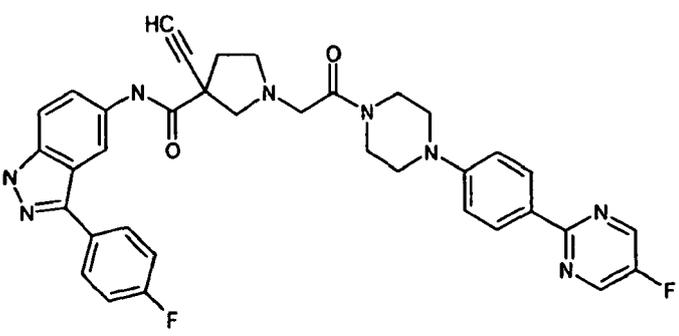
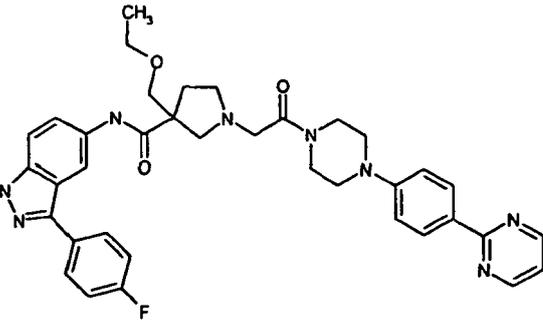
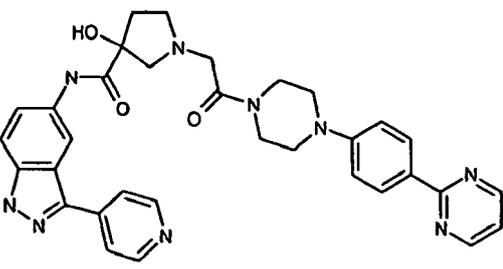
Ej.	Compuesto
296	 <p data-bbox="443 707 775 734">Espec. mas. (ENEM, MH): 649</p> <p data-bbox="443 757 823 784">Tiempo de retención, minutos: 3,15</p>
297	 <p data-bbox="443 1173 775 1200">Espec. mas. (ENEM, MH): 649</p> <p data-bbox="443 1223 823 1249">Tiempo de retención, minutos: 3,16</p>
298	 <p data-bbox="443 1570 775 1597">Espec. mas. (ENEM, MH): 513</p> <p data-bbox="443 1619 823 1646">Tiempo de retención, minutos: 2,66</p>
299	 <p data-bbox="443 2031 775 2058">Espec. mas. (ENEM, MH): 644</p>

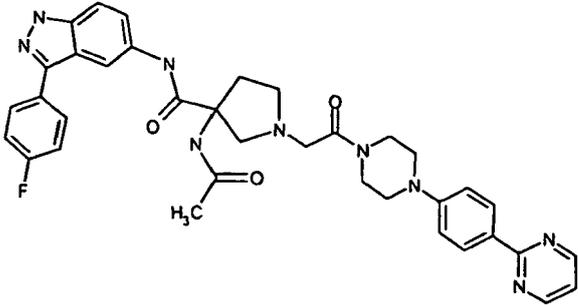
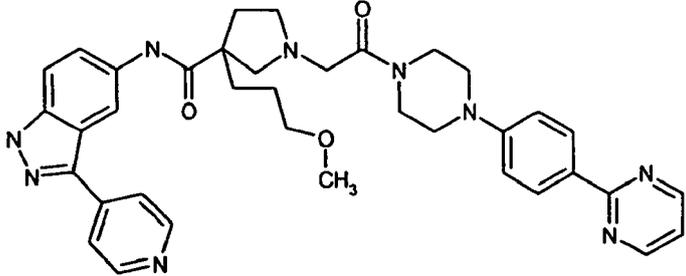
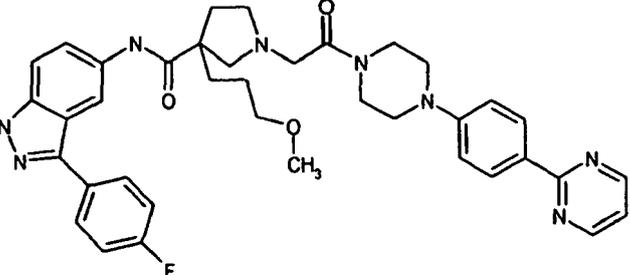
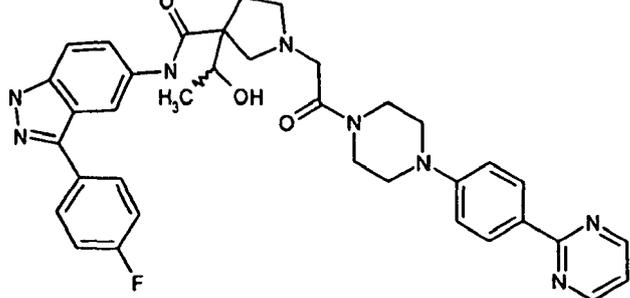
Ej.	<u>Compuesto</u>
	Tiempo de retención, minutos: 3,14
300	
301	 <p data-bbox="443 1086 774 1115">Espec. mas. (ENEM, MH): 686</p> <p data-bbox="443 1131 821 1160">Tiempo de retención, minutos: 2,79</p>
302	 <p data-bbox="443 1512 774 1541">Espec. mas. (ENEM, MH): 650</p> <p data-bbox="443 1556 821 1585">Tiempo de retención, minutos: 3,07</p>
303	 <p data-bbox="443 1960 774 1989">Espec. mas. (ENEM, MH): 662</p> <p data-bbox="443 2004 821 2033">Tiempo de retención, minutos: 3,05</p>

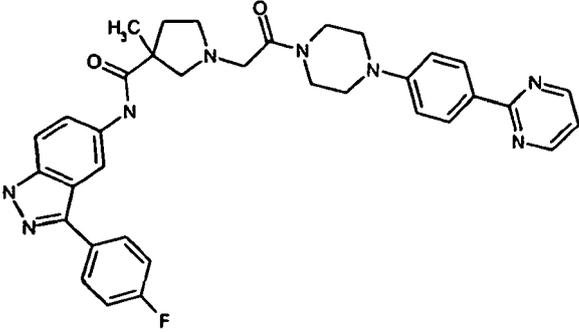
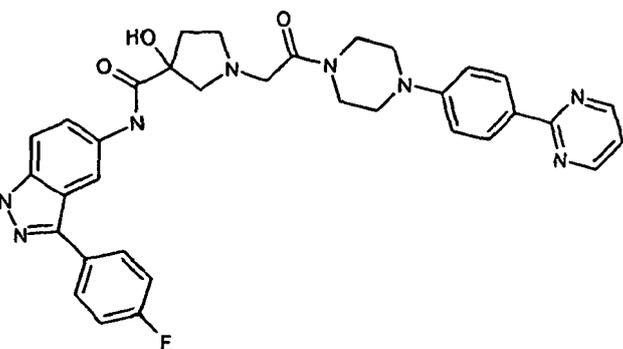
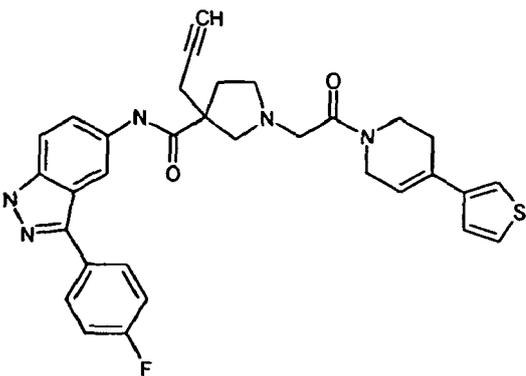
Ej.	<u>Compuesto</u>
304	 <p data-bbox="443 638 821 719">Espec. mas. (ENEM, MH): 647 Tiempo de retención, minutos: 2,23</p>
305	 <p data-bbox="443 1070 821 1151">Espec. mas. (ENEM, MH): 561 Tiempo de retención, minutos: 1,86</p>
306	 <p data-bbox="443 1480 821 1561">Espec. mas. (ENEM, MH): 5,58 Tiempo de retención, minutos: 2,37</p>
307	 <p data-bbox="443 1912 821 1993">Espec. mas. (ENEM, MH): 525 Tiempo de retención, minutos: 2,68</p>

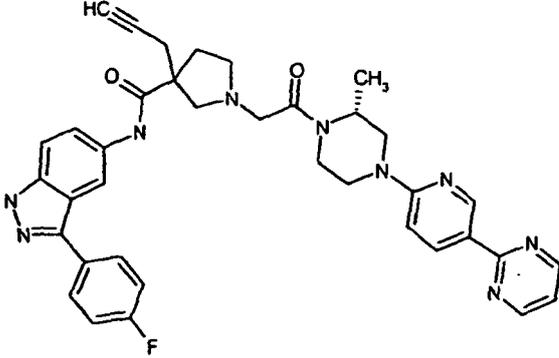
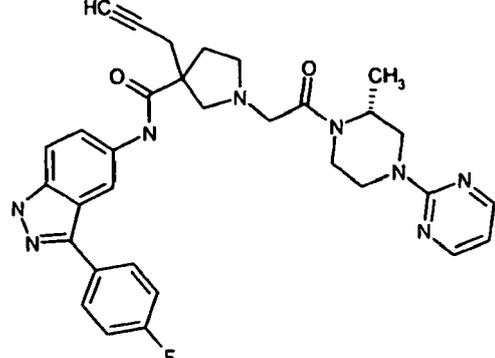
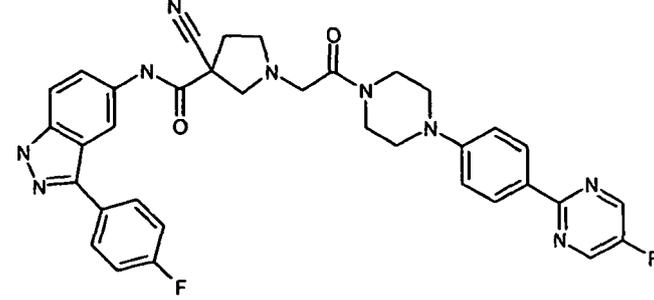
Ej.	Compuesto
308	 <p>Chemical structure of compound 308: A central 1-methoxypropyl group is attached to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is also attached to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring is substituted with a 4-fluorophenyl group. The pyrrolidine ring is further attached to a piperazine ring, which is substituted with a 4-(5-fluoropyridin-2-yl)phenyl group.</p>
309	 <p>Chemical structure of compound 309: A central 1-methoxypropyl group is attached to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is also attached to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring is substituted with a 4-fluorophenyl group. The pyrrolidine ring is further attached to a piperazine ring, which is substituted with a 4-(pyridin-2-yl)phenyl group and a methyl group (H<sub>3</sub>C).</p>
310	 <p>Chemical structure of compound 310: A central 1-methoxypropyl group is attached to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is also attached to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring is substituted with a 4-fluorophenyl group. The pyrrolidine ring is further attached to a piperazine ring, which is substituted with a thiazole ring.</p>
311	 <p>Chemical structure of compound 311: A central 1-methoxypropyl group is attached to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is also attached to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring is substituted with a 4-fluorophenyl group. The pyrrolidine ring is further attached to a piperazine ring, which is substituted with a thiazole ring.</p>

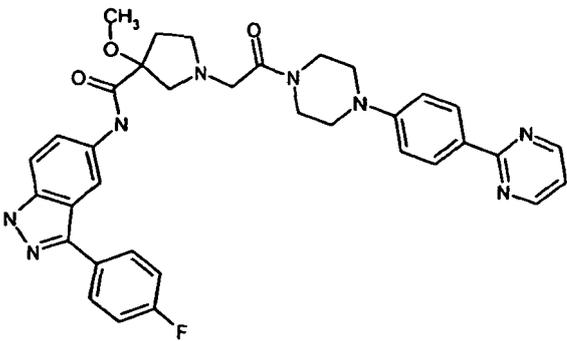
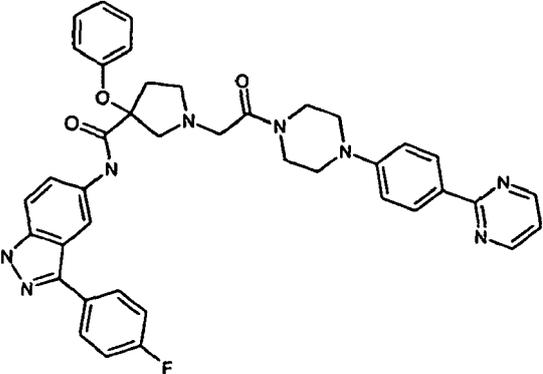
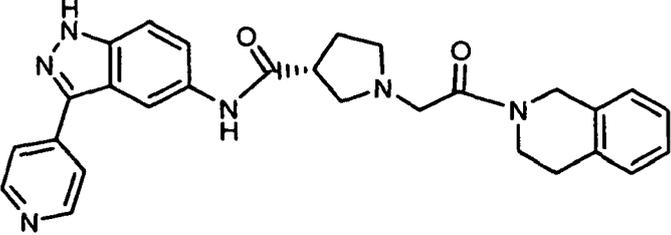
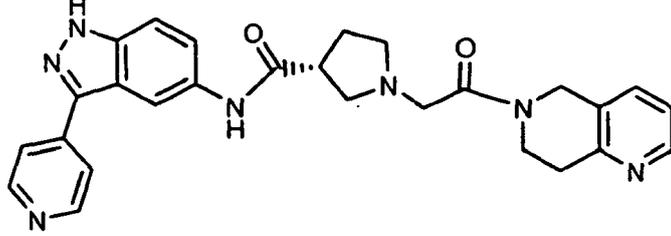
Ej.	Compuesto
312	
313	
314	 <p data-bbox="443 1357 775 1384">Espec. mas. (ENEM, MH): 666</p> <p data-bbox="443 1406 823 1433">Tiempo de retención, minutos: 3,70</p>
315	 <p data-bbox="443 1821 775 1848">Espec. mas. (ENEM, MH): 646</p> <p data-bbox="443 1870 823 1897">Tiempo de retención, minutos: 2,70</p>

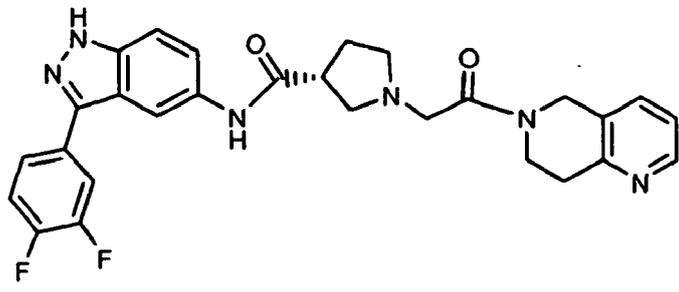
Ej.	Compuesto
316	 <p data-bbox="443 694 798 728">Espec. mas. (ENEM, MH): 660 ^</p> <p data-bbox="443 750 821 784">Tiempo de retención, minutos: 2,48</p>
317	 <p data-bbox="443 1176 774 1209">Espec. mas. (ENEM, MH): 647</p> <p data-bbox="443 1232 821 1265">Tiempo de retención, minutos: 2,98</p>
318	 <p data-bbox="443 1657 774 1691">Espec. mas. (ENEM, MH): 663</p> <p data-bbox="443 1713 821 1747">Tiempo de retención, minutos: 2,79</p>
319	

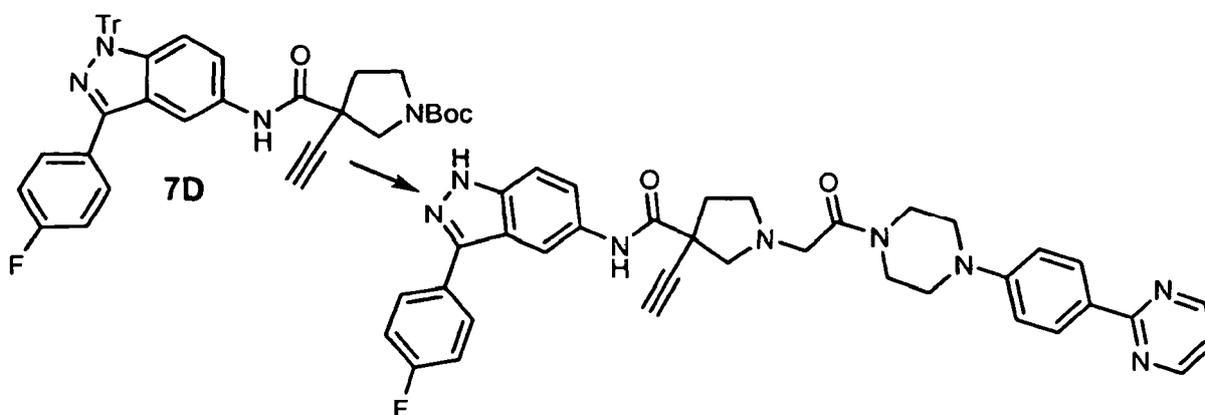
Ej.	<u>Compuesto</u>
320	 <p data-bbox="443 678 775 705">Espec. mas. (ENEM, MH): 662</p> <p data-bbox="443 725 823 752">Tiempo de retención, minutos: 2,73</p>
321	 <p data-bbox="443 1111 775 1137">Espec. mas. (ENEM, MH): 660</p> <p data-bbox="443 1158 823 1184">Tiempo de retención, minutos: 1,93</p>
322	 <p data-bbox="443 1554 775 1581">Espec. mas. (ENEM, MH): 677</p> <p data-bbox="443 1601 823 1628">Tiempo de retención, minutos: 2,70</p>
323	 <p data-bbox="443 2024 775 2051">Espec. mas. (ENEM, MH): 649</p>

Ej.	<u>Compuesto</u>
	Tiempo de retención, minutos: 2,72
324	 <p data-bbox="443 752 775 779">Espec. mas. (ENEM, MH): 619</p> <p data-bbox="443 801 820 828">Tiempo de retención, minutos: 3,61</p>
325	 <p data-bbox="443 1261 775 1288">Espec. mas. (ENEM, MH): 621</p> <p data-bbox="443 1310 820 1337">Tiempo de retención, minutos: 3,69</p>
326	 <p data-bbox="443 1783 775 1809">Espec. mas. (ENEM, MH): 568</p> <p data-bbox="443 1832 820 1859">Tiempo de retención, minutos: 3,52</p>

Ej.	Compuesto
327	 <p>Chemical structure of compound 327: A central pyrrolidine ring is substituted with a propargyl group (HC≡C-CH<sub>2</sub>-) and a carbonyl group (-C(=O)-). The carbonyl group is linked to a piperazine ring, which is further substituted with a methyl group (CH<sub>3</sub>) and a pyridine ring. The pyridine ring is connected to a benzimidazole ring system, which is substituted with a 4-fluorophenyl group.</p> <p>Espec. mas. (ENEM, MH): 658 ^ Tiempo de retención, minutos: 2,68</p>
328	 <p>Chemical structure of compound 328: A central pyrrolidine ring is substituted with a propargyl group (HC≡C-CH<sub>2</sub>-) and a carbonyl group (-C(=O)-). The carbonyl group is linked to a piperazine ring, which is further substituted with a methyl group (CH<sub>3</sub>) and a pyridine ring. The pyridine ring is connected to a benzimidazole ring system, which is substituted with a 4-fluorophenyl group.</p> <p>Espec. mas. (ENEM, MH): 581 Tiempo de retención, minutos: 2,95</p>
329	 <p>Chemical structure of compound 329: A central pyrrolidine ring is substituted with a nitrile group (-C≡N) and a carbonyl group (-C(=O)-). The carbonyl group is linked to a piperazine ring, which is further substituted with a 4-fluorophenyl group. The piperazine ring is also connected to a pyridine ring, which is substituted with a fluorine atom (F).</p> <p>Espec. mas. (ENEM, MH): 648 Tiempo de retención, minutos: 3,18</p>

Ej.	<u>Compuesto</u>
330	 <p data-bbox="443 705 821 784">Espec. mas. (ENEM, MH): 635 Tiempo de retención, minutos: 3,82</p>
331	
332	 <p data-bbox="443 1534 821 1612">Espec. mas. (ENEM, MH): 481 Tiempo de retención, minutos: 2,55</p>
333	

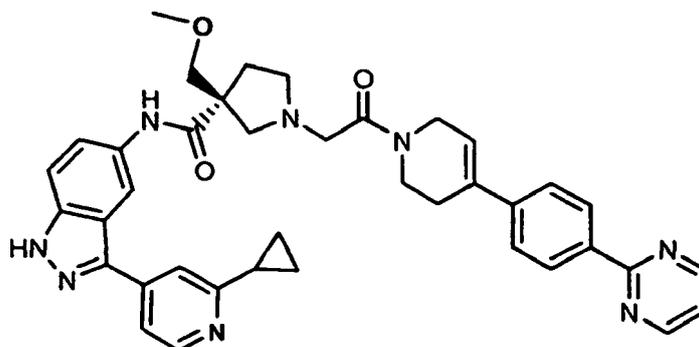
Ej.	Compuesto
334	

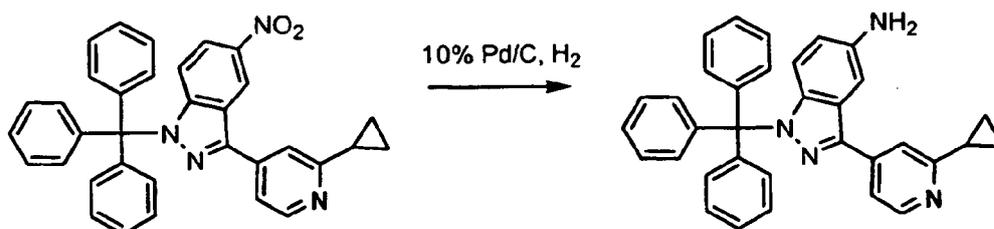
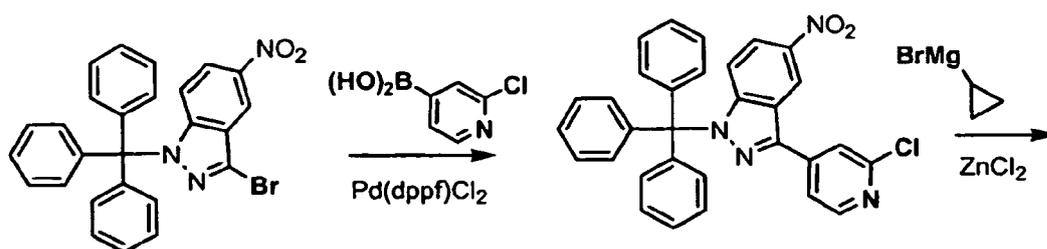
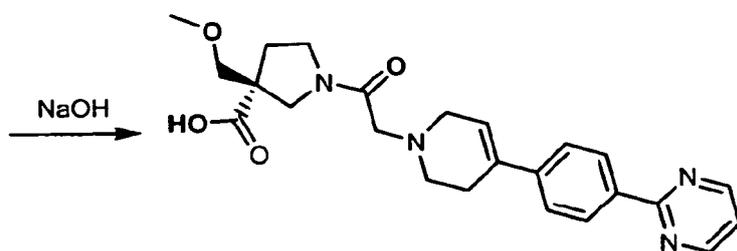
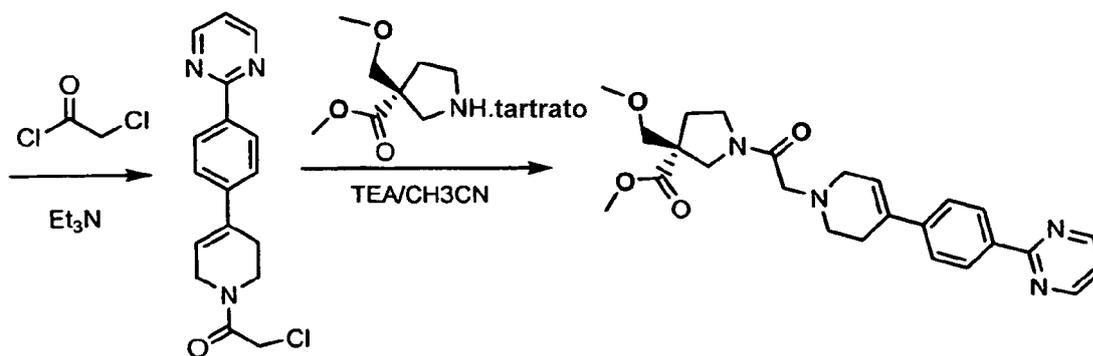
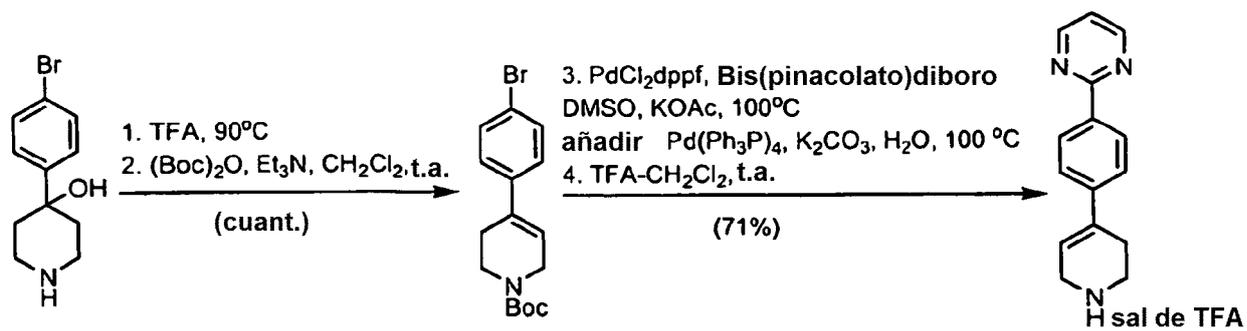
**EJEMPLO 335**

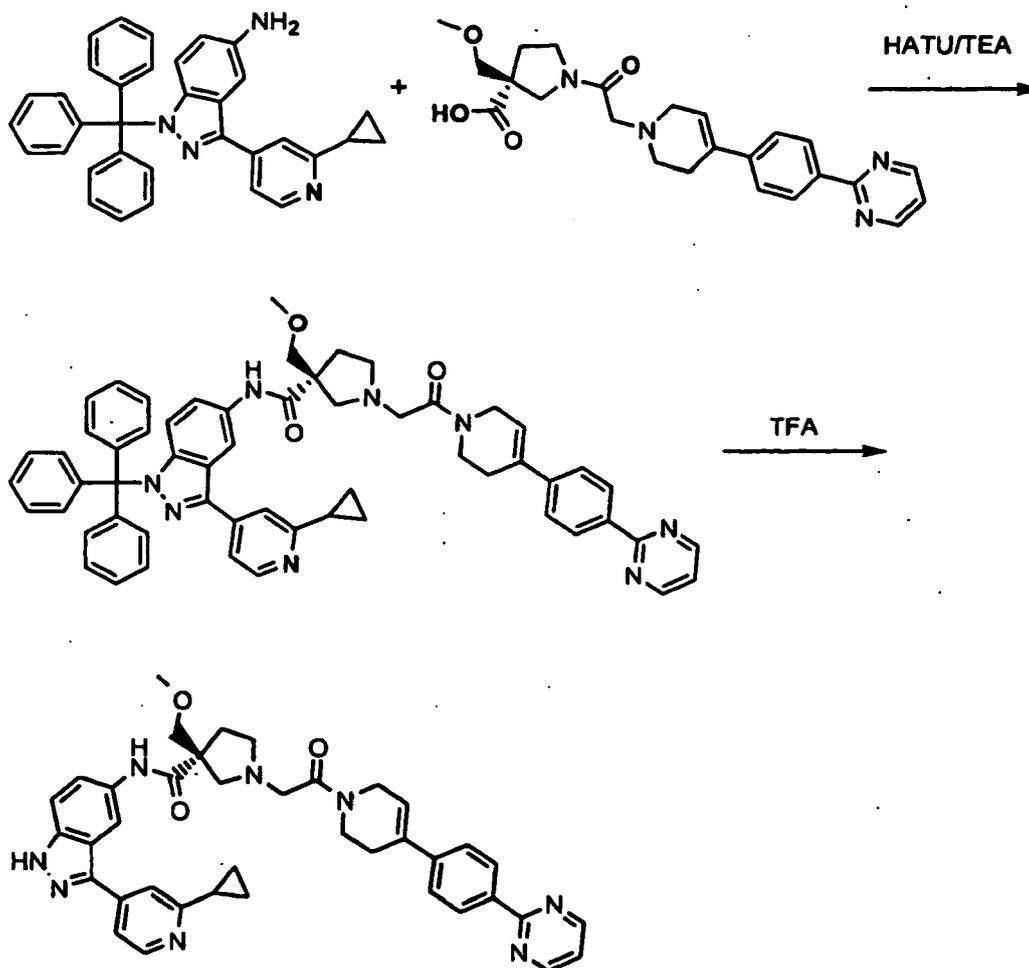
- 5 A una disolución de **7D** (preparación 5 en los ejemplos 260-334) (206 mg, 0,30 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) se le añadió TFA (3 ml). El producto bruto se agitó a ta durante 2 h. El producto bruto se concentró parcialmente a vacío. El producto bruto se inactivó con MeOH (5 ml). El producto bruto se concentró a vacío y se preparó una mezcla azeotrópica con tolueno 2X y se secó a alto vacío antes de su uso posterior. A esta amina bruta y TEA (0,3 ml, exceso) en dioxano (2 ml) se le añadió el producto bruto **23G** (preparación 15 en los ejemplos 260-334) (132 mg, 0,42 mmol) a ta. El producto bruto se agitó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante una noche. El producto bruto se inactivó con agua y se diluyó en EtOAc. Las fases se separaron, y se extrajo la fase ac. con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2X. La fase org. combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó a través de placa de preparación usando  $\text{NH}_3$  2 M en MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 / 95) dando 116 mg (62%) de un sólido color blanquecino. CLEM (M+H<sup>+</sup>, 647,4, tiempo de retención = 2,98 min)

**EJEMPLO 336**

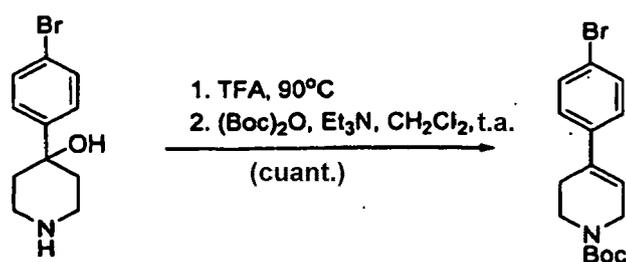
- 15 Preparación de [3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metoximetil-1-{2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-acetil}-pirrolidin-3-carboxílico







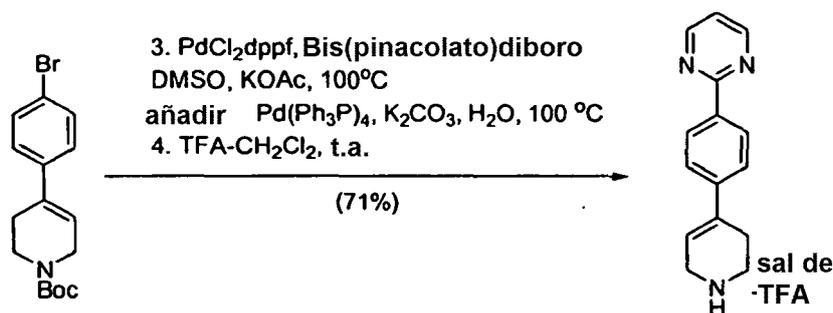
Procedimiento para la preparación de sal de ácido 2-[4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-fenil]-pirimidin-trifluoroacético



5 **Etapa 1:** se añadió 4-(4-bromofenil)-4-piperidino-1-ol (68 g, 0,27 mol) en pequeñas porciones a una disolución de ácido trifluoroacético (205 ml) a t.a. y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. Después se eliminaron los disolventes a vacío dando 4-(4-bromofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en forma de un aceite de color amarillo pálido. El aceite amarillo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

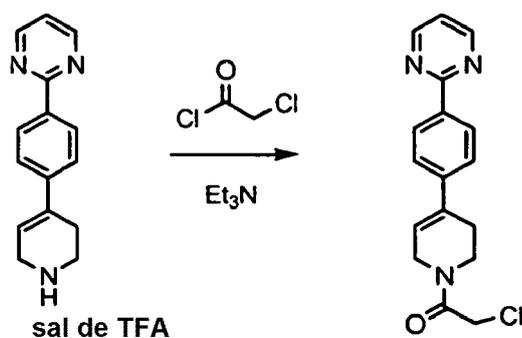
10 **Etapa 2:** se agitó 4-(4-bromofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (producto bruto de la etapa 1) en diclorometano (500 ml) a t.a. Se añadieron trietilamina (148 ml, 1,06 mol) seguido de (Boc)<sub>2</sub>O (87 g, 0,40 mol). Se disolvió la suspensión lentamente y se agitó la disolución amarilla a t.a. durante 2 h. La mezcla se lavó con agua (X2), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se sometió a cromatografía a través de una almohadilla corta de sílice. Las fracciones con el producto éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromofenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico se combinaron y se eliminaron los disolventes a vacío dando un aceite amarillo pálido que solidificó después de un periodo de reposo a t.a. hasta convertirse en un sólido de color blanco (91 g, cuant.)

15



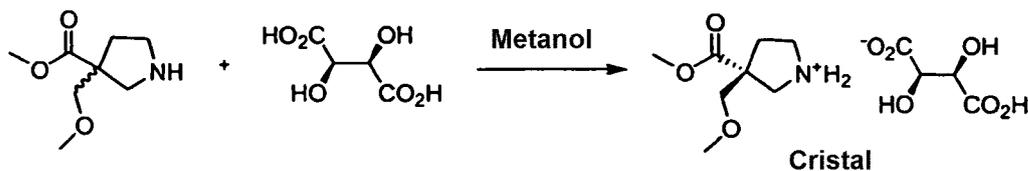
- 5 **Etapa 3:** se pesaron éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromofenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (19,5 g, 0,058 mol), bis(pinacolato)diboro (22,0 g, 0,086 mol), PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,74 g, 0,0058 mol), acetato de potasio (17,0 g, 0,17 mol) en un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 1 l equipado con un condensador de reflujo. Se añadió metilsulfóxido (400 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 20 min antes de calentarse a 100 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta t.a. Se añadieron carbonato de potasio (40 g, 0,29 mol), 2-bromopirimidina (11,0 g, 0,070 mol) y agua (200 ml). La mezcla se purgó de nuevo con nitrógeno durante 20 min. Se añadió tetraquitrifenilfosfina de paladio (2,4 g, 0,0029 mol) y se agitó la mezcla final a 100 °C durante 2 h más.
- 10 Después de enfriarse hasta t.a., se añadieron acetato de etilo y agua. La mezcla se filtró a través de una fase de Celite. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (X2). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (X1). Las fases orgánicas combinadas se agitaron con suficiente carbón dando una disolución de color amarillo. La mezcla se filtró a través de una fase de Celite y los disolventes en el filtrado se retiraron a vacío dando éster terc-butílico del ácido 4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico en forma de un aceite de color marrón oscuro.
- 15 **Etapa 4:** se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (producto bruto de la etapa 3) en diclorometano (200 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (22 ml, 0,29 mol) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 5 h y se eliminaron los disolventes a vacío. Se añadió dietil éter y se formó un sólido blanquecino. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico dando una sal (14,4 g, 71%).

#### Preparación de 2-cloro-1-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona



- 20 Se disolvió trifluoroacetato de 2-[4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-fenil]-pirimidina (2,3 g, 9,7 mmol) en 75 ml de diclorometano y se añadieron 4,1 ml de trietilamina a 0 °C. Se añadió cloruro de cloroacetilo (0,92 ml, 11,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio saturado (80 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para obtener
- 25 2,41 g de producto cristalino.

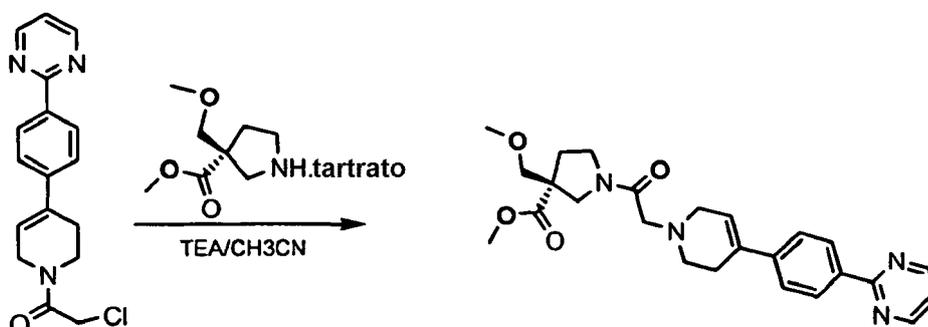
#### Resolución de sal quiral de éster metílico del ácido 3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico



- 30 A una disolución de éster metílico del ácido 3-metoximetil-pirrolidin-3-carboxílico (6,1 g, 35,8 mmol) en metanol (50 ml) se añadió ácido L-tartárico (5,11 g, 34 mmol) y se sonicó la mezcla formada para garantizar que se disolvía el ácido tartárico. La disolución se dejó reposar a temperatura ambiente y comenzaron a formarse cristales tras menos

de 10 minutos. Después de reposar a TA durante una noche, se filtró el cristal formado, se lavó con metanol frío y se recrystalizó usando 25 ml de metanol dando 2,2 gramos de material.

**Preparación de éster metílico del ácido 3-metoximetil-1-{2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-acetil}-pirrolidin-3-carboxílico**

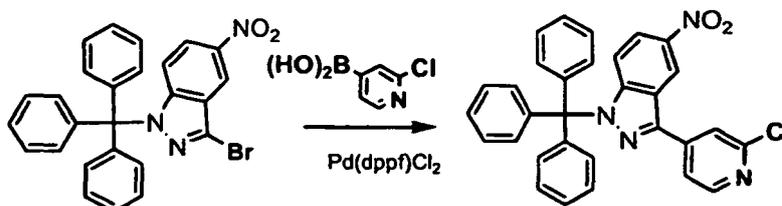


5

A la sal de ácido tartárico de éster metílico del ácido 3-metoximetil-pirrolidin-3-carboxílico (1,54 g, 4,85 mmol) en 25 ml de acetonitrilo se le añadió 2-cloro-1-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona (2,2 g, 5,82 mmol), trietilamina (3,4 ml, 24,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó, y se extrajo en diclorometano en agua. Los extractos de diclorometano se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. La mezcla se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 2-3%/diclorometano para obtener 1,5 g del compuesto del título.

10

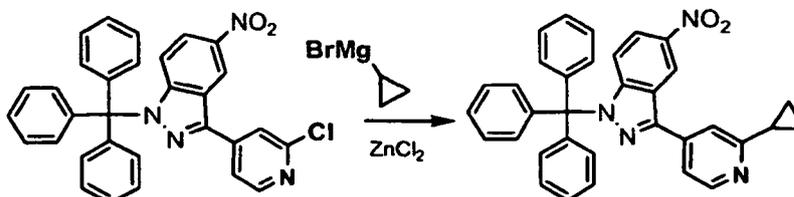
**Preparación de 3-(2-cloro-piridin-4-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol**



15

Se agitó 3-bromo-5-nitro-1-tritil-1H-indazol (24,3 g, 50 mmol) y se desgasificó bajo nitrógeno en dioxano/agua (150/60 ml). Se añadieron ácido piridin-2-cloro-4-borónico (8,7 g, 55 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4,1 g, 5 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (26,5 g, 125 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se disolvió en diclorometano, se filtró a través de un tapón de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo al 20%/hexanos para obtener 22 g del producto del título.

**Preparación de 3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol**

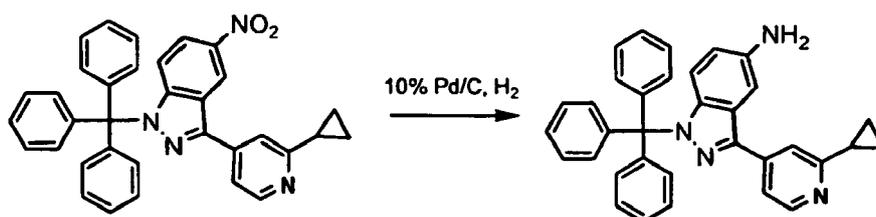


20

A un tubo en atmósfera de nitrógeno se le añadieron 36,2 ml de ZnCl<sub>2</sub> (0,5 M en THF, 18,02 mmol) seguido de bromuro de ciclopropilmagnesio (34 ml de 0,5 M en disolución de THF, 16 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 min a t.a. Se añadió NMP (23 ml), se agitó durante 5 min seguido de 3-(2-cloro-piridin-4-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol (5,5 g, 10,6 mmol) y Pd[P(tBu)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (0,108 g, 0,22 mmol). El tubo se cerró herméticamente bajo nitrógeno y se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió después y se evaporó a sequedad. La cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 5-20%/hexanos dio 2,1 g del producto del título.

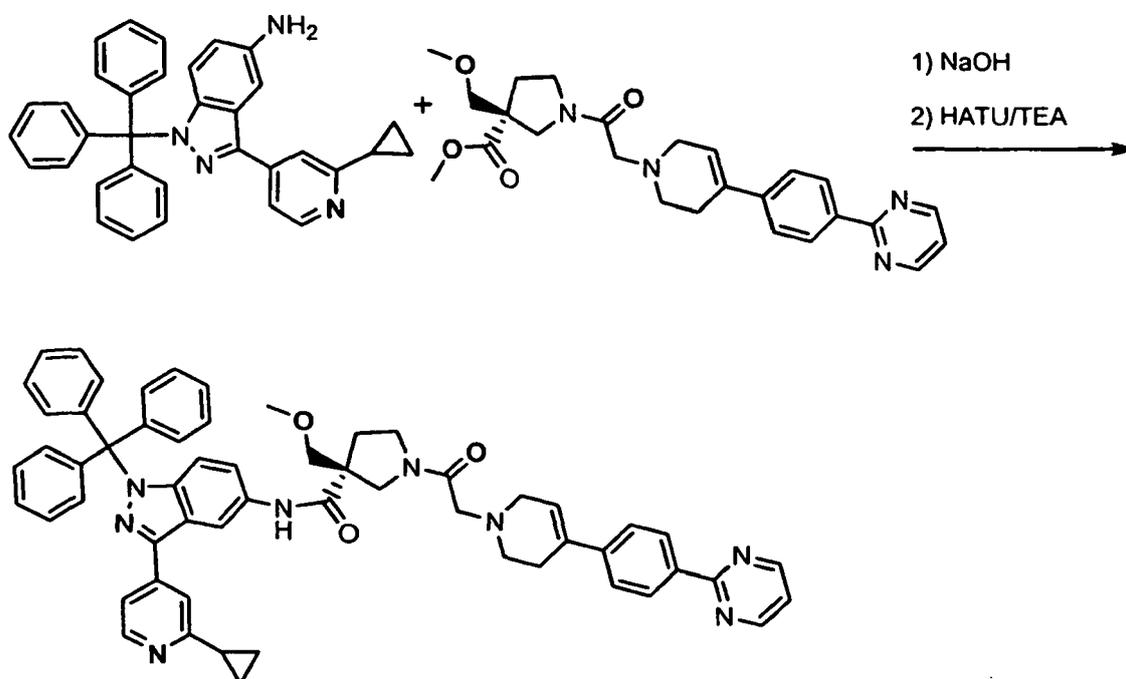
25

**Preparación de 3-(2-ciclopropil-piridin-d-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina**



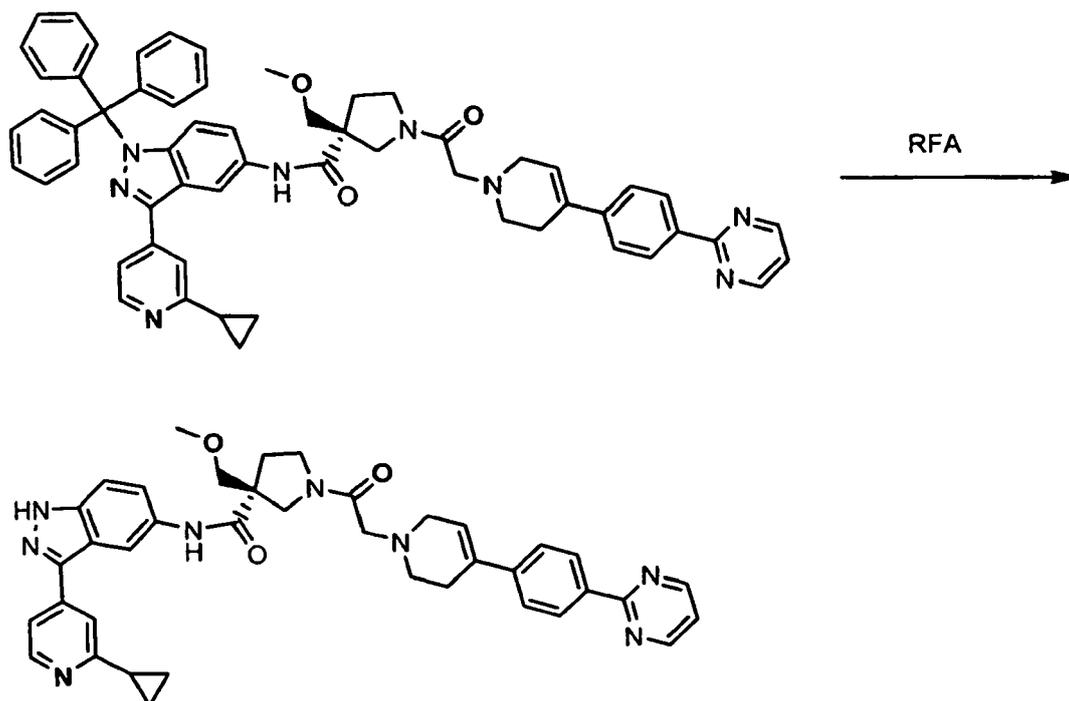
Se disolvió 3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol (2 g) en 20 ml de 50% metanol/tolueno y se hidrogenó con globo durante 18 h en presencia de 0,4 g del 50% en peso de Pd al 10%/C. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó dando el producto del título.

5 **Preparación de [3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metoximetil-1-{2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-acetil}-pirrolidin-3-carboxílico**



Se añadió éster metílico del ácido 3-metoximetil-1-{2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-acetil}-pirrolidin-3-carboxílico (500 mg, 1,11 mmol) a una disolución de 10 ml de metanol al 50%/diclorometano. Se añadieron 5 ml de NaOH 1 N y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Se añadieron 5,5 ml de HCl 1 N y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. A la mezcla de reacción bruta se le añadió 3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina (601 mg, 1,22 mmol), HATU (464 mg, 6,66 mmol) y trietilamina (0,93 ml, 6,66 mmol) y 10 ml de N,N-dimetilformamida al 50%/diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h seguido de lavado con salmuera y se extrajo con acetato de etilo 3X. Después de la evaporación de las fases orgánicas, la mezcla de reacción bruta se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando 2 N NH<sub>3</sub> al 1-3% /metanol/diclorometano como eluyente para obtener 570 mg del producto del título.

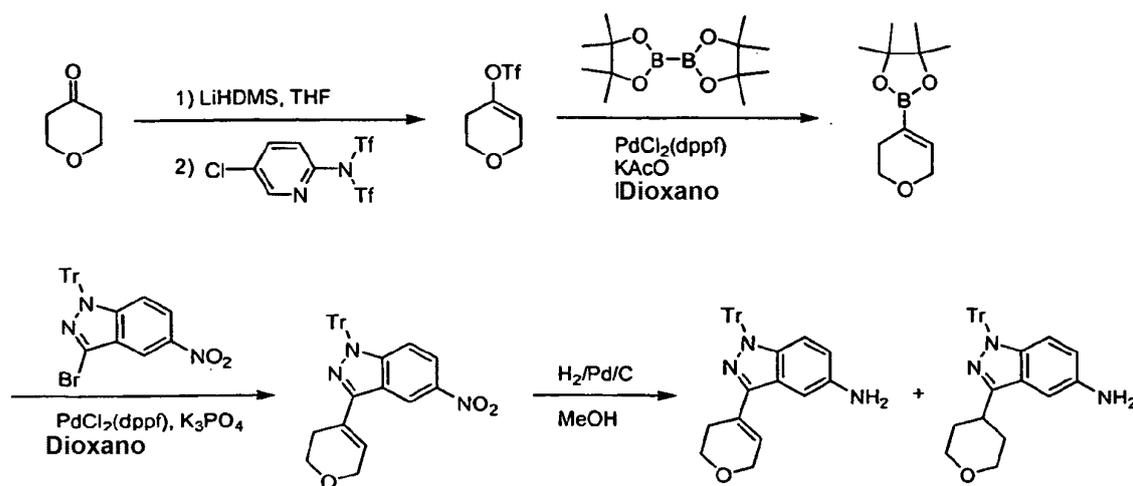
**Preparación de [3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metoximetil-1-{2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-acetil}-pirrolidin-3-carboxílico**



5 Se disolvió [3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metoximetil-1-{2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-acetil}-pirrolidin-3-carboxílico (570 mg, 0,63 mmol) en 4 ml de ácido trifluoroacético (TFA), 10 ml de diclorometano y 2 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando  $\text{NH}_3$  2 N al 3-5%/metanol/diclorometano para obtener 444 mg del producto del título. EM (M+1)= 669, tiempo de retención (minutos) 2,67.

### Esquema 13

Preparación de 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina y 3-(tetrahidro-piran-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina



10

#### Etapa 1:

Preparación de éster 3,6-dihidro-2H-piran-4-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico

15 A una disolución de 4-tetrahidropirano (2 g, 0,02 mol) en THF (10 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ , se le añadió LiHMDS (1 M, 11 ml) gota a gota a través de una jeringuilla. La disolución formada se agitó después a  $-78^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 1 hora. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente brevemente y se enfrió de nuevo hasta  $-78^\circ\text{C}$ . Después se añadió 2-[N,N-bis(trifluorometilsulfonil)amino]-5-cloropirina (7,85 g, 0,02 mol) en cuatro porciones. La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de

la eliminación del disolvente, el residuo se purificó usando cromatografía (eluyendo con DCM/hexano = 80/20) dando el producto en forma de un aceite incoloro (3 g).

#### Etapa 2:

##### Preparación de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano

5 Un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía éster 3,6-dihidro-2H-pirano-4-ilico del ácido trifluorometanosulfónico (2,7 g, 11,6 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (440 mg, 0,6 mmol) y acetato de potasio (3 g, 36 mmol) en dioxano (20 ml) se lavó abundantemente con Ar tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. Después de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una columna empaquetada con Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna  
10 (hexano al 10% en diclorometano) y se obtuvo el producto en forma de un sólido de color blanco (2 g, 81% de rendimiento).

#### Etapa 3:

##### Preparación de 3-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol

15 Una mezcla que contenía 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano (0,8 g, 3,8 mmol), 3-bromo-5-nitro-1-tritil-1H-indazol (2 g, 4,0 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (150 mg, 0,2 mmol) y fosfato de potasio (2,6 g, 12 mmol) en dioxano (10 ml) se lavó abundantemente con Ar y se calentó a 80 °C durante una noche bajo Ar. LC-EM indicó la finalización de la reacción y la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y se purificó en una columna (hexano al 10% en diclorometano) dando 1,2 g de producto (64% de rendimiento).

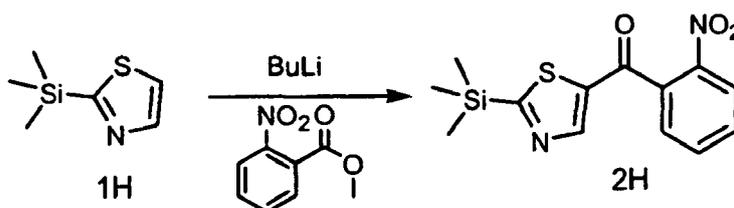
#### Etapa 4:

20 **Preparación de 3-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina y 3-(tetrahidro-pirano-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina**

A una disolución de 3-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol (100 mg, 0,2 mmol) en metanol se le añadió y Pd/C (10%, 20 mg). La mezcla de reacción se evacuó a vacío y se cargó gas hidrógeno. Después de repetirse tres veces la reacción se mantuvo bajo atmósfera de hidrógeno durante una noche a temperatura ambiente. CLEM mostró el material de partida se había consumido completamente y se obtuvieron tanto 3-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina como 3-(tetrahidro-pirano-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina. Los dos productos se separaron usando HPLC prep. dando ambos productos en un 60% y un 40% de rendimiento respectivamente.

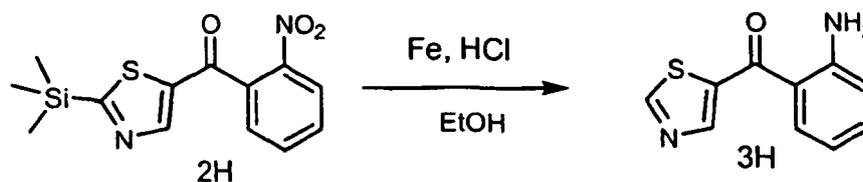
#### Preparación 16

30 **Etapa 1: Preparación de (2-nitrofenil)-(2-trimetilsilaniltiazol-5-il)metanona**



A una disolución de 2-trimetilsililtiazol (2,0 g, 12,7 mmol) en THF a -78 °C se le añadió BuLi (5,08 ml, 2,5 M, 12,7 mmol). La reacción se agitó a -78 C durante 0,5 h y se añadió 2-nitrobenzoato de metilo (2,69 ml, 19,1 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con disolución de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna dando **2H** (680 mg)

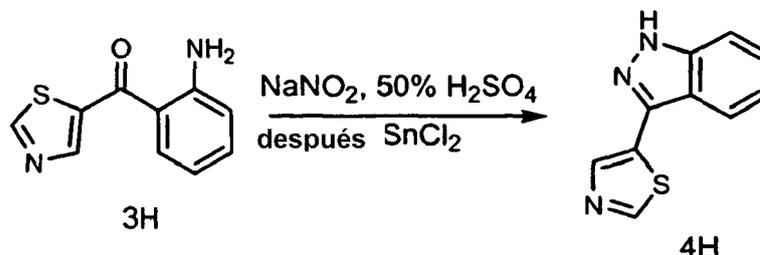
#### Etapa 2: Preparación de (2-aminofenil)-tiazol-5-il-metanona



40 A una disolución de **2H** (631 mg, 2,72 mmol) en etanol/H<sub>2</sub>O (12 ml/0,5 ml) se le añadió hierro (1,5 g, 27,2 mmol), después HCl concentrado (0,5 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h y se filtró. El filtrado se neutralizó

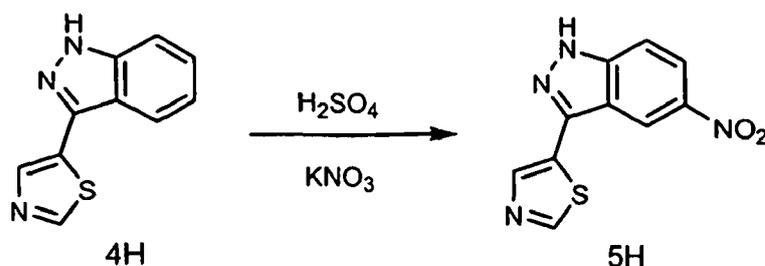
con NaOH 1,0 N (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna dando **3H** (280 mg)

### Etapa 3: Preparación de 3-Tiazol-5-il-1H-indazol



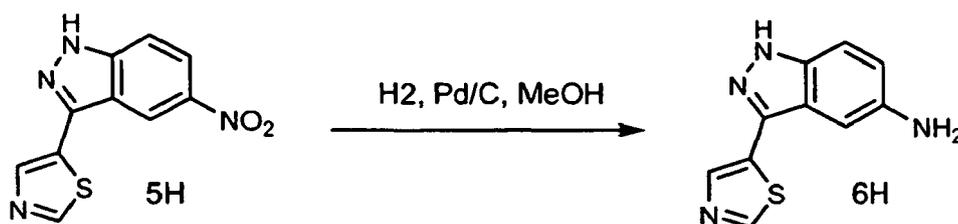
- 5 A una disolución de **3H** (241 mg, 0,103 mmol) en 3 ml de ácido sulfúrico al 50% a 0 °C se le añadió nitrito de sodio (97,4 mg, 0,125 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y temperatura ambiente durante 5 minutos y se enfrió hasta 0 °C. A esto se le añadió SnCl<sub>2</sub> (673 mg, 0,310 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 h. La suspensión se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con disolución 1 N de NaOH, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna dando **4H** (149 mg)

### 10 Etapa 4: Preparación de 5-nitro-3-tiazol-5-il-1H-indazol



- 15 A una disolución de **4H** (149 mg, 0,74 mmol) en 2 ml de ácido sulfúrico concentrado a 0 °C se le añadió nitrato de potasio (82,3 mg, 0,81 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y se vertió en agua enfriada con hielo. El sólido de color amarillo se recogió a través de filtración y se secó a vacío produciendo **5H** (98 mg)

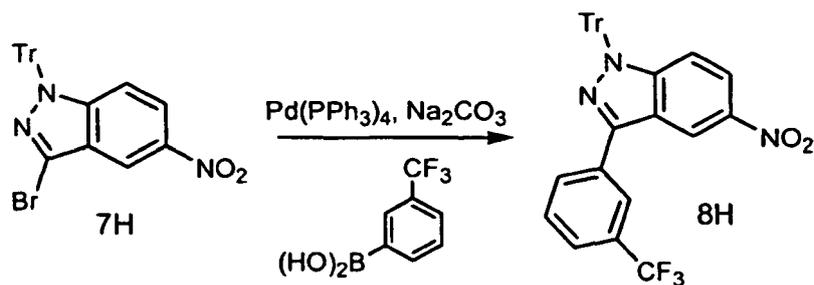
### Etapa 5: Preparación de 3-tiazol-5-il-1H-indazol-5-ilamina



- 20 Una suspensión de **5H** (98 mg, 0,39 mmol) y una cantidad catalítica de Pd sobre carbono (5%) en metanol se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante una noche y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró proporcionando **6H** (62 mg)

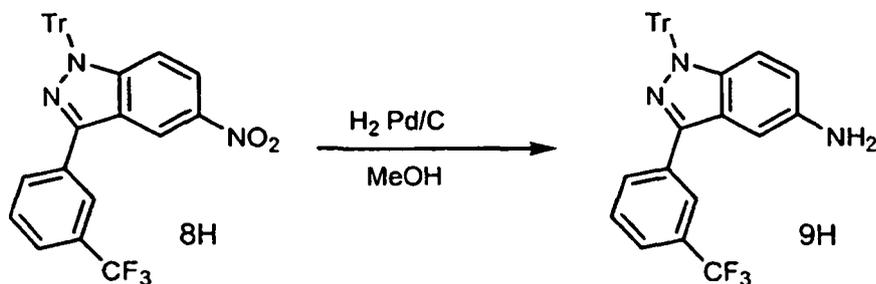
## Preparación 17

### Etapa 1: Preparación de 3-(3-trifluorometilfenil)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol



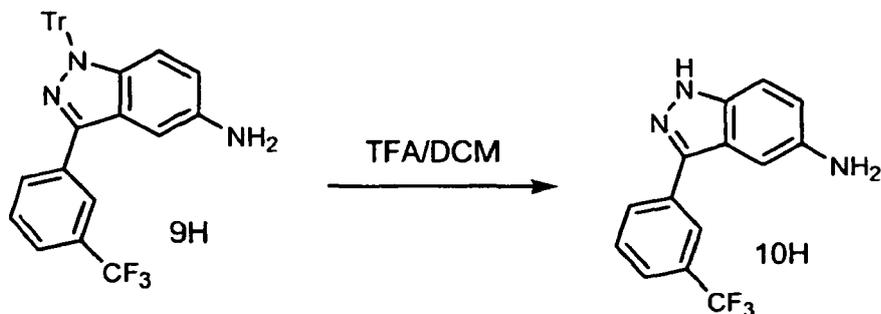
Una suspensión de **7H** (200 mg, 0,413 mmol), ácido 3-trifluorometilfenilborónico (94 mg, 0,498 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (48 mg, 0,041 mmol) y carbonato de sodio 2 M (0,45 ml) en 3 ml de dioxano/EtOH/H<sub>2</sub>O (7/3/2) se calentó a 150 °C durante 10 minutos usando microondas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna produciendo **8H** (189 mg)

#### **Etapa 2: Preparación de 3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-indazol-5-ilamina**



Una suspensión de **8H** (189 mg, 0,350 mmol) y una cantidad catalítica de Pd sobre carbono (5%) en metanol se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante una noche y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró proporcionando **9H** (139 mg)

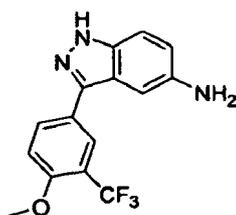
#### **Etapa 3: Preparación de 3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-indazol-5-ilamina**



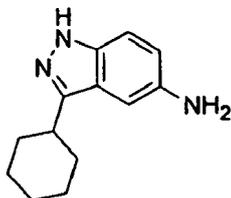
Una disolución de **9H** (139 mg, 0,268 mmol) en 2 ml de TFA/DCM (1/1) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna produciendo **10H** (61,7 mg)

#### **Preparación 18**

#### **Preparación de 3-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-indazol-5-ilamina**



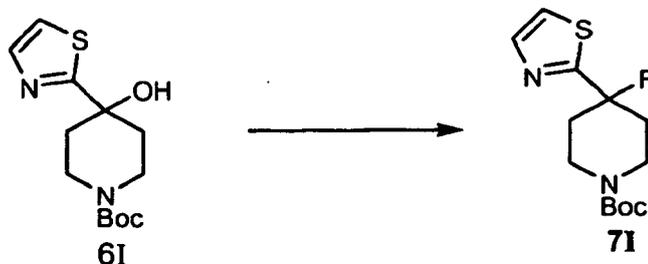
Se preparó 3-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-indazol-5-ilamina usando esencialmente el mismo esquema para preparar 10H. El ácido borónico para la primera etapa fue ácido 4-metoxi-3-trifluorometilfenilborónico.

**Preparación 19****Preparación de 3-ciclohexil-1H-indazol-5-ilamina**

5 Se preparó 3-ciclohexil-1H-indazol-5-ilamina usando esencialmente el mismo esquema para preparar **10H**. El ácido borónico para la primera etapa fue ácido 1-ciclohexen-borónico.

**Preparación 20****Preparación de 3-(2-fluoro-piridin-4-il)-1H-indazol-5-ilamina**

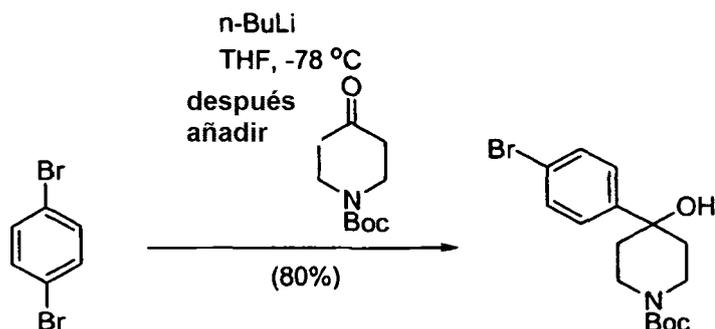
10 Se preparó 3-(2-fluoro-piridin-4-il)-1H-indazol-5-ilamina usando esencialmente el mismo esquema para preparar **10H**. El ácido borónico para la primera etapa fue éster de pinacol del ácido 3-fluoro-4-piridin-borónico.

**Preparación 21****Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-fluoro-4-tiazol-2-il-piperidin-1-carboxílico 7I**

15 Éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-4-tiazol-2-il-piperidin-1-carboxílico 6I (500 mg, 1,76 mmol) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Después se añadió DAST (0,46 ml, 3,52 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y después se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  sat., se secó la fase orgánica separada y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó con columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 12,5% en hexanos) para producir un sólido de color blanquecino (443 mg) como el compuesto del título.

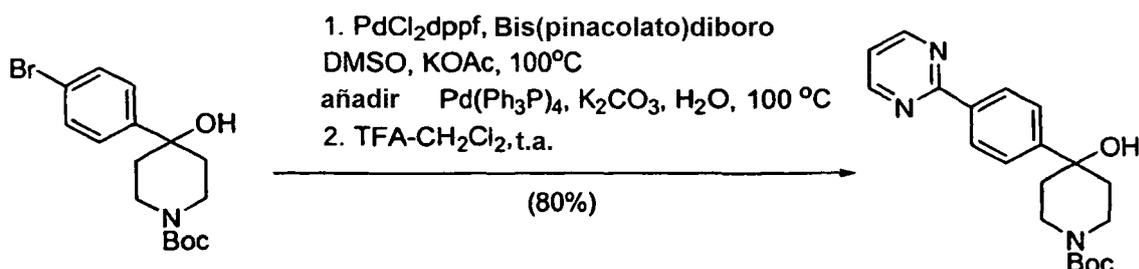
**Preparación 21A**

20 **Etapas 1:**



5 A una disolución de 1,4-dibromobenceno (1,0 g, 4,24 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno, se le añadió lentamente una disolución de n-butil-litio (1,7 ml, 4,24 mmol, 1,6 M en hexano). La mezcla se dejó calentar desde -78 °C hasta -20 °C en 1 h. Una disolución de piperidona (703 mg, 3,53 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió disolución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se dejó calentar hasta t.a. Se añadieron agua y acetato de etilo y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (X2). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. Los disolventes se retiraron a vacío y cromatografía en columna [acetato de etilo - hexano, 5:1 (v/v)] dio éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromofenil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxílico (1,0 g, 80%) en forma de un aceite incoloro.

#### Etapa 2:



15 Se pesaron éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromofenil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxílico (800 mg, 2,25 mmol), bis(pinacolato)diboro (856 mg, 3,37 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (184 mg, 0,23 mmol), acetato de potasio (660 mg, 6,74 mmol) en un tubo sellado. Se añadió metilsulfóxido (20 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 20 min antes de calentarse a 100 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta t.a. Se añadieron carbonato de potasio (1,55, 11,2 mmol), 2-bromopirimidina (429 mg, 2,70 mmol) y agua (10 ml). La mezcla se purgó de nuevo con nitrógeno durante 20 min. Se añadió tetraquitrifenilfosfina de paladio (260 mg, 0,23 mmol) y la mezcla final se agitó a 100 °C durante 2 h más. Después de enfriarse hasta t.a., se añadieron acetato de etilo y agua. La mezcla se filtró a través de una fase de Celite. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (X2). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (X1). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. Los disolventes se retiraron a vacío y la cromatografía en columna [acetato de etilo - hexano, 1:1 (v/v)] dio éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)-piperidina-1-carboxílico (639 mg, 80%) en forma de un aceite incoloro.

#### 25 Preparación 22

##### Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-metoxi-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)-piperidina-1-carboxílico 9I



30 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)-piperidina-1-carboxílico 8I (138 mg, 0,39 mmol) en DMF (2 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió MeI (0,1 ml) seguido de la adición de NaH (26 mg, suspensión al 60% en aceite mineral). Después de 30 min a 0 °C, la reacción se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl sat. y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó con placas de CCF prep. (revelado con acetato de etilo al 50%/hexanos) para producir

una película incolora (80 mg) como el compuesto del título.

### Preparación 23

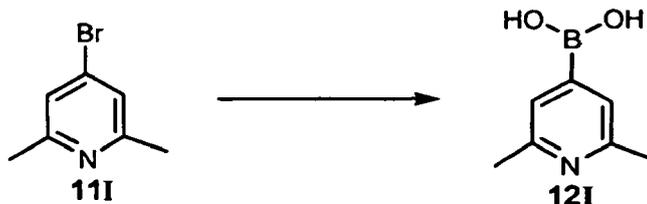
#### Preparación de 4-bromo-2,6-dimetil-piridina 11



- 5 Se combinaron 2,6-dimetil-piridin-4-ol 10I (6,16 g, 50 mmol),  $\text{PBr}_5$  (11,9 g, 27,65 mmol) y  $\text{POBr}_3$  (2,5 ml, 24,6 mmol) y se añadió  $\text{CHCl}_3$  (2,5 ml). La reacción se calentó a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  durante 5 h y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió KOH sólido hasta que el pH alcanzó 7-8 seguido de la extracción con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x75 ml). La fase de éter combinada se secó y se evaporó a vacío dando un aceite bruto transparente espeso (10,1 g) como el compuesto del título.

### 10 Preparación 24

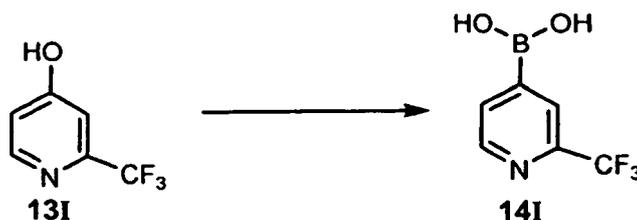
#### Preparación de ácido 2,6-dimetil-4-piridin-borónico 12



- 15 Se enfriaron 4-bromo-2,6-dimetil-piridina (910 mg, 4,9 mmol) y borato de triisopropilo (2,3 ml, 10 mmol) en THF (10 ml) en un baño a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Se añadió BuLi (2,7 M, 7 ml) gota a gota. Después de 3 h, el baño se retiró. La reacción se acidificó con HCl 1 N hasta pH =1. La fase acuosa separada se neutralizó con NaOH y posteriormente se extrajo con acetato de etilo. Se obtuvo un sólido de color blanco bruto (800 mg) como el compuesto del título.

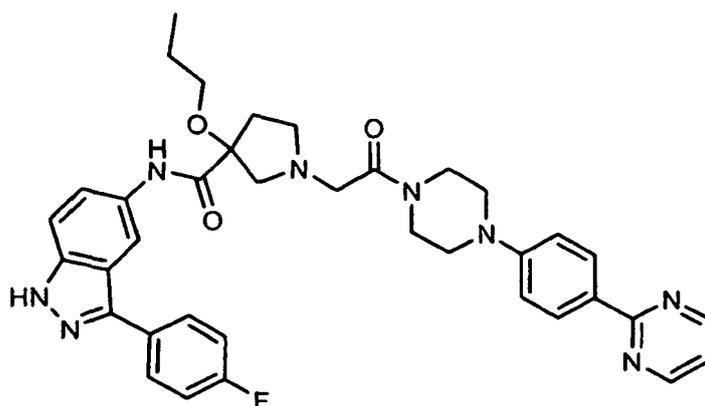
### Preparación 25

#### Preparación de ácido 2-trifluorometil-4-piridin-borónico 14

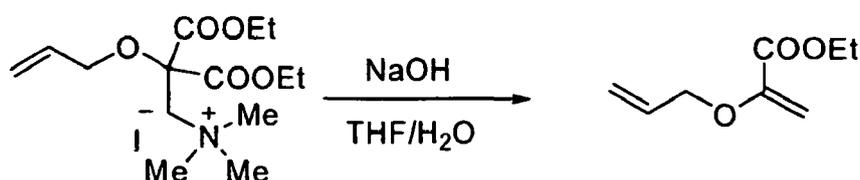


- 20 Se preparó el compuesto del título a partir de 2-trifluorometil-piridin-4-ol (13I) mediante un procedimiento esencialmente similar al descrito en Chem. Het. Cpds, 1997, pág. 995, cuya descripción se incorpora al presente documento como referencia al mismo.

### EJEMPLO 337

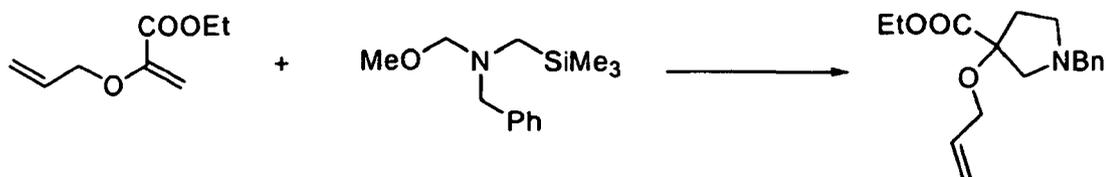


#### Etapa 1: Síntesis de éster etílico del ácido 2-aliloxi-acrílico



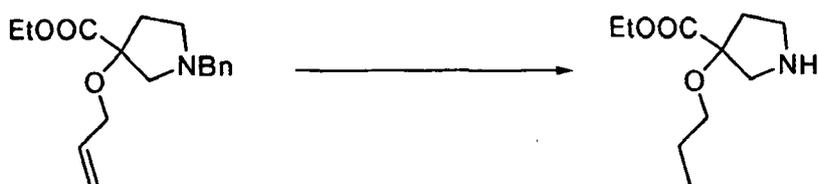
5 El yoduro de (2-aliloxi-2,2-bis-etoxicarbonil-etil)-trimetil-amonio se preparó de acuerdo con un procedimiento esencialmente similar al descrito en J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 1170-1186, cuya descripción se incorpora al presente documento como referencia al mismo. A 0 °C, se añadió una disolución de NaOH (1 N, 6 ml) en una disolución agitada de yoduro de (2-aliloxi-2,2-bis-etoxicarbonil-etil)-trimetil-amonio (2,1 g) en DMSO y agua (9:1, 35 ml) y la disolución resultante se dejó con agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter, se lavó con agua tres veces y salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el compuesto del título (431 mg).

#### Etapa 2: Síntesis de éster etílico del ácido 3-aliloxi-1-bencil-pirrolidin-3-carboxílico



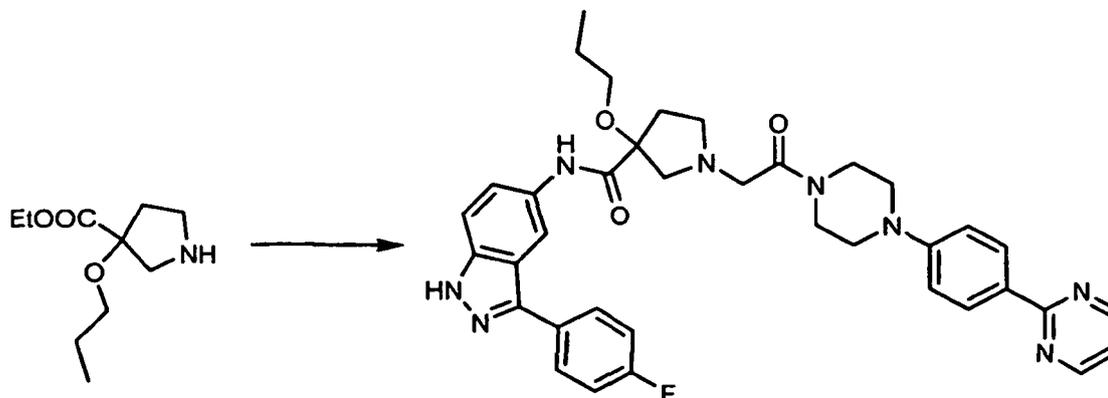
15 A una disolución agitada del éster etílico del ácido 2-aliloxi-acrílico (431 mg) y N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina (847 µl) en diclorometano (10 ml) se le añadió a 0 °C ácido trifluoroacético (21 µl). La disolución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una disolución de acetato de etilo en hexanos (25-100%) dando el compuesto del título (341 mg).

#### Etapa 3: Síntesis de éster etílico del ácido 3-propoxi-pirrolidin-3-carboxílico

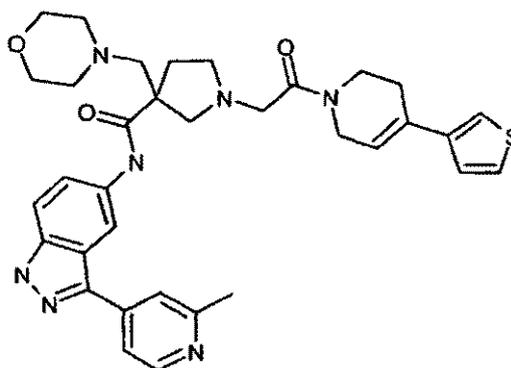


20 Una mezcla de éster etílico del ácido 3-aliloxi-1-bencil-pirrolidin-3-carboxílico (145 mg), formiato de amonio (126 mg), Pd al 10%/C (20 mg) y metanol (4 ml) se calentó a reflujo durante 40 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (84 mg).

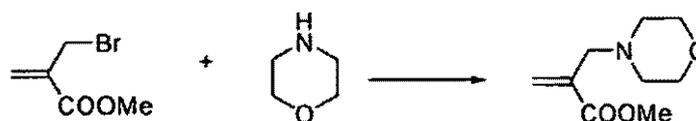
25 **Etapa 4: Síntesis de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-**

**piperazin-1-il]-etil]-3-propoxi-pirrolidin-3-carboxílico**

5 La síntesis de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-3-propoxi-pirrolidin-3-carboxílico a partir de éster etílico del ácido 3-propoxi-pirrolidin-3-carboxílico fue esencialmente similar al procedimiento descrito anteriormente para preparar compuestos con un resto de pirrolidina en la estructura del núcleo, por ejemplo, 1, 3, 60, 85, 98, 128, 183 y 184.

**Preparación 26****Intermedio para la síntesis de [3-(2-metil-ridin-4-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-morfolin-4-ilmetil-1-[2-oxo-2-(4-tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etil]-pirrolidin-3-carboxílico**

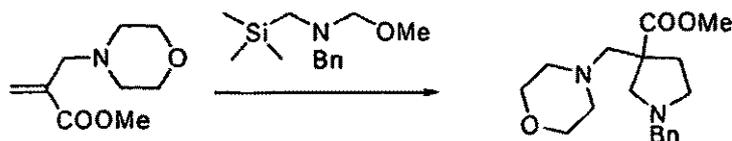
10

**Eta 1: Síntesis de éster metílico del ácido 2-morfolin-4-ilmetil-acrílico**

15

A una mezcla de 2-(bromometil)acrilato metilo (119  $\mu$ l, 1 mmol) y  $K_2CO_3$  (138 mg, 1 equiv.) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió morfolina (96  $\mu$ l, 1,1 mmoles). La mezcla se agitó durante una noche, se filtró y se concentró. El residuo se repartió entre éter y agua, y se aisló la fase orgánica, se lavó con salmuera y secó ( $MgSO_4$ ). El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna. El compuesto del título se eluyó con acetato de etilo en forma de un aceite transparente (110 mg, 59%).

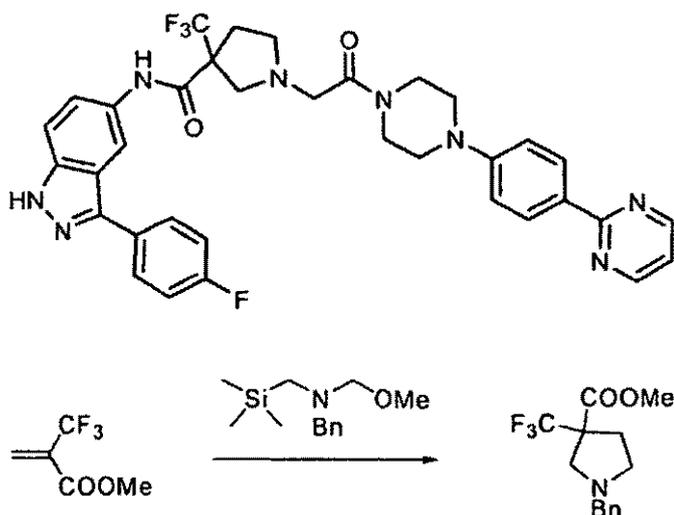
**Eta 2: Síntesis de 1-bencil-3-morfolin-4-ilmetil-pirrolidin-3-carboxílico éster metílico del ácido**



5 A una solución fría (0 °C) en agitación de éster metílico del ácido 2-morfolin-4-ilmetil-acrílico (110 mg, 0,594 mmoles) y *N*-(metoxilmetil)-*N*-(trimetilsililmetil)-bencilamina (182  $\mu$ l, 0,71 mmoles) en diclorometano (2 ml) se le añadió lentamente ácido trifluoroacético (9  $\mu$ l, 0,12 mmoles). La disolución resultante se dejó en agitación a ta durante una noche y se purificó directamente por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (86 mg, 45%).

### Preparación 27

**Intermedio para la síntesis de [3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-[2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-3-trifluorometil-pirrolidin-3-carboxílico**



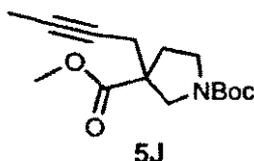
10 A una solución fría (0 °C) en agitación de éster metílico del ácido 2-trifluorometil-acrílico (308 mg, 2 mmol) y *N*-(metoxilmetil)-*N*-(trimetilsililmetil)bencilamina (529  $\mu$ l, 4,8 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió lentamente ácido trifluoroacético (31 ml). La disolución resultante se dejó en agitación a ta durante una noche y se purificó directamente por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo en hexano (1:4), proporcionando éster metílico del ácido 1-bencil-3-trifluorometil-pirrolidin-3-carboxílico en forma de un aceite (438 mg, 76%).

### Preparación 28

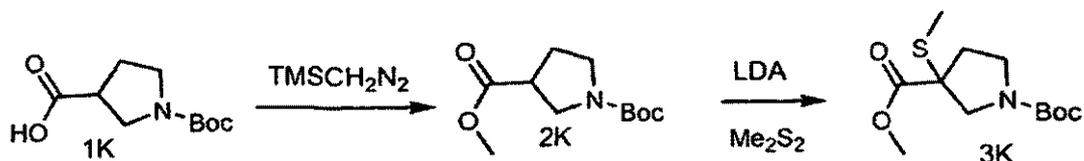
**Preparación de 1-terc-butil éster de 3-etil éster del ácido 3-difluorometil-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (2J)**



20 Se disolvió ácido 3-etil éster de 1-terc-butil éster del ácido 3-formil-pirrolidin-1,3-dicarboxílico 1J (270 mg, 1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) a t.a. seguido de la adición de DAST (1,0 ml). Después de 16 h, la mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con solución sat. de  $\text{NaHCO}_3$  seguido de la extracción de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando columna ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo del 20% al 33% en hexanos), produciendo 2J (280 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

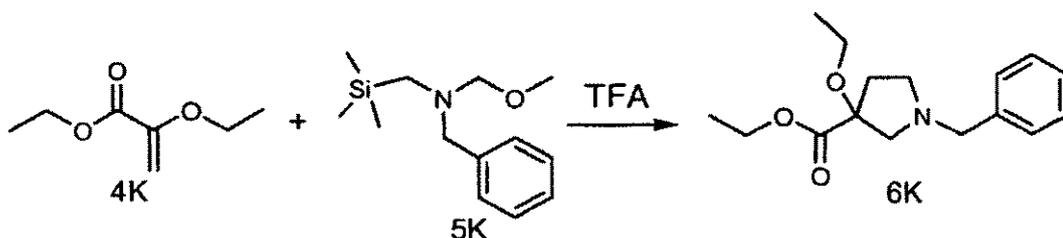
**Preparación 29****Preparación de 3-metil éster de 1-terc-butil éster del ácido 3-but-2-inil-pirrolidin-1,3-dicarboxílico**

5 Se preparó 3-metil éster de éster 1-terc-butílico del ácido 3-but-2-inil-pirrolidin-1,3-dicarboxílico **5J** esencialmente de manera similar a 3-metil éster de 1-terc-butil éster del ácido 3-prop-2-inil-pirrolidin-1,3-dicarboxílico, sustituyendo 3-bromo-propina con 1-bromo-but-2-ina

**Preparación 30****Preparación de 3-metil éster de 1-terc-butil éster del ácido 3-metilsulfanil-pirrolidin-1,3-dicarboxílico**

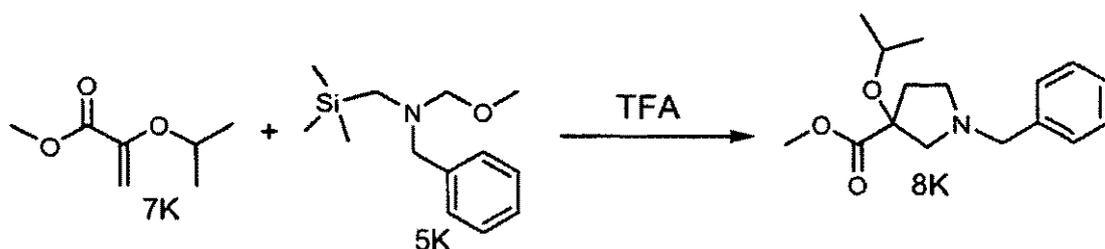
10 Se disolvió 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,3-dicarboxílico (4,3 g, 20 mmol) en 28 ml de tolueno y 3,5 ml de metanol. Se añadió gota a gota una solución 2 N de trimetilsilildiazometano en hexanos (13 ml, 26 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó, obteniendo 4,3 g de aceite **2K**.

15 Al aceite **2K** (0,5 g, 2,1 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadieron gota a gota 1,2 ml de solución 2 N de diisopropilamida de litio en hexanos, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C y se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 x 25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, dando 0,386 g del producto del título **3K**.

**Preparación 31****20 Preparación de éster etílico del ácido 1-bencil-3-etoxi-pirrolidin-3-carboxílico**

25 A una disolución agitada de 2-etoxiacrilato (3 g, 20 mmol) (preparada de acuerdo con un procedimiento en Helv. Chem. Acta.1989, 72, 213-223, la divulgación del mismo se incorpora en el presente documento por referencia al mismo) y *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)bencilamina (6,36 ml, 24 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió una disolución a 0 °C de ácido trifluoroacético (0,072 ml, 0,3 mmol) en diclorometano (2 ml). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una solución de acetato de etilo en hexano (1:2) para dar el compuesto del título **6K** (2,1 g, 37%).

**Preparación 32****30 Preparación de éster metílico del ácido 1-bencil-3-isopropoxi-pirrolidin-3-carboxílico**



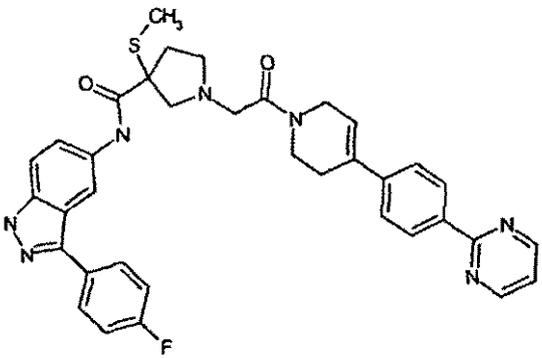
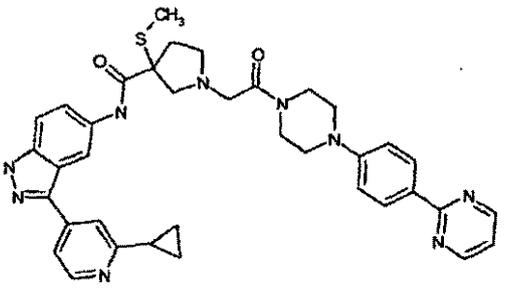
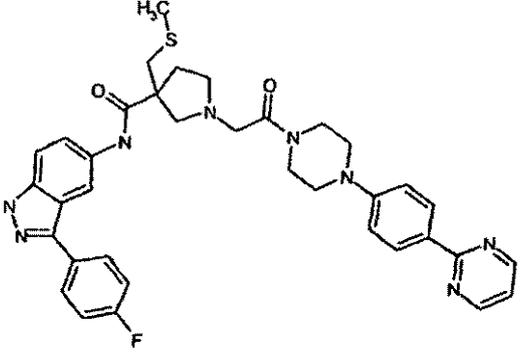
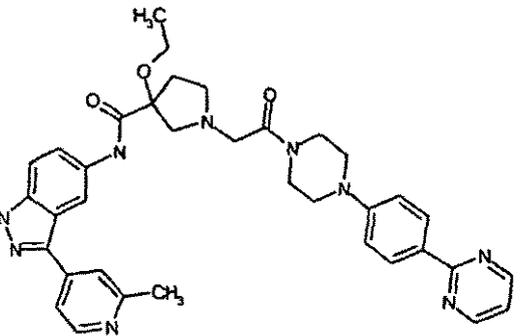
- 5 A una solución en agitación de 2-iso-propoximetilacrilato (2 g, 14 mmol) (preparada de acuerdo con un procedimiento en Syn. commun.1977, 7, 43-48, la divulgación del mismo se incorpora en el presente documento por referencia al mismo) y *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)benzilamina (4,26 ml, 17 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió una solución a 0 °C de ácido trifluoroacético (0,2 ml, 3 mmol) en diclorometano (2 ml). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una disolución de acetato de etilo en hexano (1:2) para dar el compuesto del título **8K** (1,06 g, 28%).

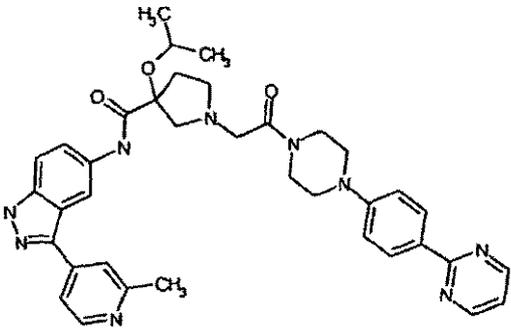
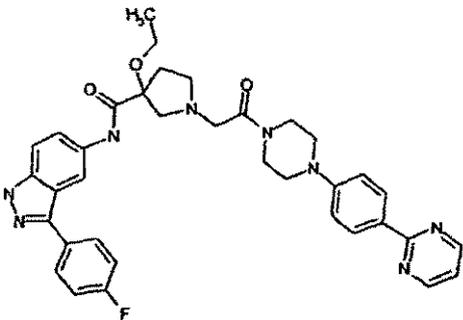
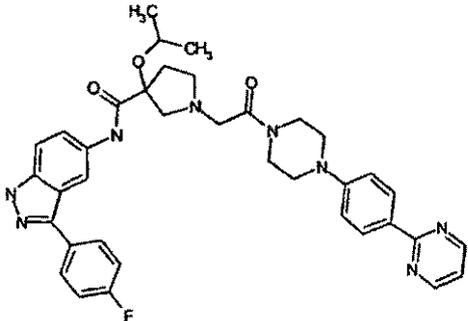
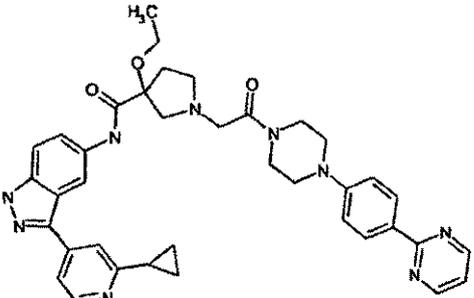
#### EJEMPLOS 338-347

- 10 Siguiendo procedimientos similares a los descritos en el presente documento, por ejemplo, Ejemplos 1, 3 a 60, 85, 98, 128, 183, 184, se prepararon los compuestos en la Tabla 17. "Ej." representa Ejemplo.

Tabla 17

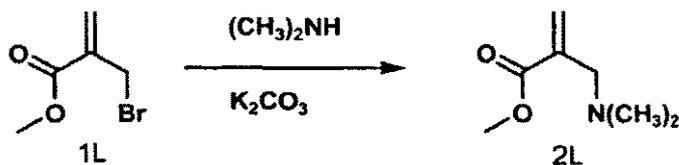
Ej.	Compuesto	Espec. Masas CLEM	
		MH	Tiempo de retención Minutos
338		651	2,89
339		671	2,30

Ej.	Compuesto	Espec. Masas CLEM	Tiempo de retención
		MH	Minutos
340		648	3,10
341		674	2,17
342		665	1,42
343		646	2,19

Ej.	Compuesto	Espec. Masas CLEM	Tiempo de retención
		MH	Minutos
344		676	2,31
345		649	3,01
346		663	3,21
347		672	3,32

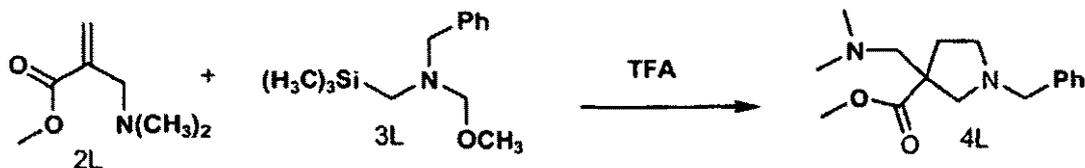
**EJEMPLOS 348-349**

**Eta**pa 1: Preparación de éster metílico del ácido 2-dimetilaminometil-acrílico



5 A una disolución agitada de éster metílico del ácido 2-bromometil-acrílico (1 g, 5,59 mmol) en CH<sub>3</sub>CN seco (20 ml) se le añadió una solución 2 M de dimetilamina en THF (3,07 ml, 6,14 mmol) seguido de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,93 g, 6,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se filtró y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se concentró. El producto en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

**Etapas 2: Preparación de éster metílico del ácido 1-bencil-3-dimetilaminometil-pirrolidin-3-carboxílico**



10 A una solución fría de éster metílico del ácido 2-dimetilaminometil-acrílico (0,266 g, 1,86 mmol) y *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)bencil-amina (1,43 ml, 5,59 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió a 0 °C ácido trifluoroacético (83 μl, 1,12 mmol). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado (60 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 minutos. Se diluyó con diclorometano (50 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una solución de acetato de etilo en hexanos (1:2) seguido de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (9/1/0,01) para dar el compuesto del título (400 mg, 78%).

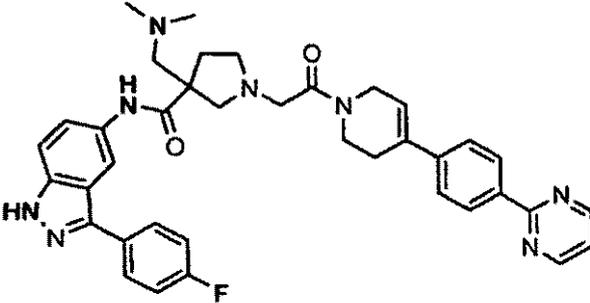
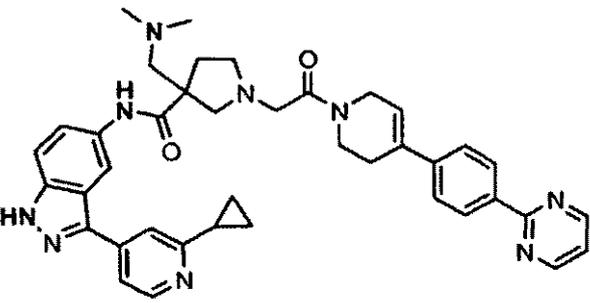
15 **Etapas 3: Preparación de éster metílico del ácido 3-dimetilaminometil-pirrolidin-3-carboxílico**



20 Una mezcla de éster metílico del ácido 1-bencil-3-dimetilaminometil-pirrolidin-3-carboxílico (400 mg), Pd al 10%/C (40 mg) y metanol (30 ml) se agitó en un agitador Parr de hidrógeno a 0,32 MPa (45 psi) durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró, dando el compuesto del título en forma de un aceite (260 mg, 96%).

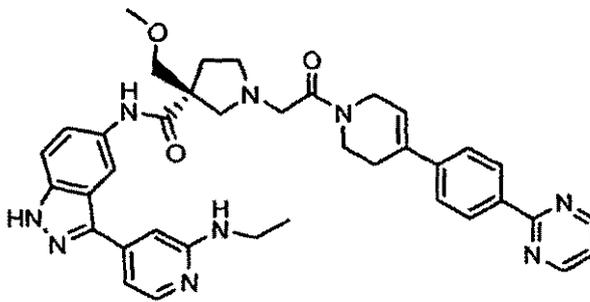
Usando 5L y siguiendo procedimientos esencialmente similares a los que se describen en el presente documento, por ejemplo, Ejemplos 1, 3 a 60, 85, 98, 128, 183, 184, se prepararon los compuestos en la Tabla 18. "Ej." representa Ejemplo.

Tabla 18

Ej.	Compuesto	Espec. masas CLEM MH	Tiempo de retención (minutos)
348		659	2,55
349		682	2,07

**EJEMPLOS 350-352**

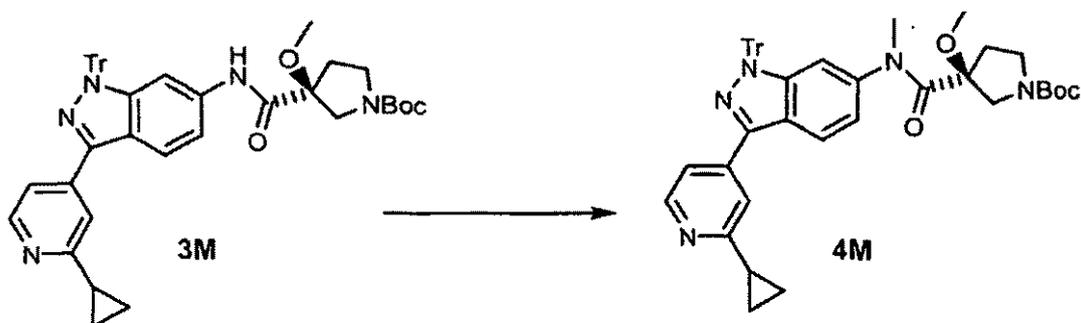
5 Siguiendo procedimientos similares a los descritos en el presente documento, por ejemplo, Ejemplos 1, 3 a 60, 85, 98, 128, 183, 184, se prepararon los compuestos en la Tabla 19. "Ej." representa Ejemplo.

Ej.	Compuesto	Espec. masas CLEM MH	Tiempo de retención (minutos)
350		672	2.38

351		658	2.43
352		658	2.28

**Preparación 33**

Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-[[3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-6-il]-metil-carbamoi]-3-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico (4M)

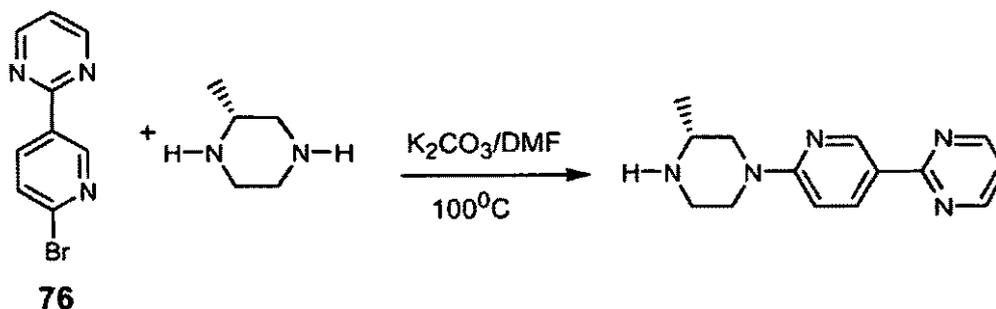


5 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-[[3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-6-il]-metil-carbamoi]-3-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico **3M** (216 mg, 0,3 mmol) en THF (10 ml) a t.a. A esta disolución se le añadió NaH (40 mg, suspensión al 60% en aceite mineral, 1 mmol). Después de agitar durante 10 min, se añadió CH<sub>3</sub>I (0,6 ml, 9,6 mmol). La reacción se trató después de 4 h, interrumpiéndose con una disolución sat. de NH<sub>4</sub>Cl. Después de la extracción con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a vacío, obteniendo **4M**. **4M** se usa como producto en bruto resultante.

10

**Preparación 34**

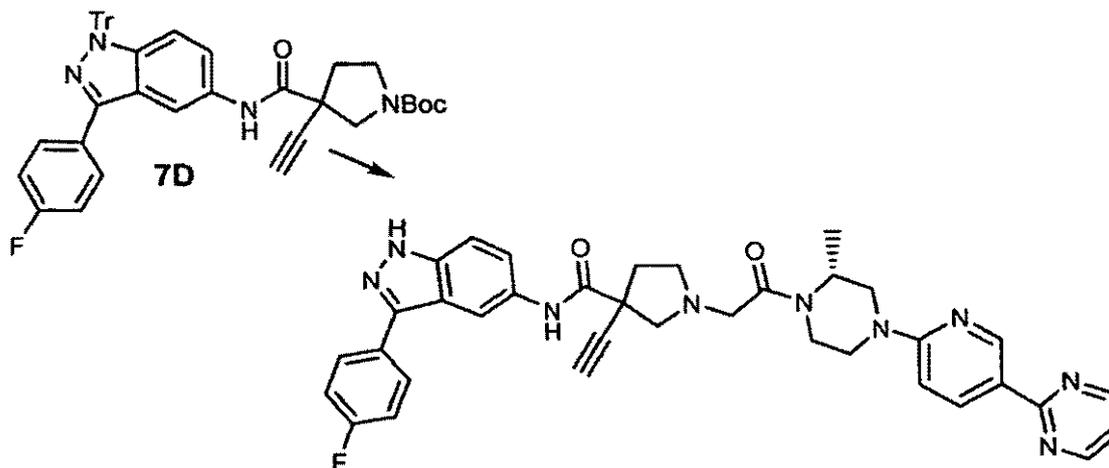
Preparación de 2-[6-(3-R-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidina



Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 98, Etapa 7, con la excepción de que se sustituyó una cantidad equivalente de 2-R-metil piperazina por piperazina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (ENEM MH, 256) con 95% de rendimiento.

### 5 **EJEMPLO 353**

**Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-etinil-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidín-3-carboxílico**



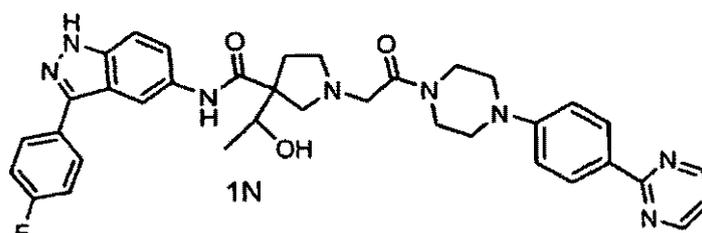
10 Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo 335, con la excepción de que se sustituyó una cantidad equivalente de 2-[6-(3- R-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidina por **23G**, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (60%) CLEM (MH, 644,4) Tiempo de retención = 2,52 minutos.

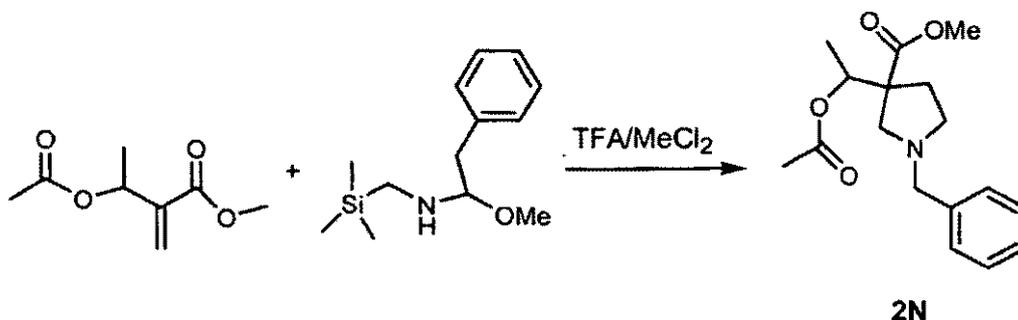
Este racemato se resolvió en dos isómeros sencillos usando una columna Chiralpak AD eluyendo con Hexanos:Isopropanol 70:30 que contenía Dietilamina al 0,2%.

15 Isómero A (CLEM) MH 644  
Isómero B (CLEM) MH 644

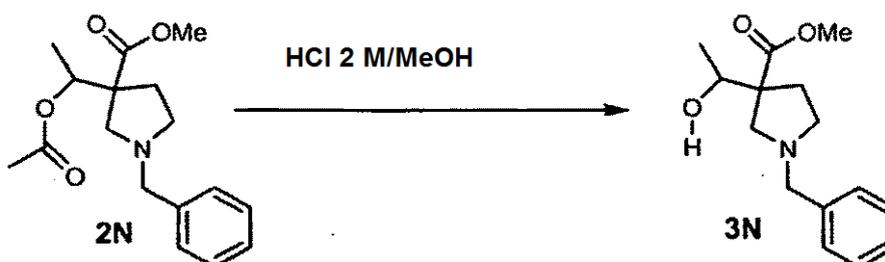
### **EJEMPLO 354**

**Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-(1-hidroxi-etil)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidín-3-carboxílico (1N) (Ejemplo 323 en la Tabla 16)**

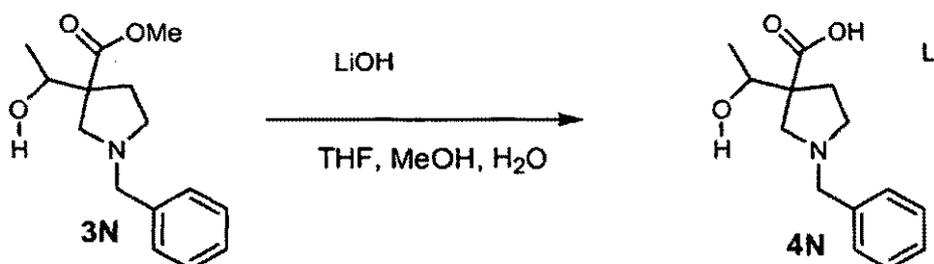


**Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido 3-(1-acetoxi-etil)-1-bencil-pirrolidin-3-carboxílico (2N)**

Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 g, 4,38 mmol) a una disolución de metil-3-acetoxi-2-metilenobutirato (5 g, 29,03 mmol) y N-metoximetil-N-trimetilsilil bencilamina (6,89 g, 29,03 mmol) en MeCl<sub>2</sub> (50 ml) a 0 °C y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con EtOAc (200 ml), H<sub>2</sub>O (50 ml) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc:hexanos 3:1 (v:v) para proporcionar el compuesto **2N** en forma de un aceite incoloro (7 g, 81,7%) CLEM (MH, 306) Tiempo de retención = 2,08 minutos.

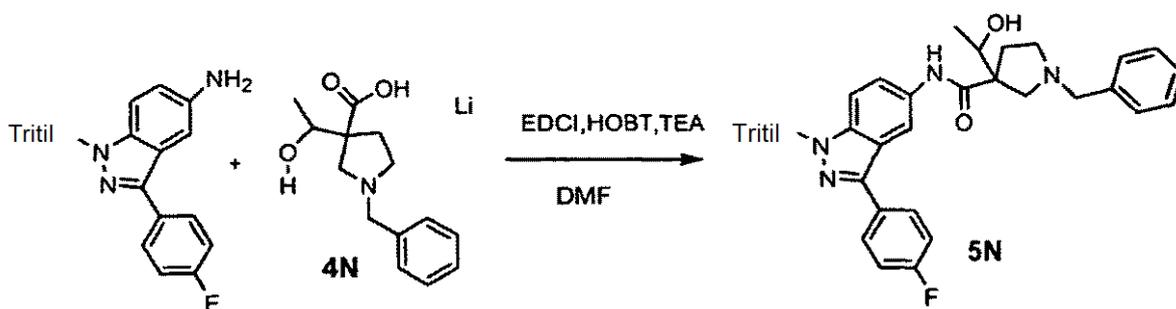
**Etapa 2: Preparación de éster metílico del ácido 1-bencil-3-(1-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-carboxílico (3N)**

Se añadió HCl 2 M (25 ml) a una disolución de éster metílico del ácido 3-(1-acetoxi-etil)-1-bencil-pirrolidin-3-carboxílico (**2N**) (5 g, 16,39 mmol) en MeOH (50 ml) a temperatura ambiente y después se sometió a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó proporcionando el producto (4,3 g, 100%) ENEM (MH, 264).

**Etapa 3: Preparación de ácido 1-bencil-3-(1-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-carboxílico, sal litio (4N)**

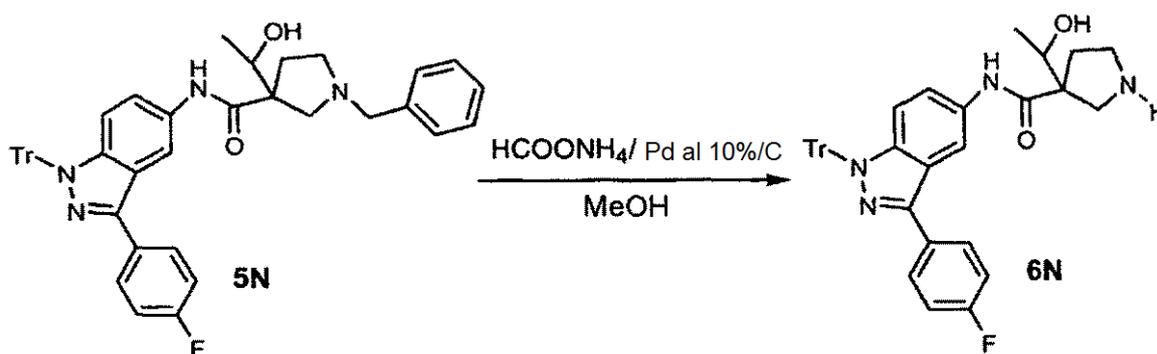
Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,95 g, 16,37 mmol) a una disolución de éster metílico del ácido 1-bencil-3-(1-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-carboxílico (**3N**) (4 g, 15,20 mmol) en MeOH/THF (1/1, 30 ml) a temperatura ambiente y después se sometió a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió y el disolvente se evaporó, proporcionando el producto (**4N**) en forma de un sólido (4 g, 100%) ENEM (MH, 250).

**Etapa 4: Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1-tritilindazol-5-il]-amida del ácido 1-bencil-3-(1-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-carboxílico (5N)**



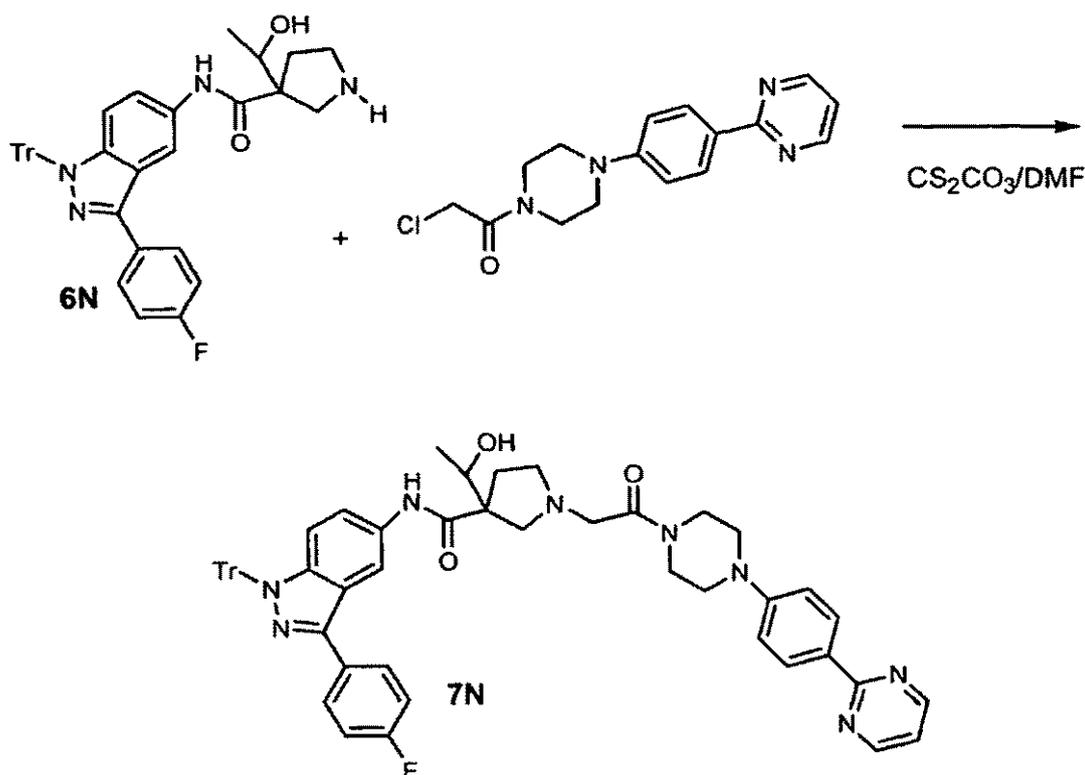
5 Se añadieron trietilamina (0,5 ml, 6,81 mmol), EDCI (200 mg, 1,047 mmol) HOBT·H<sub>2</sub>O (150 mg, 1,11 mmol) a una solución del indazol (200 mg, 0,426 mmol) y ácido 1-bencil-3-(1-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-carboxílico, sal litio (**4N**) (200 mg, 0,803 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente, después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:Hexanos 1:1 v:v, para proporcionar el producto **5N** (80 mg, 27%) ENEM (MH, 701).

**Etapa 5: Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1-tritil-indazol-5-il]-amida del ácido 3-(1-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-carboxílico (**6N**)**



10 Se añadió formiato de amonio (100 mg, 1,58 mmol) a una suspensión de [3-(4-fluoro-fenil)-1-tritil-indazol-5-il]-amida del ácido 1-bencil-3-(1-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-carboxílico (**5N**) (80 mg, 0,114 mmol) y Pd al 10%/C (5 mg) en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente y después se sometió a reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con MeOH (20 ml) y se filtró a través de una lecho corto de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en MeCl<sub>2</sub> (40 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó proporcionando **6N** en forma de un sólido  
15 (60 mg, 87%) ENEM (MH, 611).

**Etapa 6: Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1-tritil-indazol-5-il]-amida del ácido 3-(1-hidroxi-etil)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico (**7N**)**



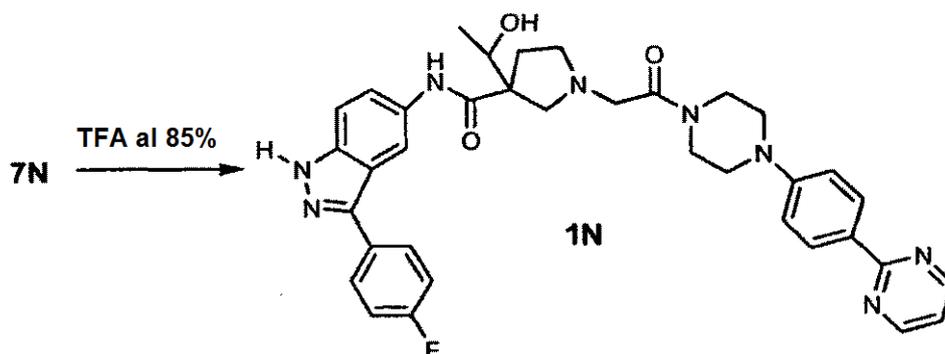
5

Se añadió carbonato de cesio (60 mg, 0,184 mmol) a una disolución de [3-(4-fluoro-fenil)-1-tritil-indazol-5-il]-amida del ácido 3-(1-Hidroxietil)-pirrolidin-3-carboxílico (**6N**) (60 mg, 0,098 mmol) y 2-cloro-1-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (50 mg, 0,158 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente y después se agitó durante una noche.

La mezcla de reacción se diluyó con éter (30 ml), los sólidos insolubles se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 7%/MeCl<sub>2</sub> para proporcionar **7N** en forma de un sólido de color blanco (65 mg, 75%) CLEM (MH, 891).Tiempo de retención = 4,42 minutos.

10

**Etapa 7: Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-(1-hidroxi-etil)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico (**1N**)**



15

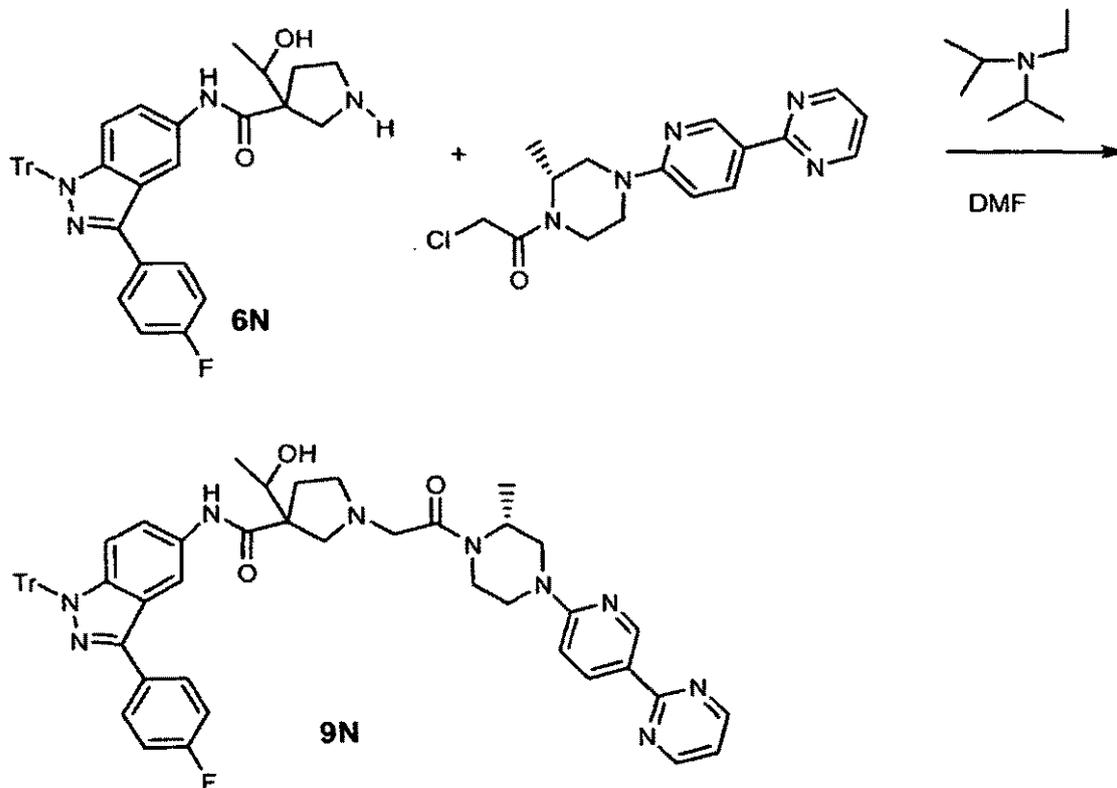
Se agitó [3-(4-fluoro-fenil)-1-tritil-indazol-5-il]-amida del ácido 3-(1-hidroxi-etil)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico (**7N**) (65 mg, 0,073 mmol) en TFA al 85% (2 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente. Se añadió EtOAc (50 ml), H<sub>2</sub>O (20 ml) y NaOH 2 M (3 ml). La fase orgánicas se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando un residuo que se purificó sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5%:EtOAc v/v para proporcionar dos racematos diastereoméricos.

Diastereómero A (20 mg, 42%) CLEM (MH, 649) Tiempo de retención = 2,70 minutos

Diastereómero B (18 mg, 38%) CLEM (MH,649) Tiempo de retención = 2,68 minutos.

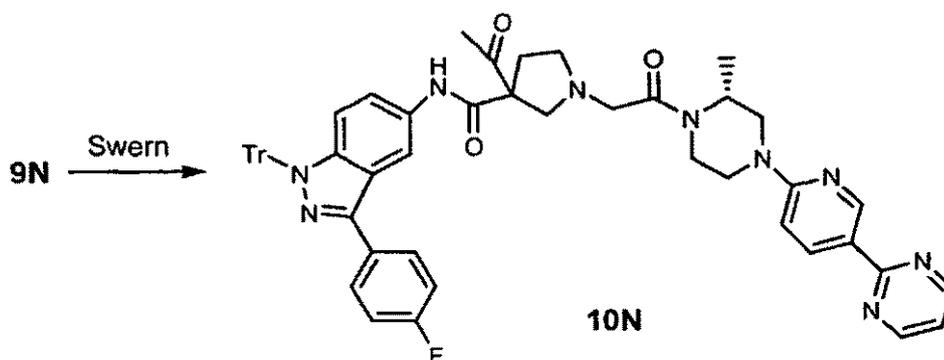
## EJEMPLO 355

**Etapla 1: Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1-tritil-indazol-5-il]-amida del ácido 3-(1-Hidroxi-etil)-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidin-3-carboxílico (9N)**



- 5 Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,72 mmol) a una mezcla de [3-(4-fluoro-fenil)-1-tritil-indazol-5-il]-amida del ácido 3-(1-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-carboxílico (6N) (600 mg, 0,98 mmol) y 2-cloro-1-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-etanona (360 mg, 1,15 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con MeCl<sub>2</sub> (100 ml) y H<sub>2</sub>O (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con una disolución saturada de NaCl (20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando 9N
- 10 en forma de un sólido (750 mg, 84%) ENEM (MH, 906).

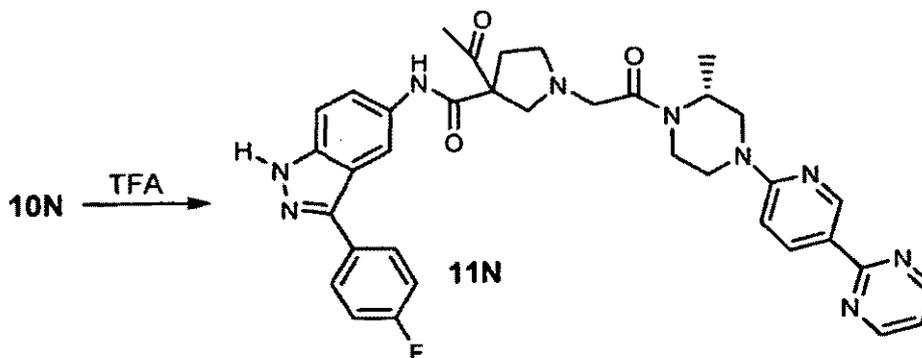
**Etapla 2: Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1-tritil-indazol-5-il]-amida del ácido 3-acetil-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidin-3-carboxílico (10N)**



- 15 Se añadió DMSO (200 mg, 2,56 mmol) a una disolución de cloruro de oxalilo (180 mg, 1,40 mmol) en MeCl<sub>2</sub> (10 ml) a -78 °C, entonces se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se añadió [3-(4-fluoro-fenil)-1-tritil-indazol-5-il]-amida del ácido 3-(1-hidroxi-etil)-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidin-3-carboxílico (9N) en

MeCl<sub>2</sub> (5 ml) a -78 °C y después se agitó a -78 °C durante 2 horas. Se añadió trietilamina (200 mg, 1,96 mmol), la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante una noche. Se añadió agua (50 ml) y MeCl<sub>2</sub> (150 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando **10N** en forma de un sólido (600 mg, 66%) ENEM (MH, 904)

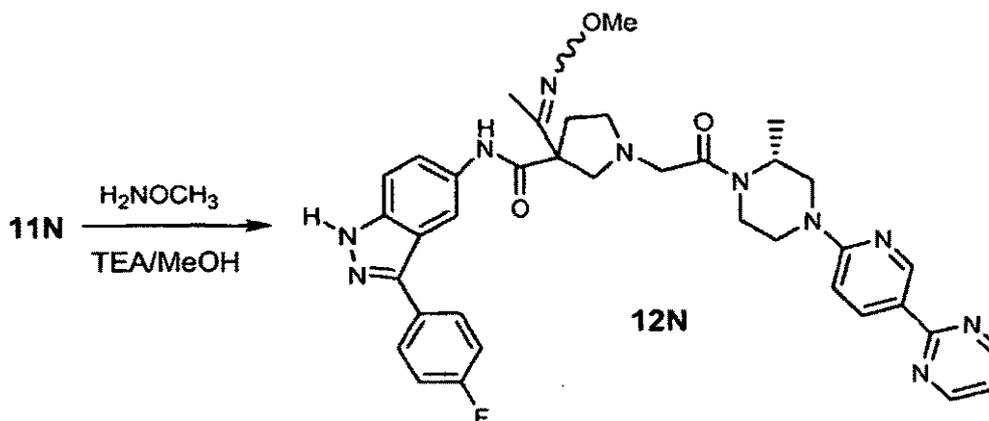
5 **Etapa 3: Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-acetil-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidín-3-carboxílico (**11N**)**



Una solución de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-acetil-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidín-3-carboxílico (**10N**) (600 mg, 0,664 mmol) se agitó en ácido trifluoroacético (20 ml) a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y se añadieron agua (100 ml) y NaOH 1 N (10 ml). La mezcla se extrajo con MeCl<sub>2</sub> (2 x 150 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando un residuo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10%/MeCl<sub>2</sub> v/v que contenía NH<sub>4</sub>OH al 2%, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco. (350 mg, 79%) CLEM (MH 662,4). Tiempo de retención (minutos) 2,21

15 **EJEMPLO 356**

**Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-(1-metoxiimino-etil)-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-pirrolidín-3-carboxílico (**12N**)**

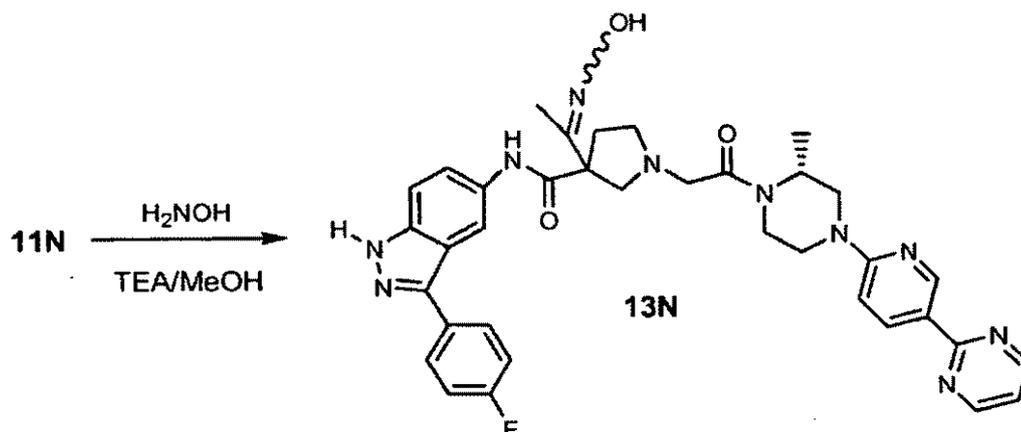


Se añadieron clorhidrato de metoxilamina (100 mg, 1,197 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,43 mmol) a una disolución de [3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-acetil-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidín-3-carboxílico (**11N**) (100 mg, 0,15 mmol) en MeOH (5 ml), después se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con MeCl<sub>2</sub>, se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando un sólido que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 7%v/v/MeCl<sub>2</sub> que contenía NH<sub>4</sub>OH 2%, para proporcionar 2 isómeros:

25 (6 mg, 6%) CLEM de isómero (Z) (MH, 691,4) Tiempo de retención = 2,45 minutos.  
(60 mg, 63%) CLEM de isómero (E) (MH, 691,4) Tiempo de retención = 2,62 minutos.

**EJEMPLO 357**

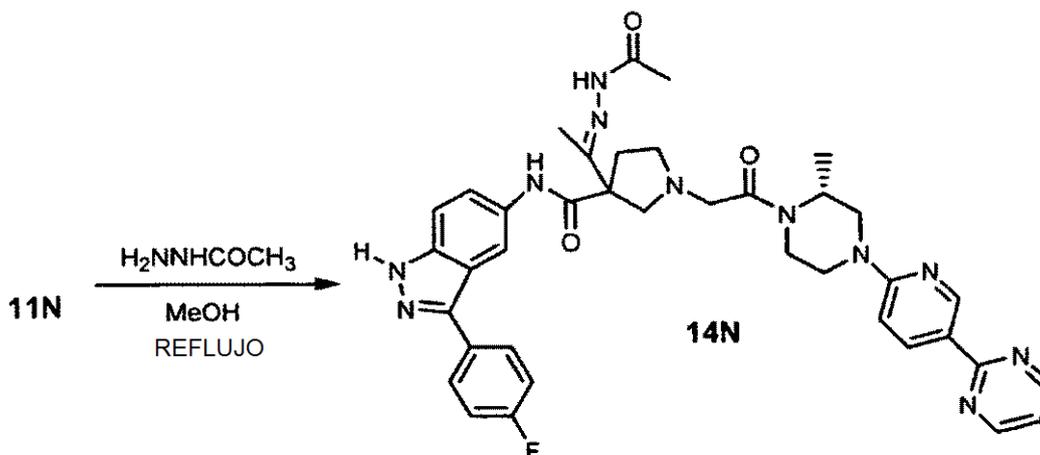
**Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-(1-hidroxiimino-etil)-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-pirrolidín-3-carboxílico (**13N**)**



5 Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 356, excepto por la sustitución de una cantidad equivalente de de clorhidrato de hidroxilamina por clorhidrato de metoxilamina, se obtuvo el compuesto del título **13N** en forma de un único isómero (E) con un rendimiento del 70%. (Isómero E) CLEM (MH 677) Tiempo de retención = 2,44 minutos.

#### EJEMPLO 358

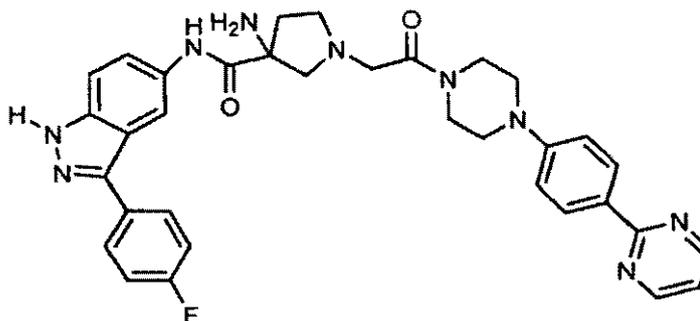
Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-[1-(acetil-hidrazono)-etil]-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidin-3-carboxílico (**14N**)



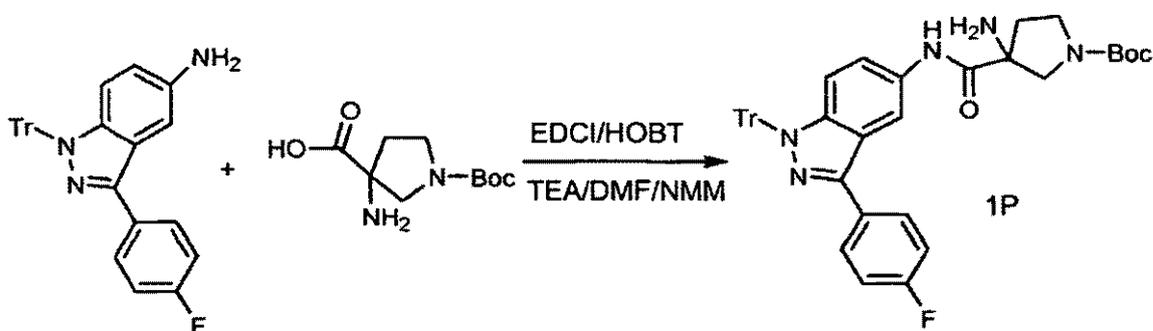
10 Se añadió acetil hidrazida (50 mg, 0,674 mmol) a una disolución de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-acetil-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidin-3-carboxílico (**11N**) (50 mg, 0,075 mmol) en  $\text{MeOH}$  (5 ml) a temperatura ambiente entonces y después se sometió a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se extrajo con  $\text{MeCl}_2$  (100 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (40 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con  $\text{MeOH}$  al 5%v/v/ $\text{MeCl}_2$  que contenía  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 2% para proporcionar el compuesto del título **14N** en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 92%) CLEM (MH 718,4) Tiempo de retención = 2,13 minutos.

#### EJEMPLO 359

20 Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-amino-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico

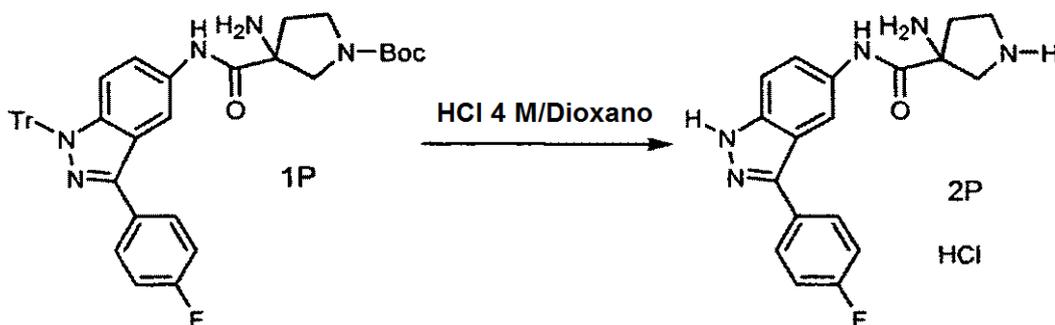


**Etapa 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-amino-3-[3-(4-fluoro-fenil)-1-tritil-indazol-5-ilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico (1)**



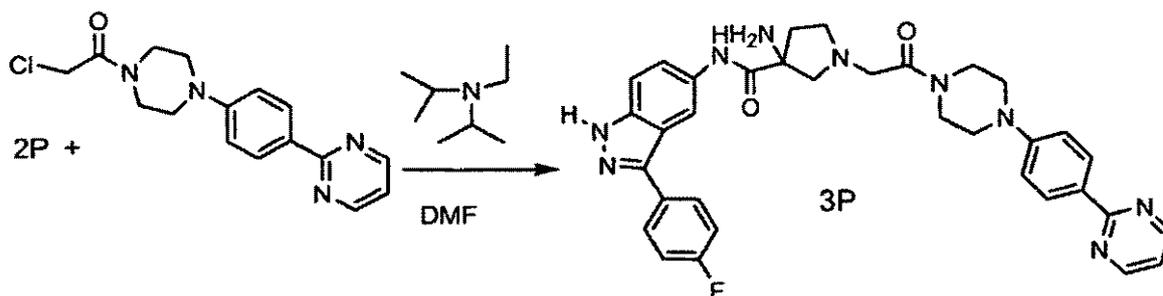
- 5 Se añadió 1-terc-butil éster del ácido 3-amino-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (86 mg, 0,373 mmol) a una disolución de 3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-ilamina (178 mg, 0,379 mmol); EDCI-HCl (150 mg, 0,785 mmol) y HOBT (100 mg, 0,740 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente. Se añadió NMM (0,1 ml) y la solución se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con MeCl<sub>2</sub> (50 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (25 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando un residuo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 3% v/v/MeCl<sub>2</sub>, para proporcionar el compuesto del título **1P** (185 mg, 71%) ENEM (MH 682).

**Etapa 2: Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-amino-pirrolidin-3-carboxílico, clorhidrato (2P)**



- 15 Se añadió HCl 4 M/dioxano (2 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido 3-amino-3-[3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-ilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico (**1P**) (60 mg, 0,088 mmol) en MeCl<sub>2</sub> (1 ml) a temperatura ambiente y después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. Se añadió hexanos (20 ml) y el sobrenadante se decantó. El residuo se secó, proporcionando el compuesto del título **2P** en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 69%). ENEM (MH 340).

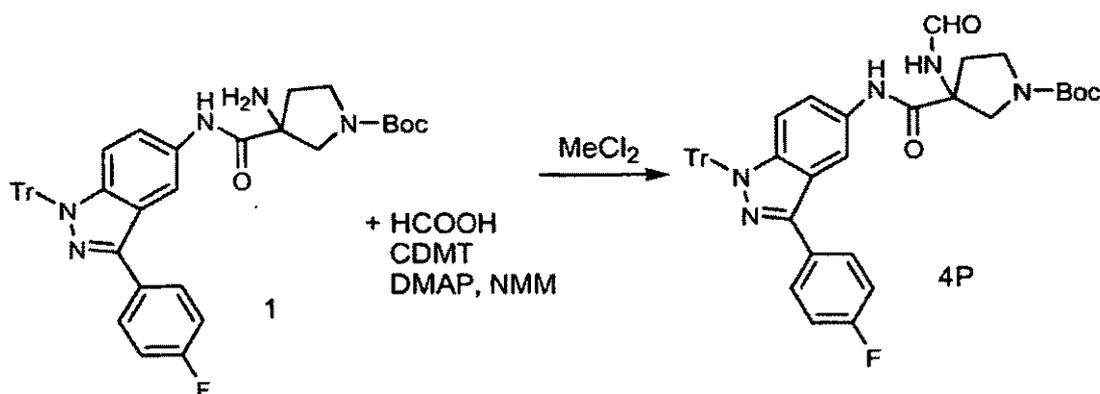
20 **Etapa 3: Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-amino-1-(2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil)-pirrolidin-3-carboxílico (3P)**



- 5 Se añadió N,N-diisopropiletilamina (50 mg, 0,387 mmol) a una disolución de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-amino-pirrolidin-3-carboxílico, clorhidrato (**2P**) (15 mg, 0,036 mmol) en DMF (1 ml) y la solución se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con MeCl<sub>2</sub> (50 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando un residuo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5% v/v/MeCl<sub>2</sub> que contenía NH<sub>4</sub>OH al 2% para proporcionar el compuesto del título **3P** en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 45%) CLEM (MH 620,3) Tiempo de retención = 2,78 minutos

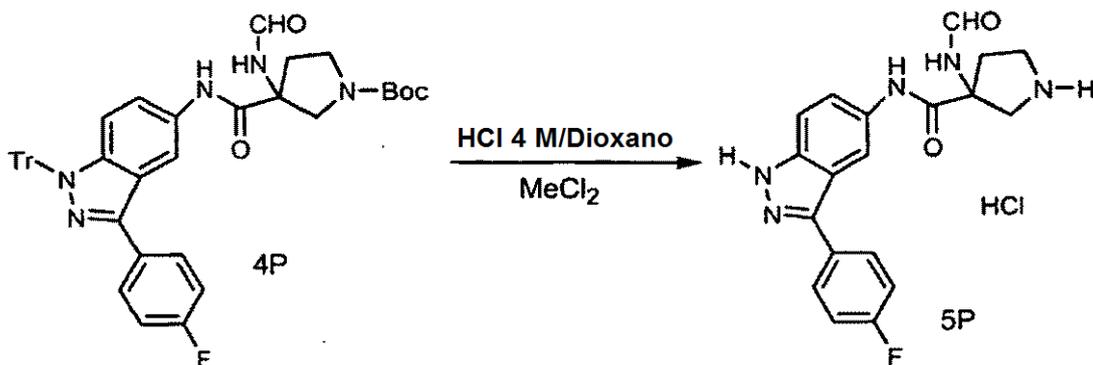
#### EJEMPLO 360

- 10 **Etapa 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-[3-(4-fluoro-fenil)-1-tritil-indazol-5-ilcarbamoyl]-3-formilamino-pirrolidin-1-carboxílico (4P)**



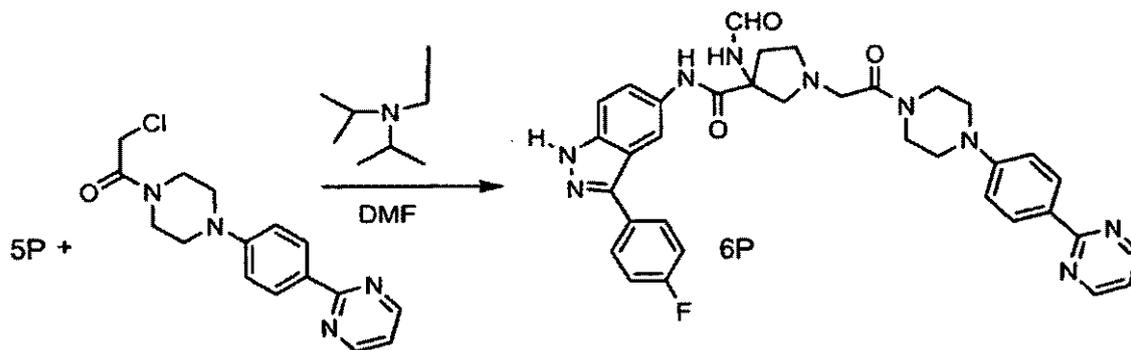
- 15 Se añadió ácido fórmico (17 mg, 0,36 mmol) a una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-amino-3-[3-(4-fluoro-fenil)-1-tritil-indazol-5-ilcarbamoyl]-pirrolidin-1-carboxílico (**1P**) (250 mg, 0,367 mmol); 2-Cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (77 mg, 0,44 mmol); DMAP (10 mg) y NMM (50 mg, 0,49 mmol) en MeCl<sub>2</sub> (3 ml) a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 3% v/v/MeCl<sub>2</sub> para proporcionar **4P** en forma de un sólido de color blanco (210 mg, 80%) ENEM (MH 710).

**Etapa 2: Preparación de [3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-formilamino-pirrolidin-3-carboxílico (5P)**



- 5 Se añadió HCl 4 M (2 ml) a una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-[3-(4-fluoro-fenil)-1-tritil-indazol-5-ilcarbamoyl]-3-formilaminopirrolidin-1-carboxílico (**4P**) 0,141 (mmol) en MeCl<sub>2</sub> (2 ml) a temperatura ambiente y después se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó, se añadió hexanos al residuo y se decantó el sobrenadante. El sólido residual se secó, proporcionando **5P** en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 100%) CLEM (MH, 368,2) Tiempo de retención = 1,91 minutos.

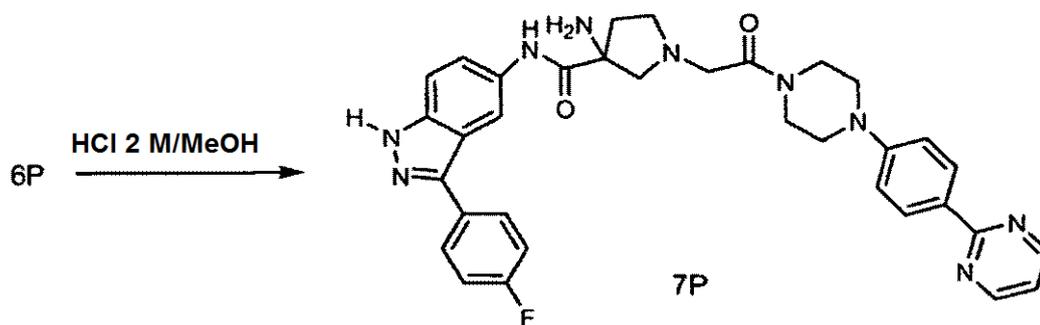
**Etapas 3: Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-formilamino-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico (**6P**)**



- 10 Se añadió N,N-diisopropiletilamina (50 mg, 0,387 mmol) a una disolución de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-formilamino-pirrolidin-3-carboxílico (**5P**) (60 mg, 0,0148 mmol) en DMF (2 ml) y la solución se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con MeCl<sub>2</sub> (50 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando un residuo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH 5% v/v/MeCl<sub>2</sub> que contenía NH<sub>4</sub>OH al 2% para
- 15 proporcionar el compuesto del título **6P** en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 63%) CLEM (MH 648,4) Tiempo de retención = 2,81 minutos.

### **EJEMPLO 361**

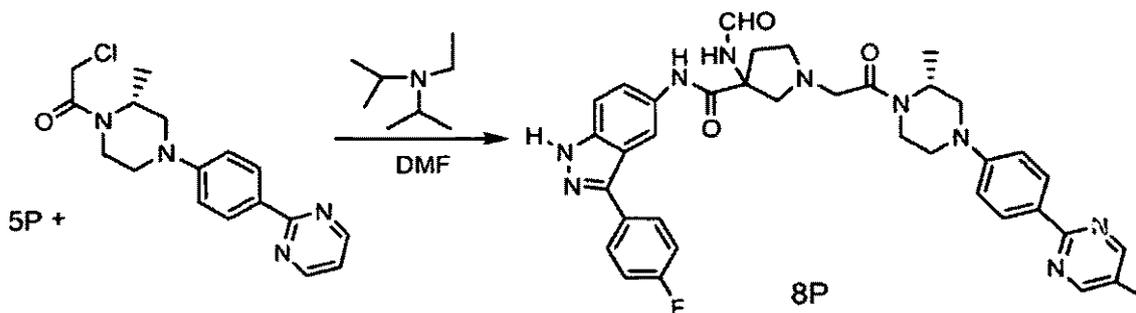
**Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-amino-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico (**7P**)**



Se añadió HCl 2 M (2 ml) a una solución de ácido [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-formilamino-1-(2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil)-pirrolidin-3-carboxílico (**6P**) (10 mg, 0,015 mmol) en MeOH (2 ml) a temperatura ambiente y después se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), se basificó con NaOH 1 N (3 ml) y se extrajo con MeCl<sub>2</sub> (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se evaporó, proporcionando **7P** en forma de un sólido de color blanco (7 mg, 73%) CLEM (MH 620,3) Tiempo de retención = 2,78 minutos.

#### EJEMPLO 362

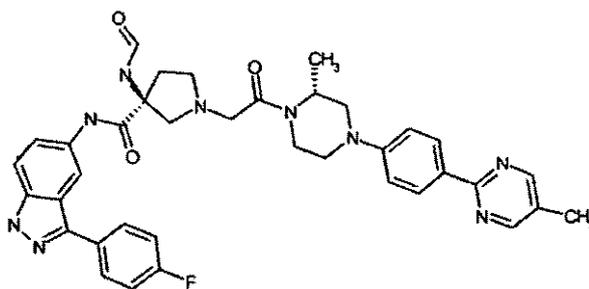
Preparación de [3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-formilamino-1-(2-{2-metil-4-[4-(5-metil-pirimidin-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-2-oxoetil)-pirrolidin-3-carboxílico (**8P**)



Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 360, excepto por la sustitución de 2-cloro-1-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etanona por una cantidad equivalente de 2-cloro-1-[2-metil-4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etanona, se obtuvo el compuesto del título **8P**. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5% v/v/MeCl<sub>2</sub> que contenía NH<sub>4</sub>OH al 2%, produjo **8P** en forma de un sólido de color blanco (55 mg, 55%). CLEM (MH 676,4) Tiempo de retención = 2,96 minutos. El producto es una mezcla de 2 Isómeros.

El Compuesto **8P** se separó en isómeros individuales mediante una columna analítica de HPLC quiral (Columna AD) (Chiralpak AD 4,6 x 250). IPA al 40%/Hexanos que contenía DEA al 0,2%:

Pico A (isómero A) eluido a 24,501 minutos. CLEM (MH 676,4). Tiempo de retención (minutos) 2,96

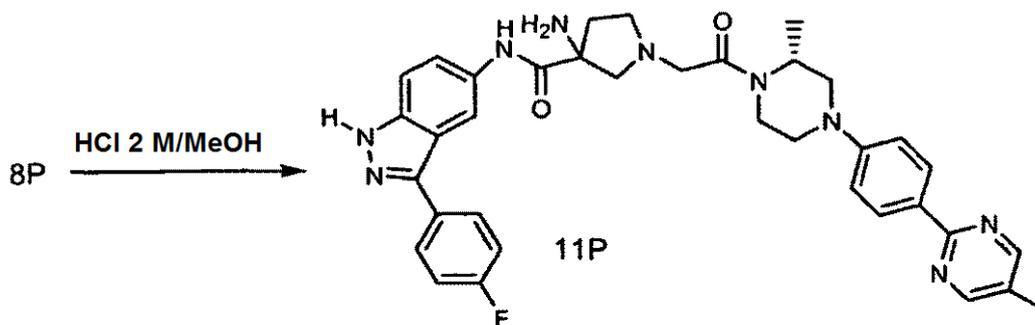


Isómero A (**9P**)

Pico B (isómero B) eluido a 33,036 minutos CLEM (MH 676,4) (10P)

### EJEMPLO 363

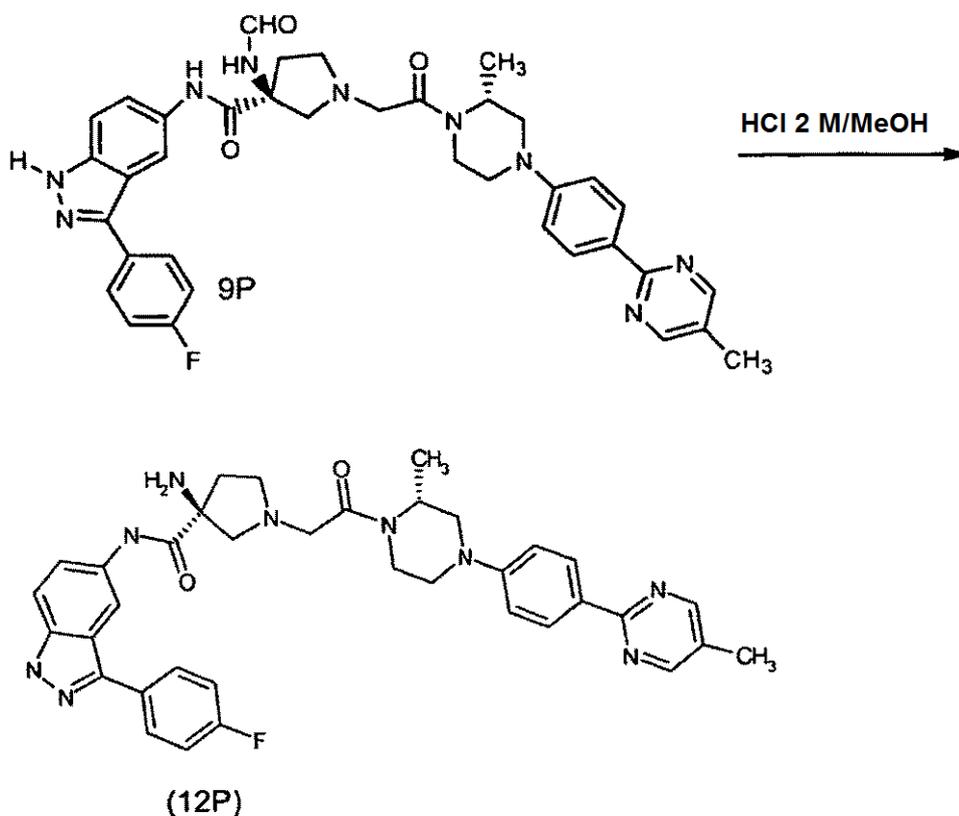
Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-amino-1-(2-{2-metil-4-[4-(5-metil-pirimidin-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-pirrolidín-3-carboxílico (11P)



5

Si siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo 361, excepto por la sustitución de compuesto 6P por una cantidad equivalente de 8P, se obtuvo el compuesto del título 11P en forma de una mezcla de 2 isómeros. CLEM (MH 648) Tiempo de retención = 2,90 minutos.

### EJEMPLO 364

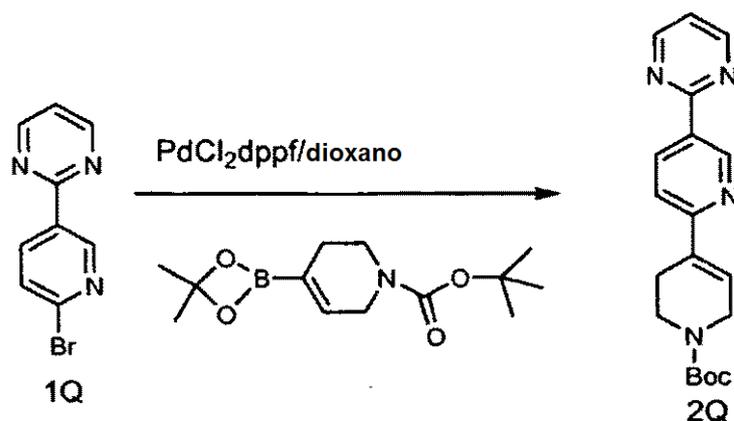


10

Si siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo 361, excepto por la sustitución del compuesto 6P por una cantidad equivalente del compuesto 9P (isómero A, Ejemplo 372), se obtuvo el compuesto del título 12P en forma de un sólo isómero. CLEM (MH 648,4) Tiempo de retención = 2,90 minutos.

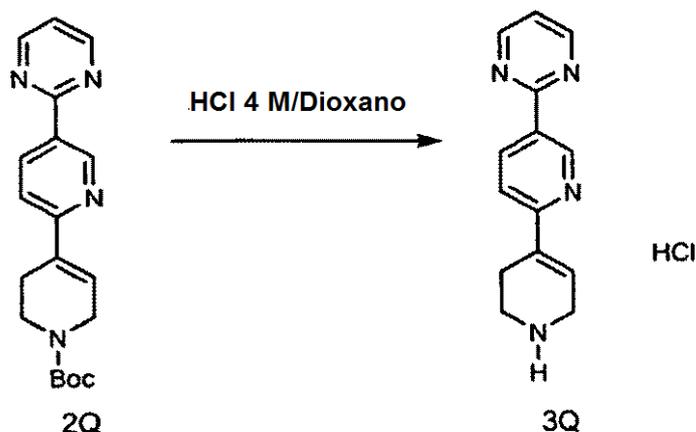
### Preparación 35

15 Etapa 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido 5-pirimidin-2-il-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (2Q)



5 Una mezcla de 2-(6-bromo-piridin-3-il)-pirimidina (**1Q**) (200 mg, 0,85 mmol), ácido N-terc-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico, éster de pinacol (290 mg, 0,93 mmol); carbonato de cesio (500 mg, 1,538 mmol); PdCl<sub>2</sub>dppf (30 mg) en dioxano/H<sub>2</sub>O (10 ml, 4/1 v/v) se sometió a reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió y después se evaporó el disolvente. Se extrajo con EtOAc (200 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando un sólido que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetona al 30% v/v/hexanos para proporcionar **2Q** en forma de un sólido de color blanco (110 mg, 38%) ENEM (MH,339).

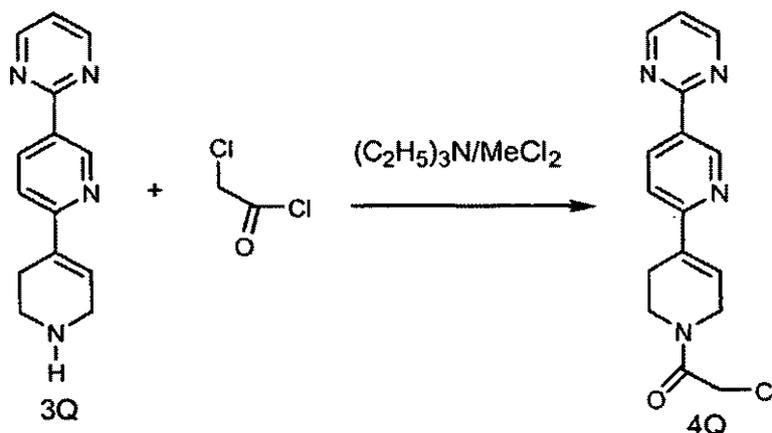
#### Etapas 2: Preparación de 5-Pirimidin-2-il-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinilo (**3Q**)



10 Se añadió HCl 4 M/dioxano (5 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido 5-pirimidin-2-il-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (**2Q**) (110 mg, 0,325 mmol) en MeCl<sub>2</sub> (5 ml) a temperatura ambiente y después se agitó durante 4 horas. El disolvente se evaporó. Se añadieron MeCl<sub>2</sub> (100 ml), H<sub>2</sub>O (50 ml) y NaOH 10% (3 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando **3Q** en forma de un sólido de color blanco (90 mg, 100%) ENEM (MH, 239) CLEM (MH, 239) Tiempo de retención = 1,53 minutos.

15

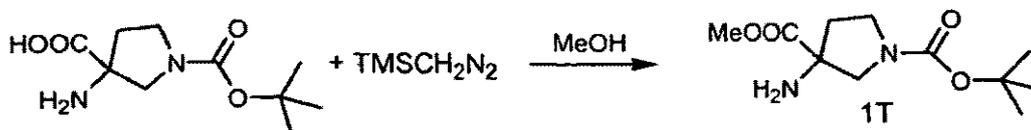
#### Etapas 3: Preparación de 2-Cloro-1-(5-pirimidin-2-il-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-il)-etanona (**4Q**)



- 5 Se añadió cloruro de cloroacetilo (0,35 g, 4,39 mmol) en  $\text{MeCl}_2$  (15 ml) a una solución de 5-pirimidin-2-il-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinilo (**3Q**) (0,4 g, 1,68 mmol) y trietilamina (0,4 g, 2,87 mmol) en  $\text{MeCl}_2$  (10 ml) a 0 °C y después se agitó 2 horas a 0 °C. Se añadió una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se agitó una hora más a 0 °C. Se añadió  $\text{MeCl}_2$  (100 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando **4Q** en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,53 g, 100%) ENEM (MH 315).

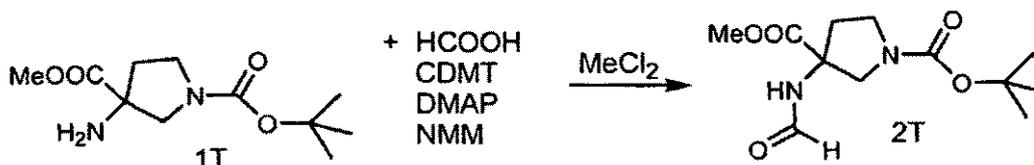
#### EJEMPLO 365

##### Etapa 1: Preparación de -metil éster de 1-terc-butil éster del ácido 3-amino-pirrolidin-1,3-dicarboxílico **3** (**1T**)



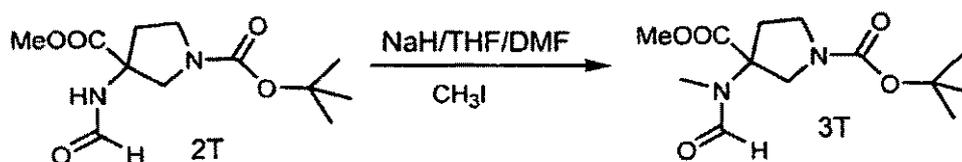
- 10 Se añadió (trimetilsilil)-diazometano (2 M en hexanos: 15 ml, 30 mmol) a una solución de 1-terc-butil éster del ácido 3-aminopirrolidin-1,3-dicarboxílico (900 mg, 3,9 mmol) en  $\text{MeOH}$  (5 ml) a temperatura ambiente. Se agitó durante 10 minutos y después el disolvente se evaporó, proporcionando **1T** en forma de un aceite (0,9 g, 98%).

##### Etapa 2: preparación de 3-metil éster de 1-terc-butil éster del ácido 3-formilamino-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (**2T**)



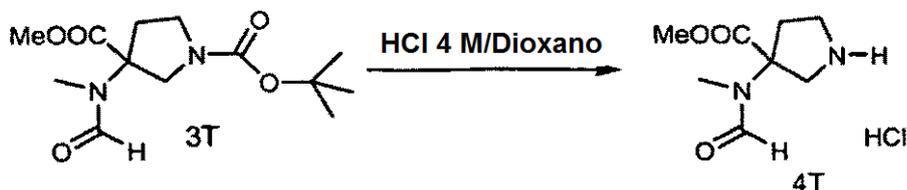
- 15 Se añadió ácido fórmico (200 mg, 4,34 mmol) a una solución de 3-metil éster de 1-terc-butil éster del ácido 3-amino-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (**1T**) (900 mg, 3,688 mmol); 2-Cloro-4,6 dimetoxi-1,3,5-Triazina (CDMT) (800 mg, 4,556 mmol); DMAP (20 mg) y NMM (400 mg, 4 mmol) a temperatura ambiente y después se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con  $\text{MeCl}_2$  (200 ml), se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando un sólido que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con  $\text{MeOH}$  al 5%/ $\text{MeCl}_2$  que contenía  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 2% para proporcionar **2T** en forma de un sólido de color blanco (725 mg, 72%) CLEM (MH 273) Tiempo de retención = 2,53 minutos.

##### Etapa 3: Preparación de 3-metil éster de 1-terc-butil éster del ácido 3-(formil-metil-amino)-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (**3T**)



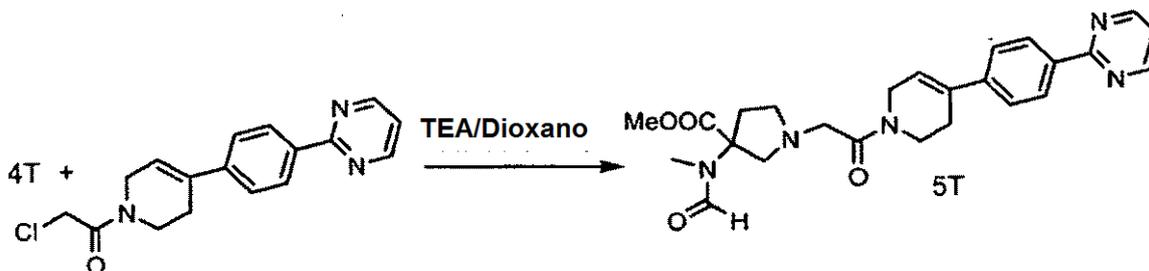
5 Se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite) (10 mg, 0,25 mmol) a una solución de 3-metil éster de 1-terc-butil éster del ácido 3-formilamino-pirrolidin-1,3- dicarboxílico (**2T**) (50 mg, 0,183 mmol) en THF (3 ml). DMF (1 ml) y se agitó durante 1 hora. Se añadió yoduro de metilo (0,1 ml, 1,60 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con EtOAc (50 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando un residuo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 3%/MeCl<sub>2</sub> para proporcionar **3T** (50 mg, 94%). CLEM (MH 287) Tiempo de retención = 2,77 minutos.

10 **Etap 4: Preparación de éster metílico del ácido 3-(formil-metil-amino)-pirrolidin-3-carboxílico, clorhidrato.(4T)**



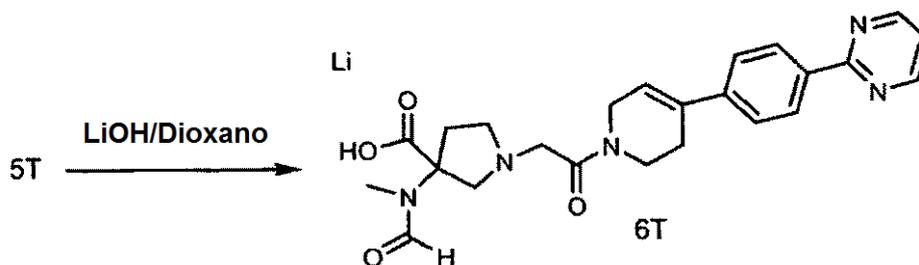
15 Se añadió HCl 4 M/dioxano (2 ml) a una solución de 3-metil éster de 1-terc-butil éster del ácido 3-(formil-metil-amino)-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (**3T**) (50 mg, 0,175 mmol) en MeCl<sub>2</sub> (2 ml) a temperatura ambiente y después se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó, proporcionando **4T** en forma de un sólido de color blanco (45 mg, 100%) ENEM (MH 187).

**Etap 5: Preparación de éster metílico del ácido 3-(formil-metil-amino)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico (5T)**



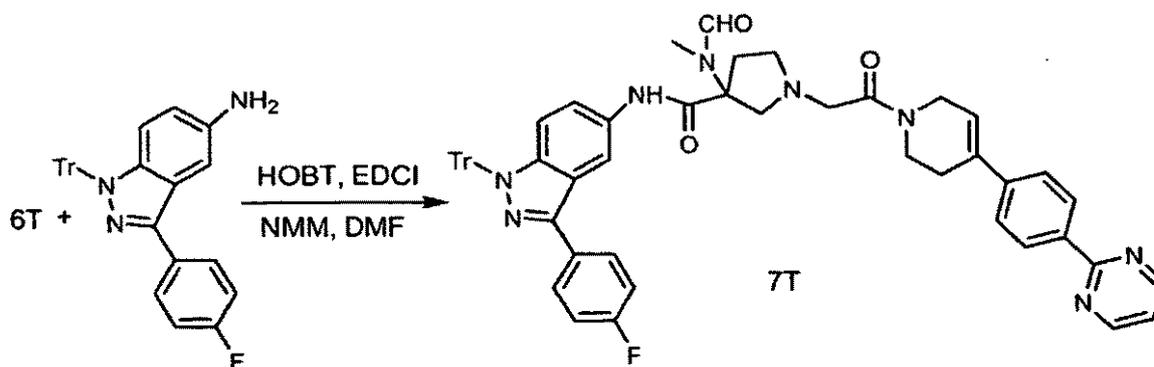
20 Se añadió trietilamina (0,3 ml, 2,15 mmol) a una disolución de éster metílico del ácido (3-(formil-metil-amino)-pirrolidin-3-carboxílico, clorhidrato (**4T**) (90 mg, 0,405 mmol) y 2-Cloro-1-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona (140 mg, 0,447 mmol) en dioxano (5 ml) a temperatura ambiente y después se agitó a 90 °C durante 5 horas. La reacción se enfrió y el disolvente se evaporó, proporcionando un residuo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 7%/MeCl<sub>2</sub> que contenía NH<sub>4</sub>OH 2% para proporcionar **5T** en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 53%) ENEM (MH 464).

25 **Etap 6: Preparación de ácido 3-(formil-metil-amino)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico, sal de litio (6T)**



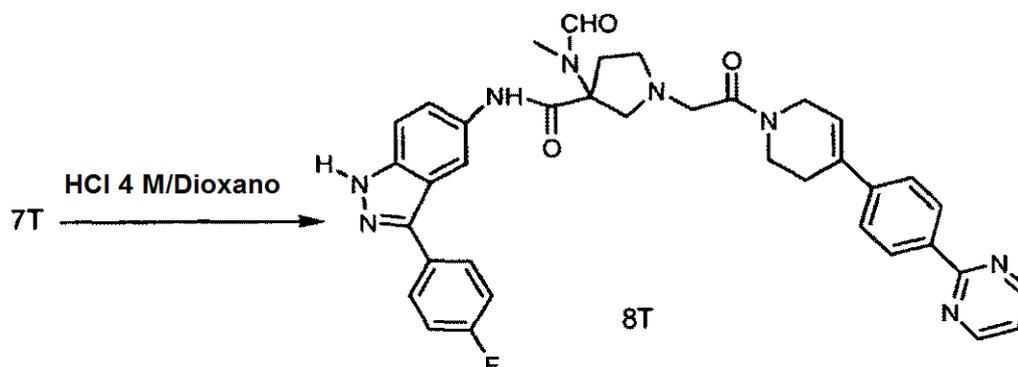
5 Se añadió hidróxido de litio monohidratado (13 mg, 0,22 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 3-(formil-metil-amino)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico (**5**) (100 mg, 0,2159 mmol) en dioxano (3 ml) y después se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, proporcionando **6T** en forma de un sólido de color blanco (95 mg, 98%) CLEM (MH 450,2) Tiempo de retención = 2,15 minutos.

**Etapa 7: Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1-tritil-indazol-5-il]-amida del ácido 3-(formil-metil-amino)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico (**7T**)**



10 Se añadieron EDCI·HCl (75 mg, 0,39 mmol) y HOBT·H<sub>2</sub>O (50 mg, 0,37 mmol) a una disolución de 3-(4-fluoro-fenil)-1-tritil-indazol-5-ilamina (110 mg, 0,234 mmol) y ácido 3-(formil-metil-amino)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico, sal de litio (**6T**) (95 mg, 0,211 mmol) en DMF (2 ml) y NMM (0,1 ml) a temperatura ambiente y después se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con MeCl<sub>2</sub> (50 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó,  
 15 proporcionando un residuo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 9:1 v/v de EtOAc:Hexanos, proporcionar **7T** en forma de un sólido de color blanco (89 mg, 44%) ENEM (MH 901).

**Etapa 8: Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-(formil-metil-amino)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico (**8T**)**



20 Se añadió HCl 4 M/dioxano (2 ml) a una solución de [3-(4-fluoro-fenil)-1-tritil-indazol-5-il]-amida del ácido 3-(formil-metil-amino)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etil}-pirrolidin-3-carboxílico (**7T**) (89 mg,

0,098 mmol) en MeCl<sub>2</sub> (2 ml) a temperatura ambiente y después se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con MeCl<sub>2</sub> (50 ml), H<sub>2</sub>O (25 ml) y NaOH 3 M (2 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando un sólido. Se añadió hexanos (2 x 50 ml) y el sobrenadante se decantó. El sólido residual se secó, proporcionando **8T** en forma de un sólido de color blanco (55 mg, 84%) CLEM (MH 659) Tiempo de retención = 2,98 minutos.

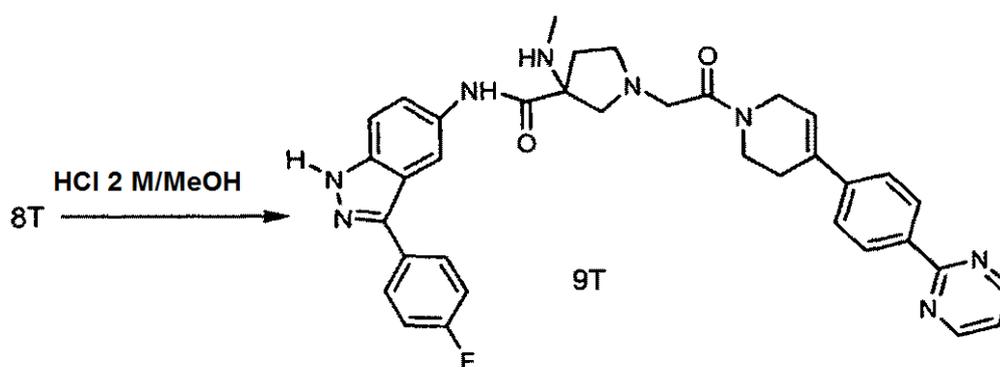
**8T** es una mezcla de 2 enantiómeros que se separó en una columna chiralpak AD (4,6 x 250), eluyendo con 60:40 de Hex:IPA que contenía DEA al 0,2%. Caudal = 0,9 ml/minuto

Pico A se eluyó a 29,52 minutos.

Pico B se eluyó a 35,5 minutos.

#### 10 EJEMPLO 366

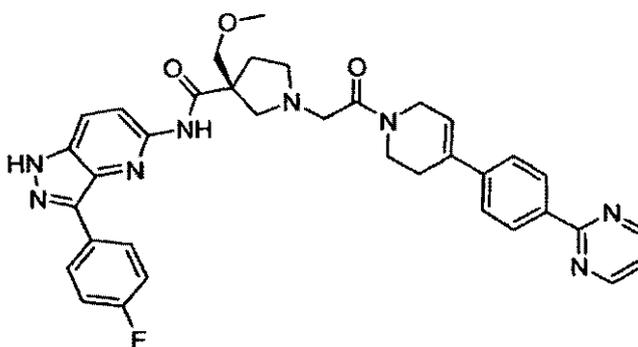
Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metilamino-1-(2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etil)-pirrolidin-3-carboxílico (9T)



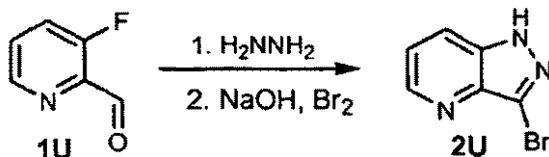
Se añadió HCl 2 M (2 ml) a una disolución de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-(formil-metil-amino)-1-(2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etil)-pirrolidin-3-carboxílico (**8T**) (11 mg, 0,017 mmol) en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente se evaporó. Se añadió H<sub>2</sub>O (20 ml), se basificó con NaOH 1 N (2 ml) y se extrajo con MeCl<sub>2</sub> (50 ml). La fase orgánicas se separaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se evaporó, proporcionando un residuo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeCl<sub>2</sub>/10%/MeOH para proporcionar **9T** (5 mg) ENEM (MH 631)

#### 20 EJEMPLO 367

Preparación de [3-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-amida del ácido 3-metoximetil-1-(2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etil)-pirrolidin-3-carboxílico

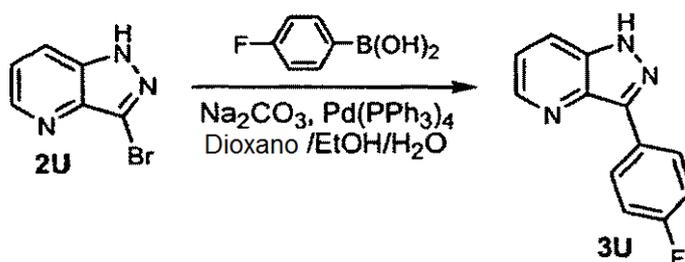


**Etapla 1: Preparación de 3-bromo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina**



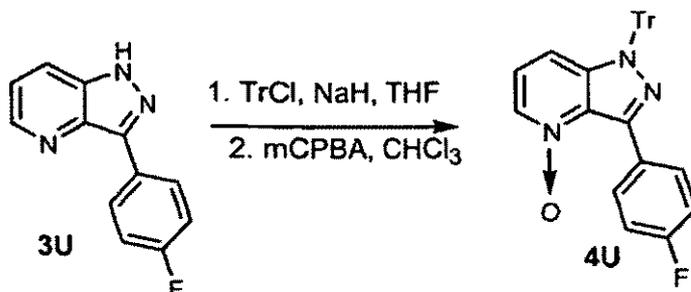
5 Una mezcla de 3-fluoro-2-formilpiridina (1,0 g, 8,0 mmol) en 2 ml de hidrazina anhidra se calentó a 110 °C y se agitó durante una noche. La reacción se vertió en hielo agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó y se concentró, dando un aceite en bruto (0,5 g) que a continuación se disolvió en 10 ml de solución de NaOH (2 N). A esto se le añadió gota a gota bromo (0,6 g, 3,7 mmol) en 5 ml de una solución NaOH (2 N). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se interrumpió añadiendo NaHSO<sub>3</sub> (0,06 g) y después una solución de HCl (6 ml, 4 N). Un sólido precipitó, se filtró y se secó al aire, dando **2U** (0,66 g).

### Etapa 2: Preparación de 3-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



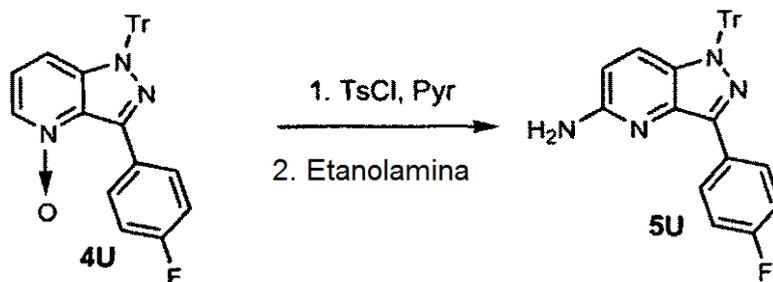
10 Una mezcla de **2U** (480 mg, 2,45 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (141 mg, 0,122 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (412 mg, 2,94 mmol) y solución de carbonato sódico (2,4 ml, 2 M, 4,90 mmol) en 5 ml de dioxano/EtOH/H<sub>2</sub>O (7:3:2) se sometió a microondas a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna, dando **3U** (362 mg).

### Etapa 3: Preparación de 4-óxido de 3-(4-fluoro-fenil)-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



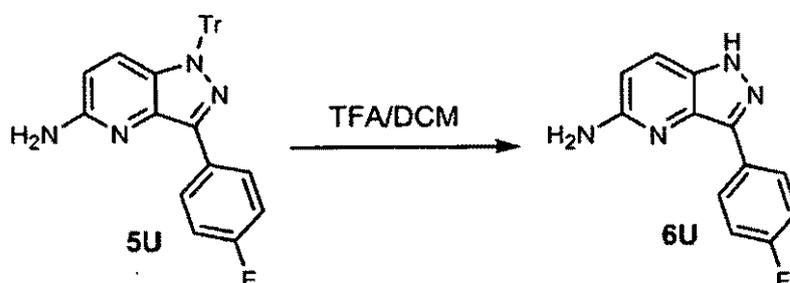
15 A una disolución de **3U** (362 mg, 1,46 mmol) en 8 ml de THF se le añadió NaH (96 mg, 60%, 2,40 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de clorotrifetilmetano (570 mg, 2,04 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se interrumpió con una disolución de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró, produciendo aducto en bruto. A una solución del aducto de tritilo (260 mg, 0,57 mmol) en cloroformo se le añadió mCPBA (216 mg, 0,86 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 6 h, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna, dando **4U** (169 mg).

### Etapa 3: Preparación de 3-(4-fluorofenil)-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-ilamina



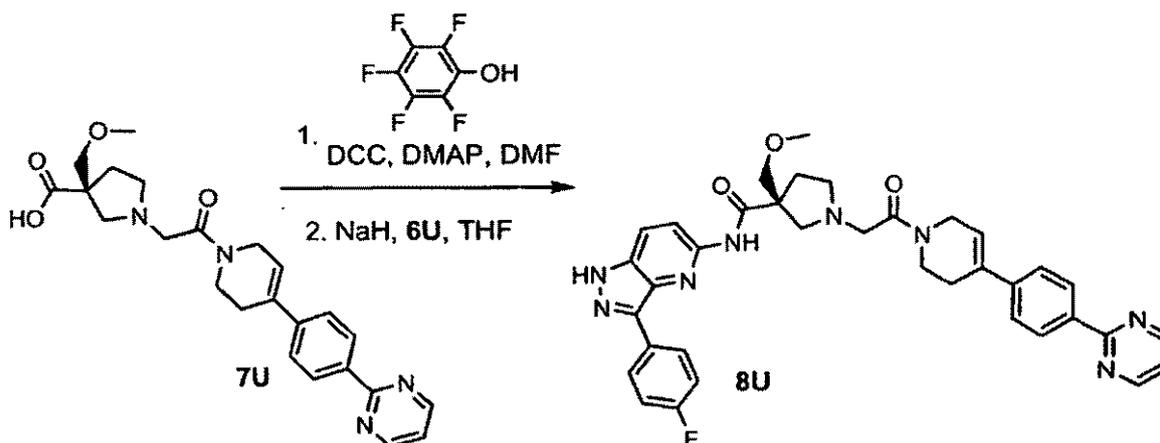
5 A una solución de **4U** (138 mg, 0,293 mmol) en 2 ml de piridina se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (67 mg, 0,352 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y el disolvente se evaporó. Al residuo en bruto se le añadieron 3 ml de etanolamina. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se vertió en hielo. El sólido de color amarillo se recogió por filtración y se secó al vacío, produciendo **5U** (117 mg).

#### Eta 4: Preparación de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-ilamina



Una disolución de **5U** (112 mg, 0,238 mmol) en 2 ml de TFA/DCM (1:1) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna, dando **6U** (48,1 mg).

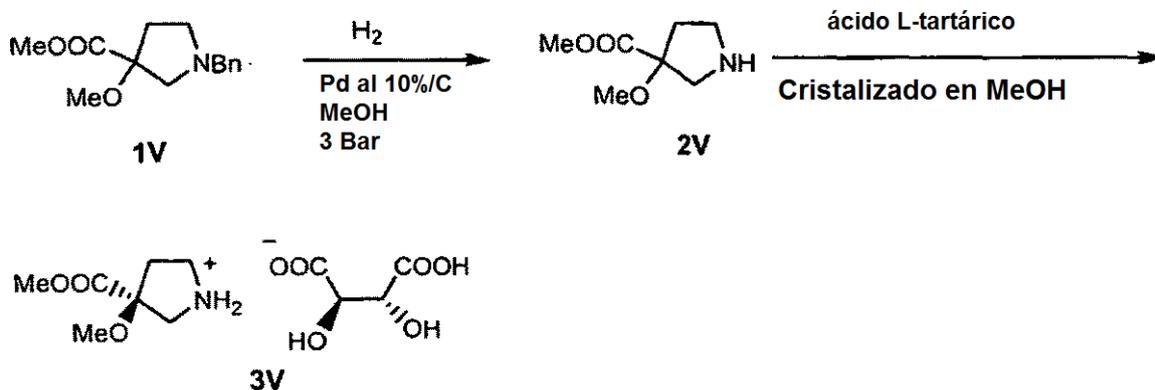
10 **Eta 5: Preparación de [3-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-amida del ácido 3-metoximetil-1-(2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etil)-pirrolidin-3-carboxílico**



15 A una solución de **7U** (véase, Ejemplo 336, 150 mg, 0,283 mmol), pentafluorofenol (61,8 mg, 0,336 mmol) y DMAP (51,3 mg, 0,42 mmol) en DMF se le añadió dicitohexilcarbodiimida (0,34 ml, 1 M en DCM, 0,336 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna, dando el éster correspondiente. A una disolución de **6U** (62 mg, 0,364 mmol) en THF a 0 °C se le añadió NaH (16,0 mg, 0,437 mmol) y se agitó a 0 °C durante 0,5 h. A esta mezcla se le añadió el éster de pentafluorofenilo y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución de cloruro de amonio. La mezcla resultante se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa, produciendo **8U** (16,9 mg).

## Preparación 36

## Resolución quiral de éster metílico del ácido 3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico



5 A una solución del compuesto **1V** (660 mg, 2,65 mmoles) en MeOH (30 ml) se le cargó Pd al 10%/C (80 mg). La mezcla se hidrogenó a 3 bar durante una noche usando un aparato Parr convencional, se filtró y se lavó con MeOH varias veces.

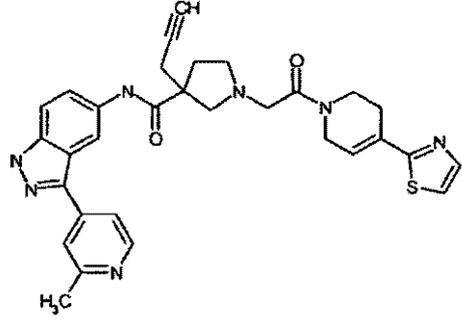
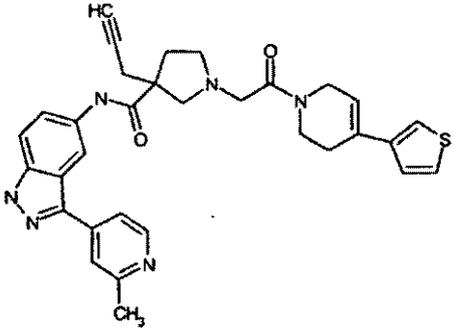
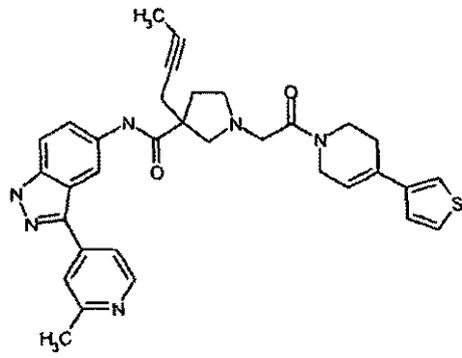
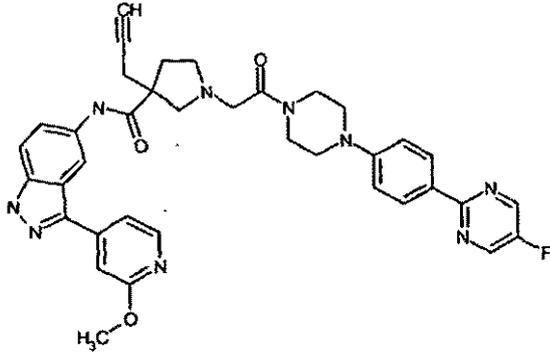
10 A la solución de metanol (20 ml) que contenía **2V** (1,32 mmoles) se le añadió ácido L-tartárico (180 mg, 1,2 mmoles), y el sólido se recogió en una solución por sonicación. El disolvente se eliminó a presión reducida, dando un residuo al que se le añadió MeOH (3 ml) y la solución se dejó en reposo a -20 °C durante una noche sin alterar los cristales formados, se retiró el MeOH con una pipeta y los cristales se enjuagaron dos veces con MeOH. La re-cristalización en MeOH dio 200 mg del complejo **3V**.

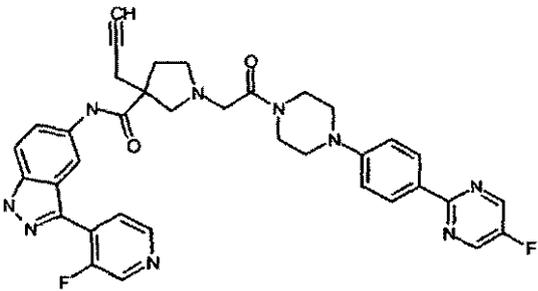
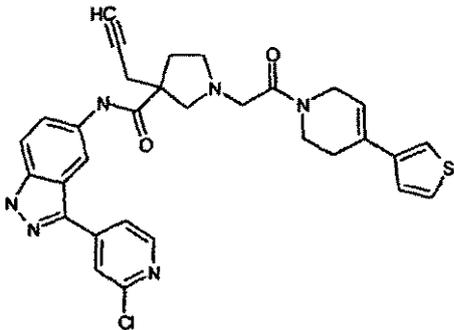
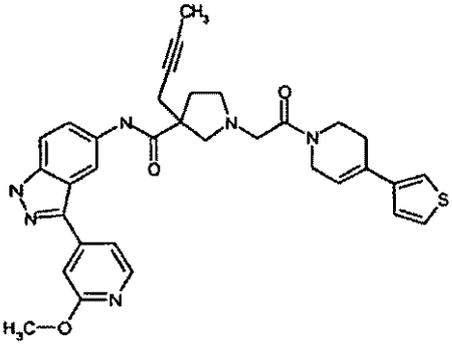
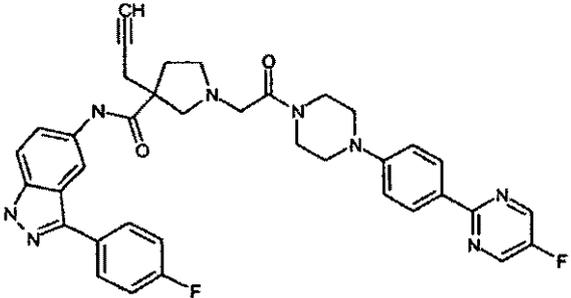
**EJEMPLOS 368-383**

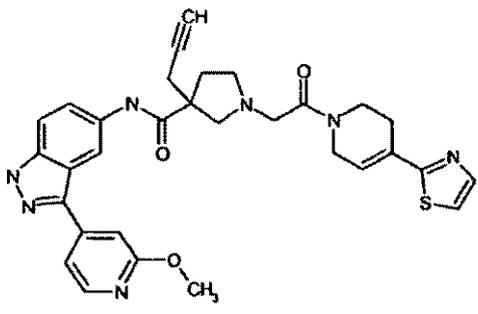
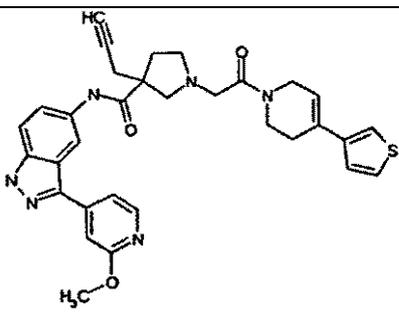
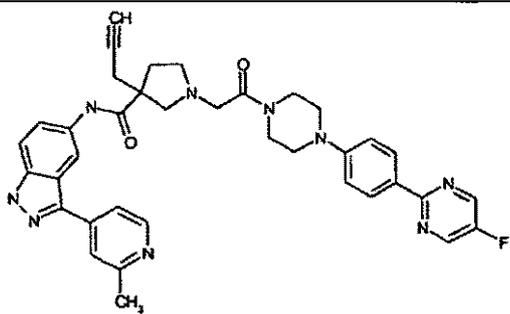
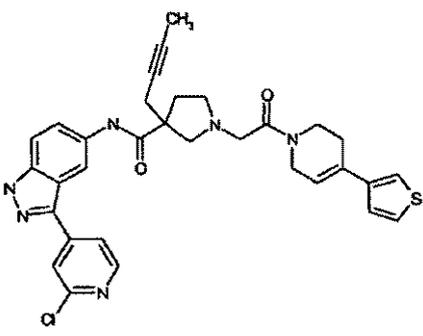
Siguiendo procedimientos esencialmente similares a los ejemplos descritos anteriormente, se prepararon los compuestos en la Tabla 20.

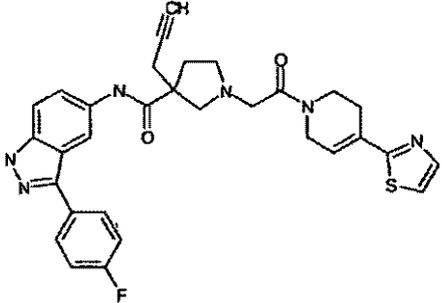
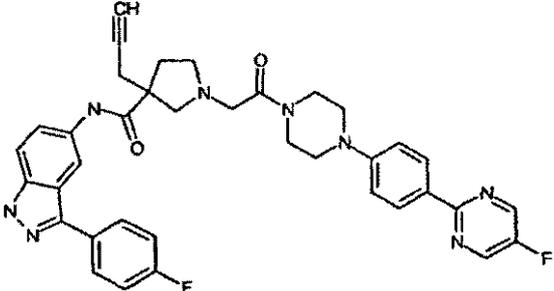
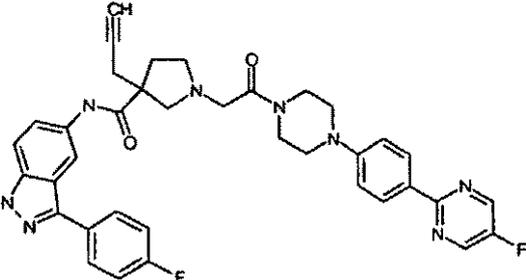
Tabla 20

Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
368		678,4	3,18

Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
369		566,3	1,8
370		565,3	2,14
371		579,3	2,24
372		674,4	2,74

Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
373		662,4	2,68
374		585,3	2,9
375		595,3	2,78
376		661,4	3,16

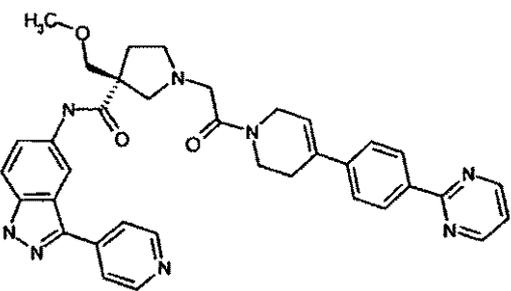
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
377		582,4	2,23
378		581,3	2,65
379		658,4	2,61
380		599,3	3,45

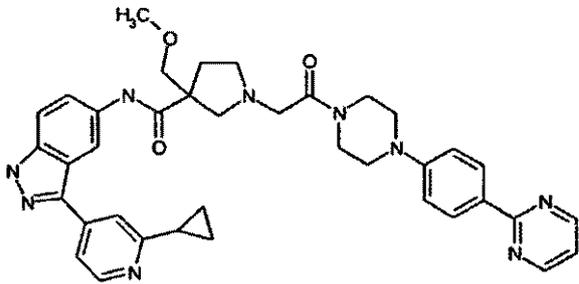
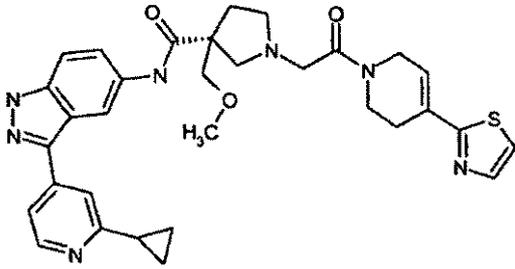
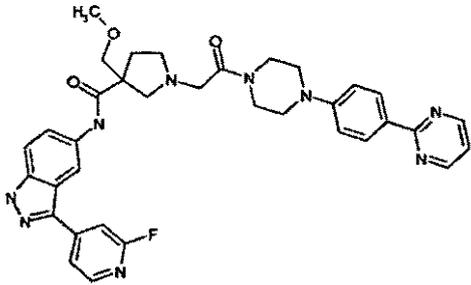
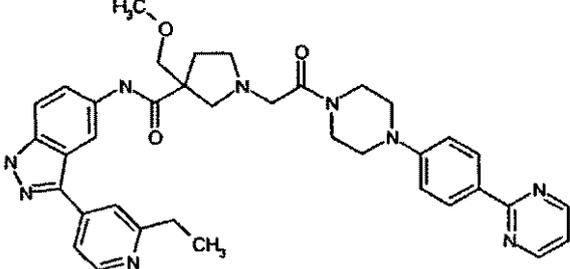
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
381		569,3	2,62
382		661,4	3,21
383		661,4	3,16

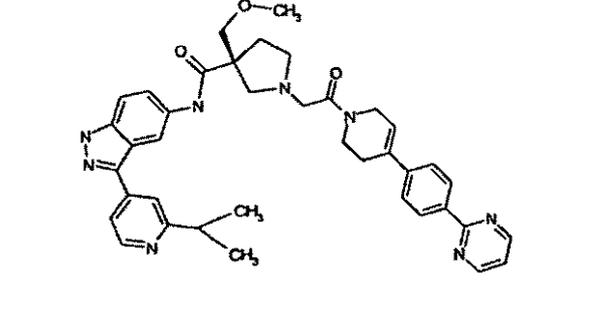
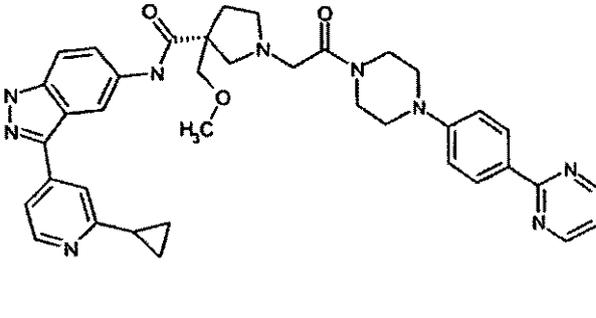
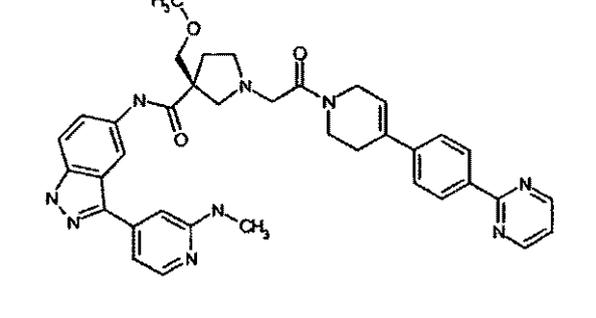
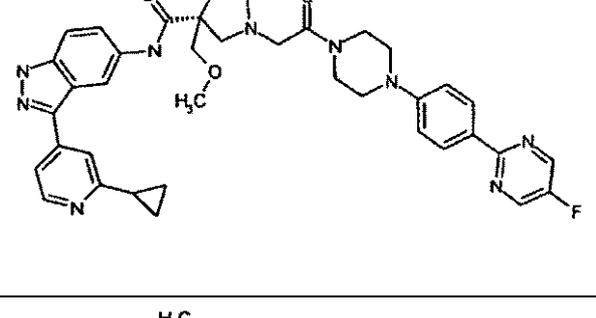
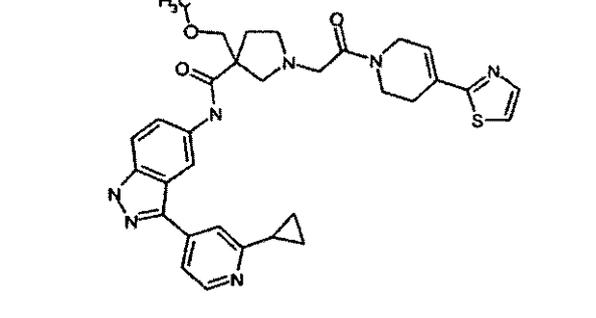
**EJEMPLOS 384-436**

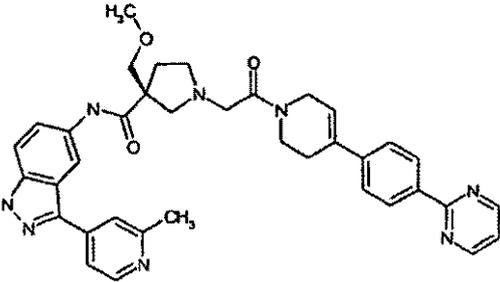
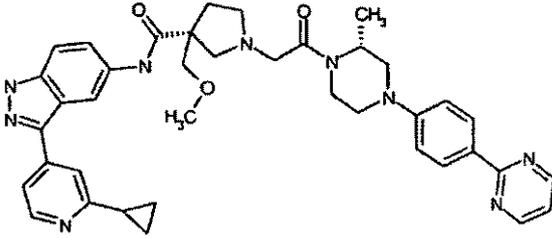
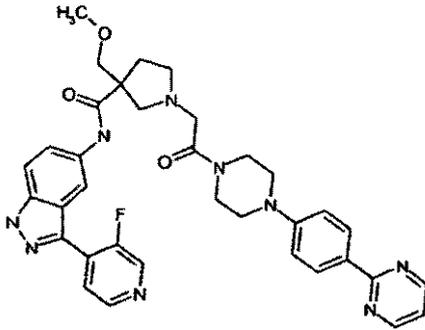
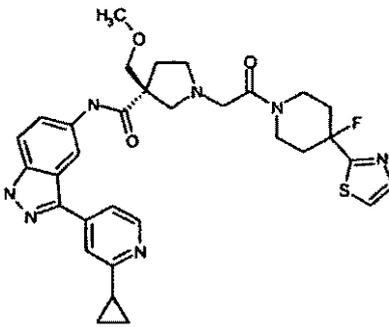
5 Siguiendo procedimientos similarmente esenciales a los ejemplos descritos anteriormente, se prepararon los compuestos en la Tabla 21.

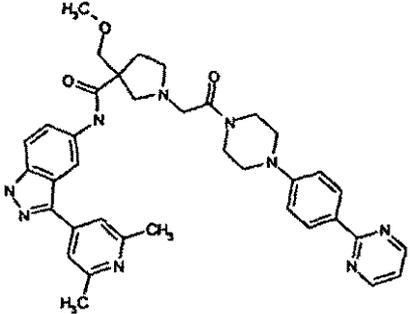
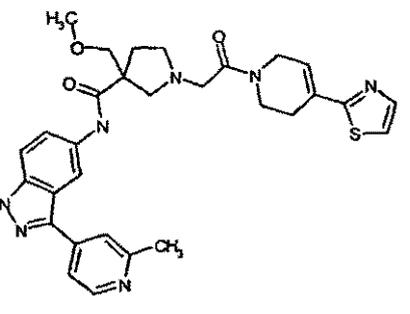
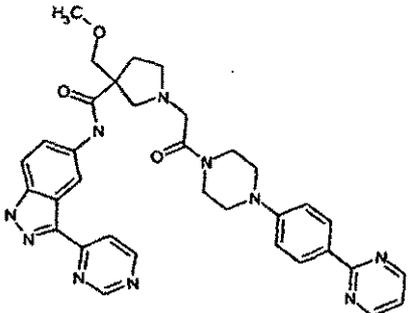
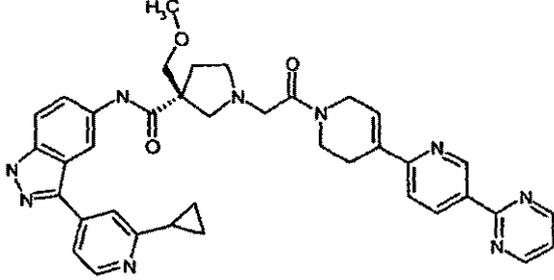
**Tabla 21**

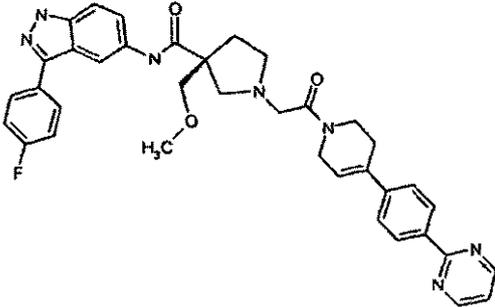
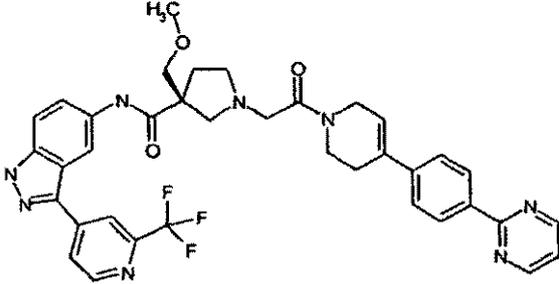
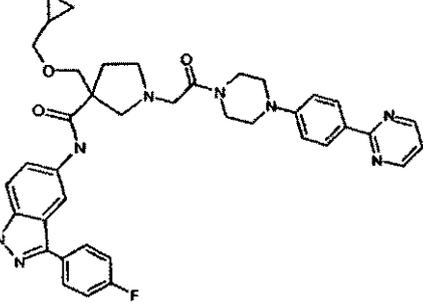
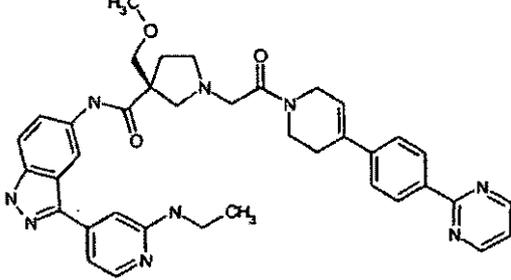
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
384		629,2	2,94

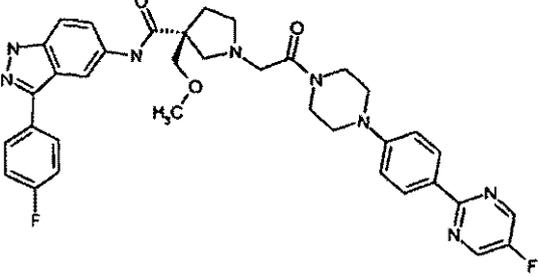
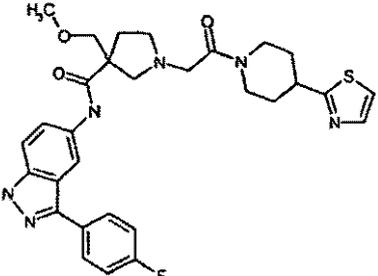
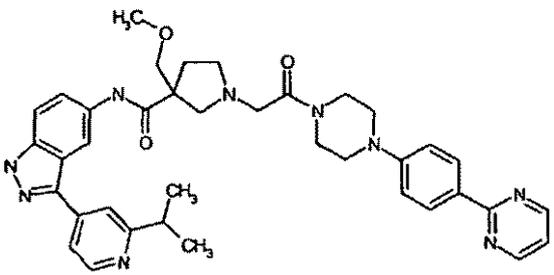
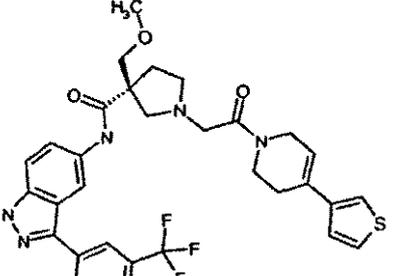
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
385			
386		598,25	2,67
387		650,3	3,55
388			

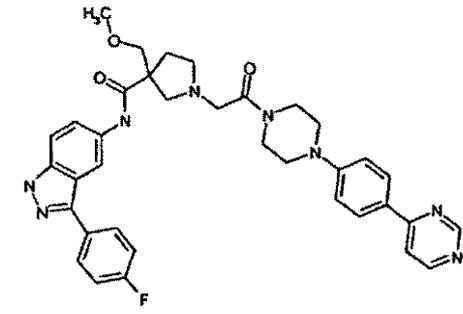
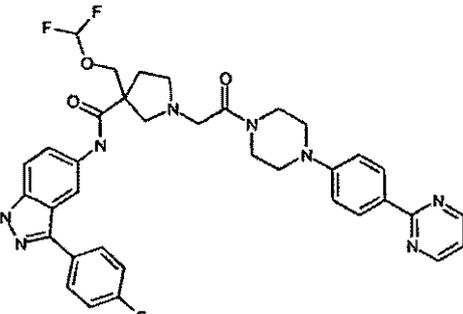
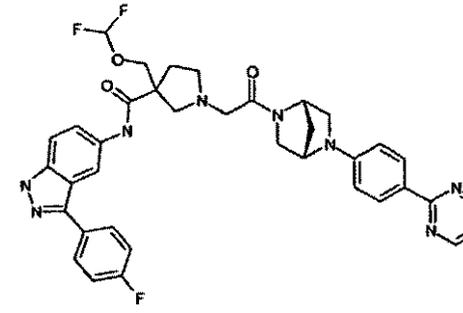
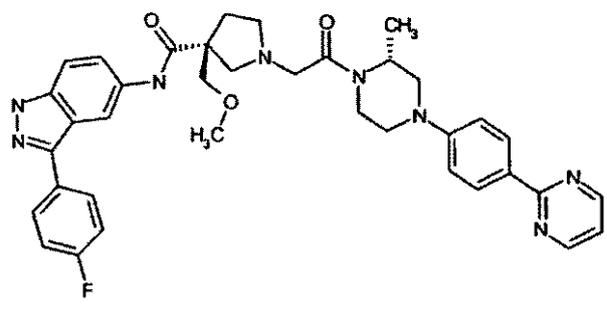
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
389		669	2,34
390		672,34	2,88
391			
392		690,32	3,26
393		598,4	2,61

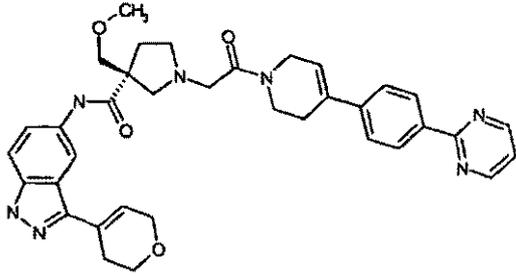
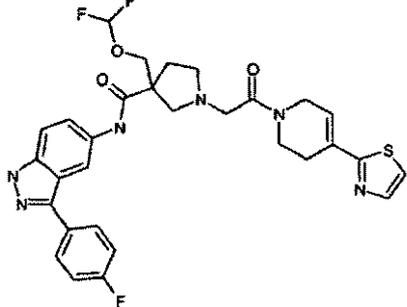
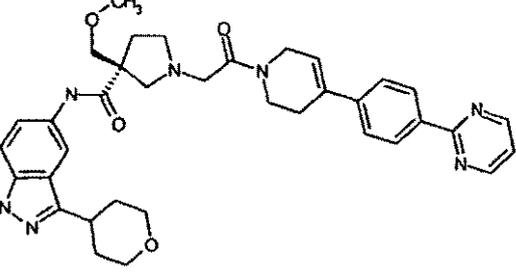
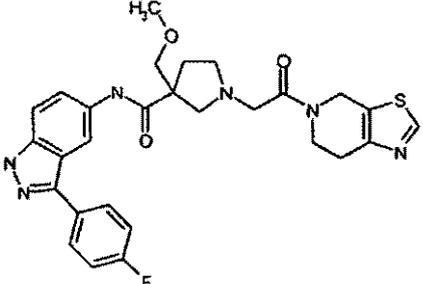
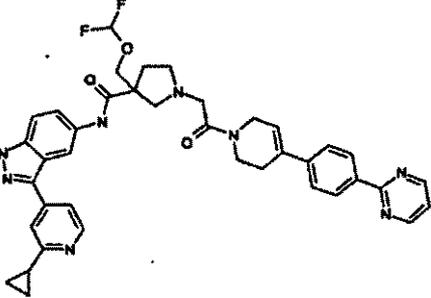
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
394		643,4	2,38
395		686,35	3,1
396		650,3	3,09
397		618,3	2,31

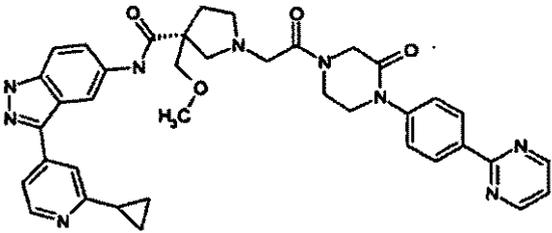
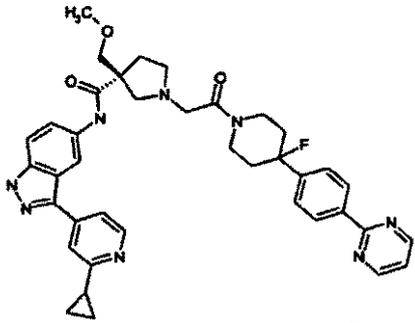
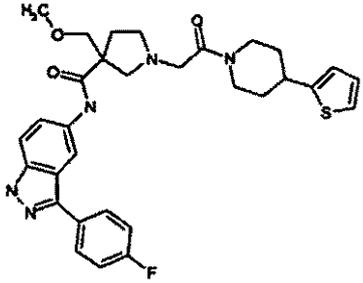
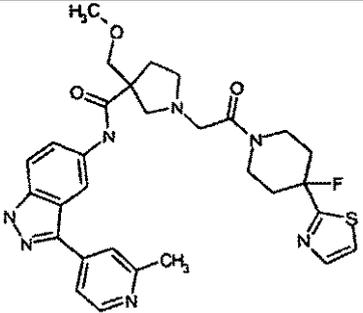
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
398		660,4	2,21
399		572,13	2,45
400		633,3	3,11
401		670	2,11

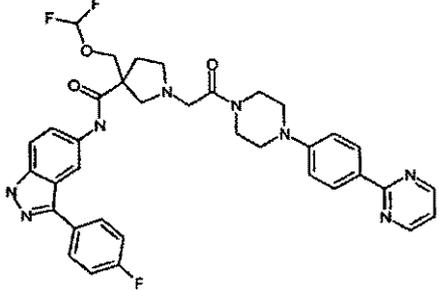
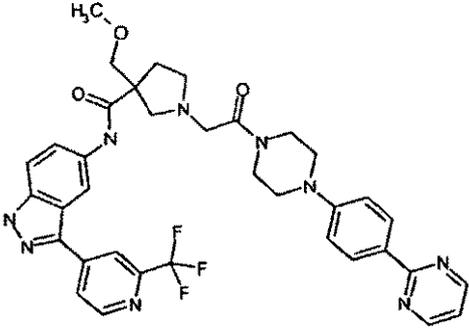
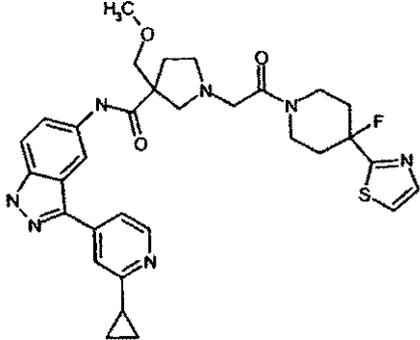
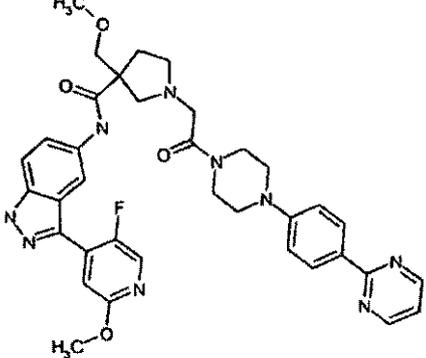
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
402		640	3,1
403		697	3,15
404		689	3,05
405		672	2,38

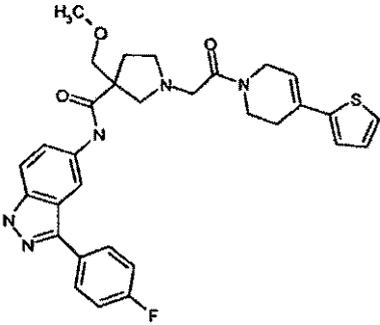
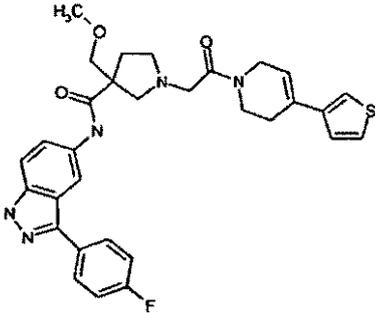
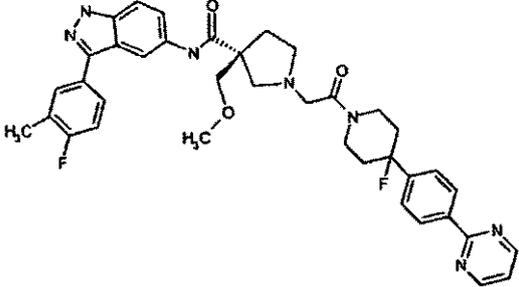
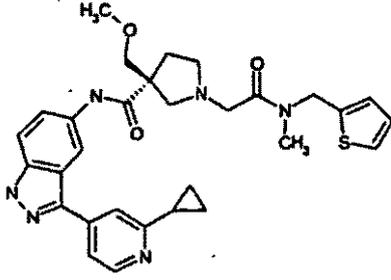
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
406		667,28	3,98
407			
408			
409		625,3	3,15

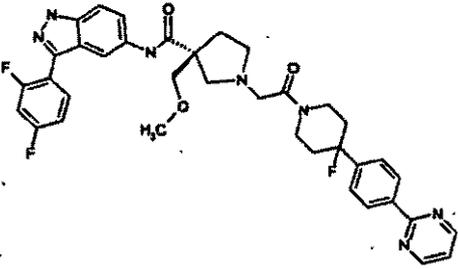
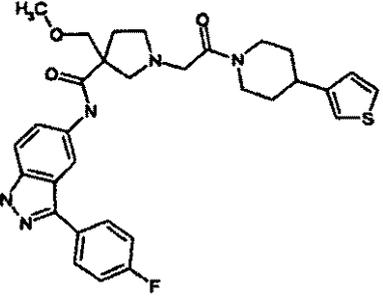
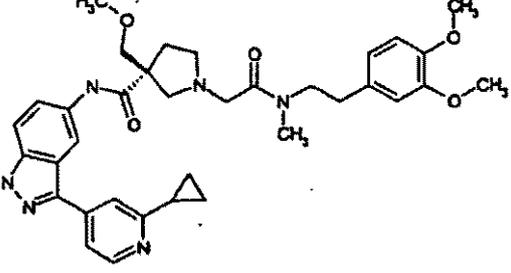
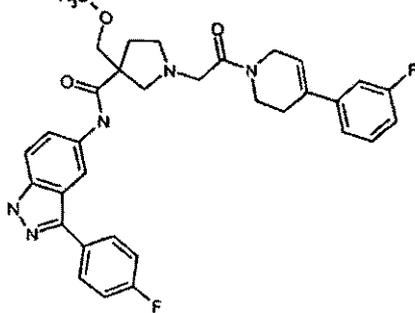
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
410		686,2	3,55
411		685,2	4
412		697,4	3,85
413		663,31	3,8

Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
414		634,3	3,53
415		611,4	3,75
416		636,32	3,46
417		549,2	3,42
418		705,5	3,2

Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
419 (Referencia)		686,31	2,64
420		689,4	2,47
421		576,2	4,3
422		592,3	1,8

Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
423		685,2	4
424		700,4	2,72
425		618,3	2,25
426		680,4	3,74

Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
427		574,22	4,06
428		574,22	4,04
429		680,4	3,35
430 (Referencia)		559,4	2,61

Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
431 1376872		684,4	2,94
432 1338111		575,2	4,3
433 (Reference)		627,4	2,7
434		586,1	4,2

Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
435		666,4	3,23
436		595,3	2,88

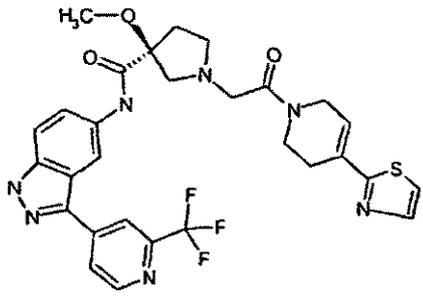
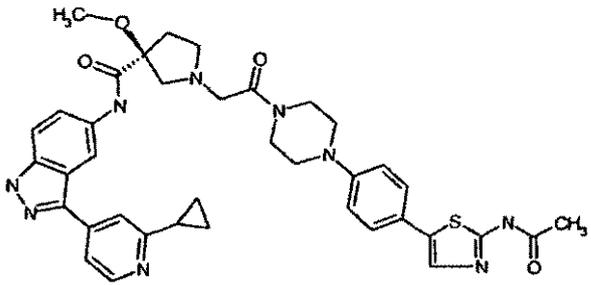
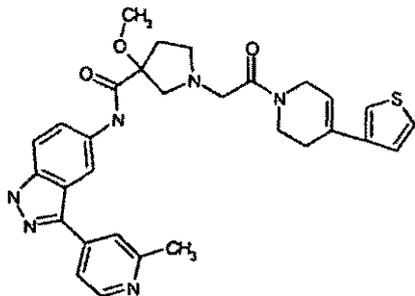
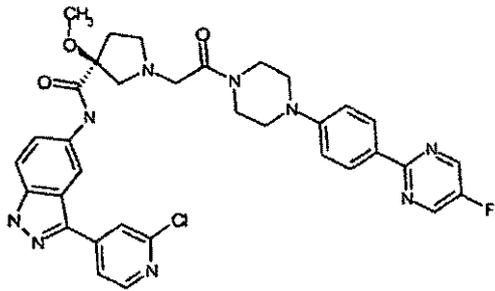
**EJEMPLOS 437-509**

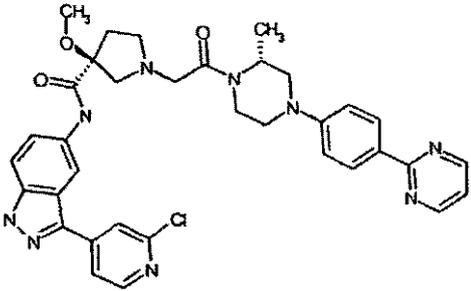
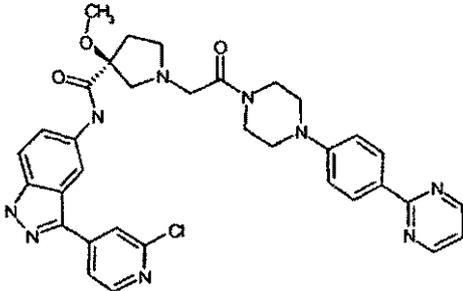
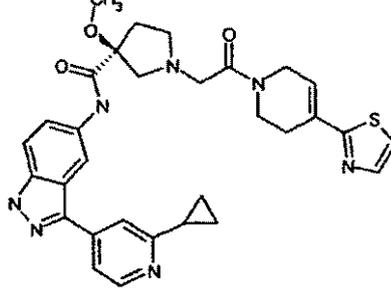
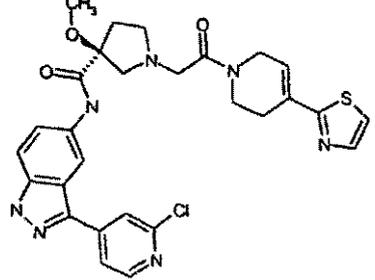
Siguiendo procedimientos similarmente esenciales a los ejemplos que se han descrito anteriormente, se prepararon los compuestos en la Tabla 22.

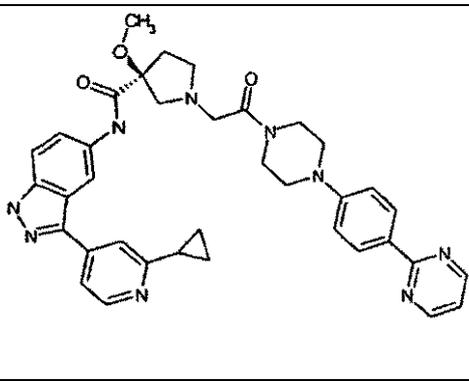
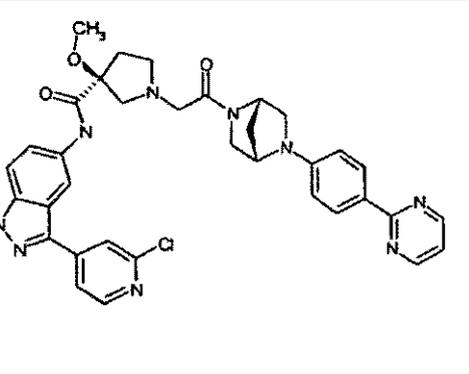
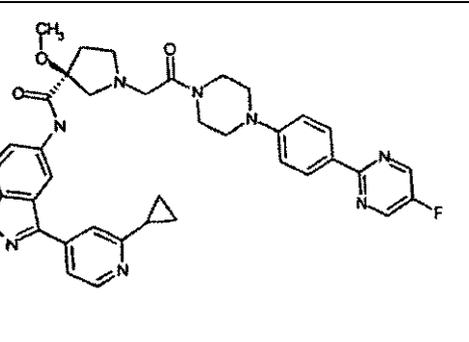
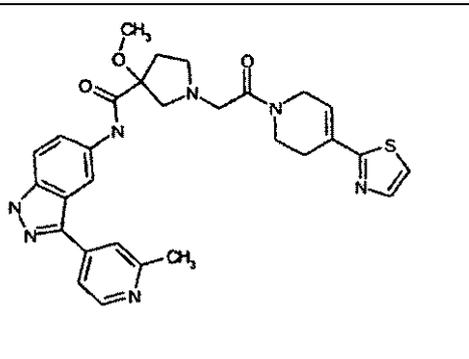
5

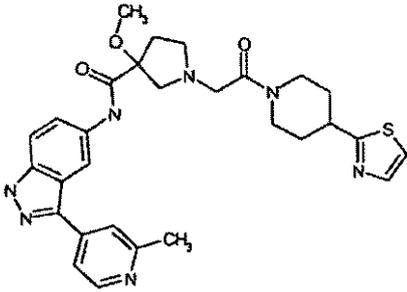
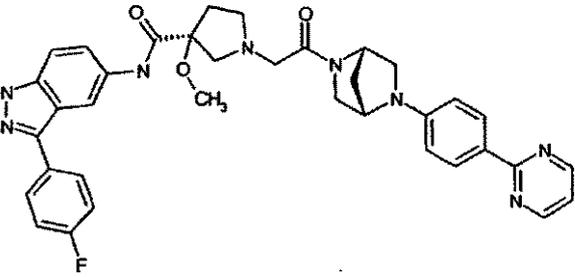
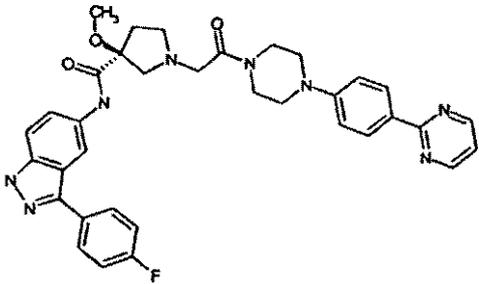
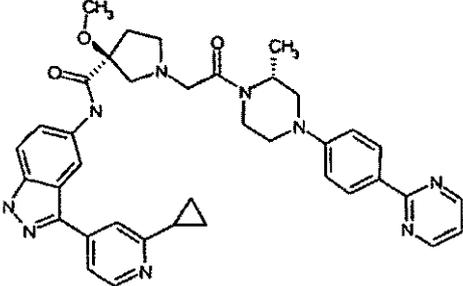
**Tabla 22**

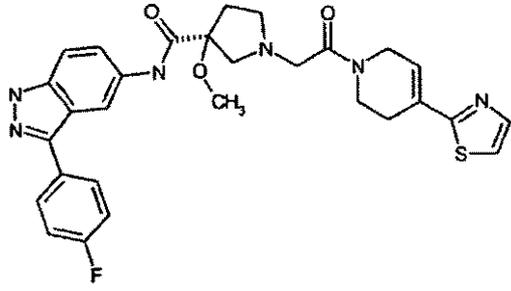
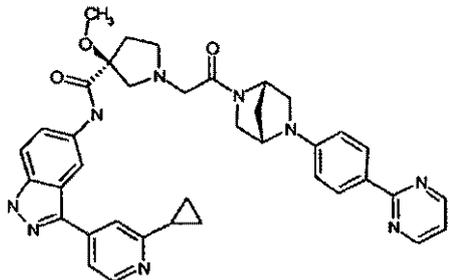
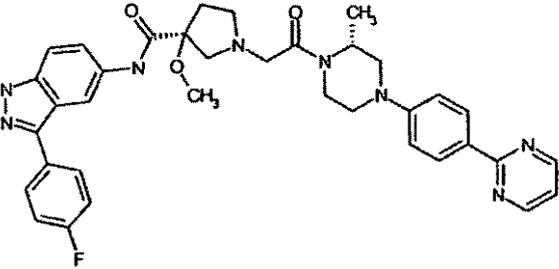
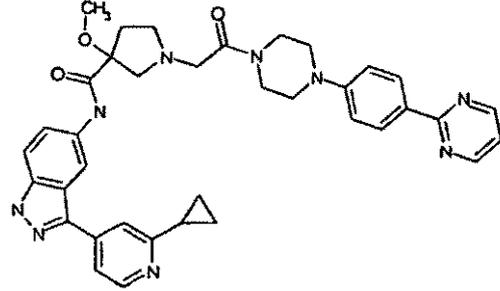
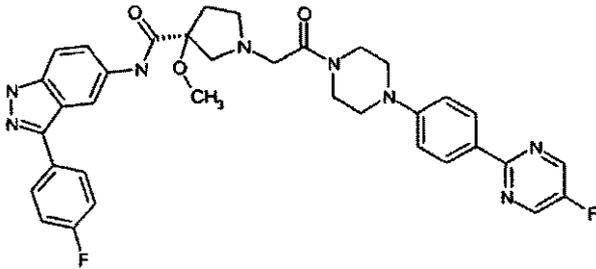
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
437		646,4	1,85

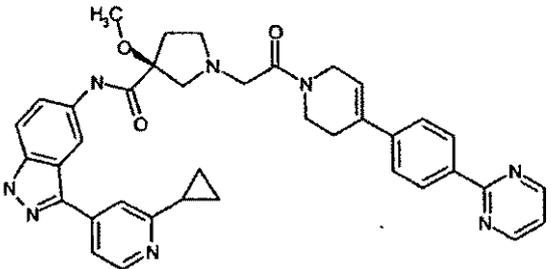
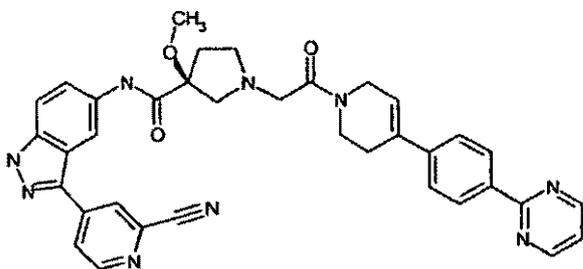
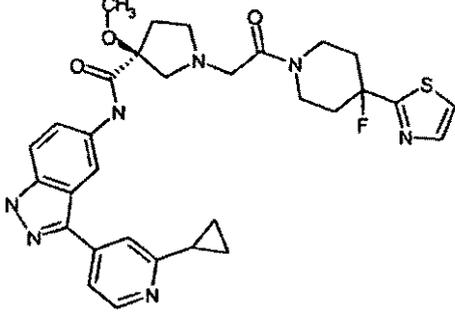
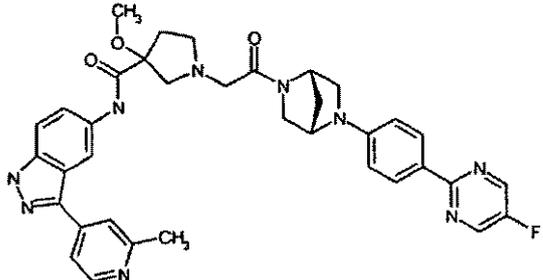
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
438		612.3	2.7
439		720.4	2.12
440		557.3	2.34
441		670.4	4.03

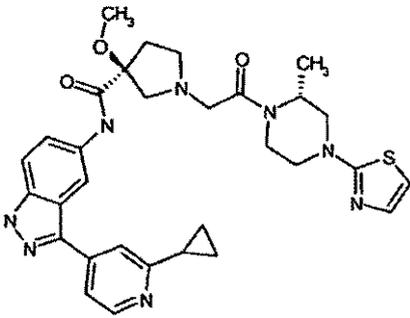
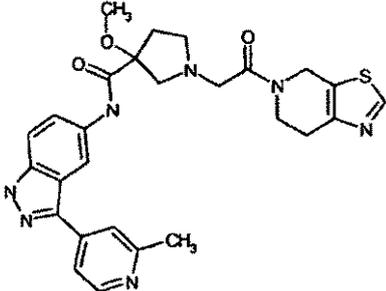
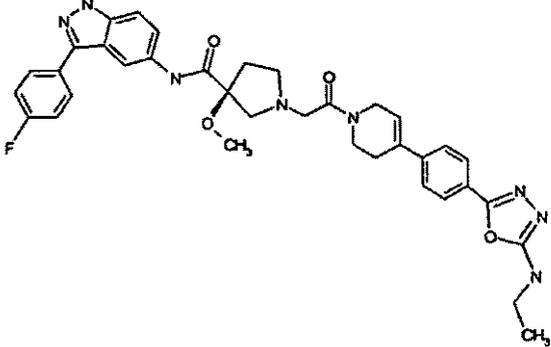
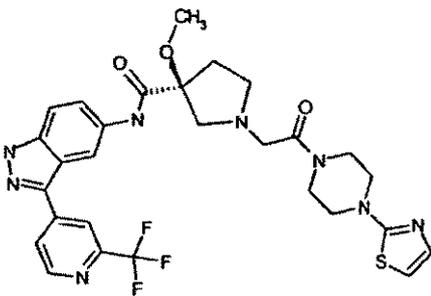
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
442 1364199		666.4	3.81
443		652.3	3.63
444		584.3	2.64
445		578.3	3.4

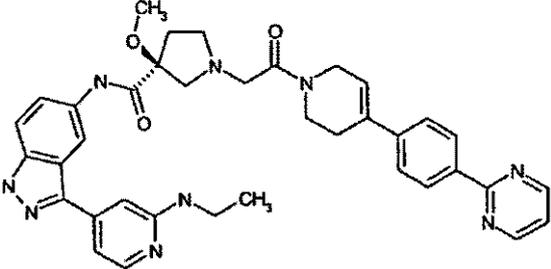
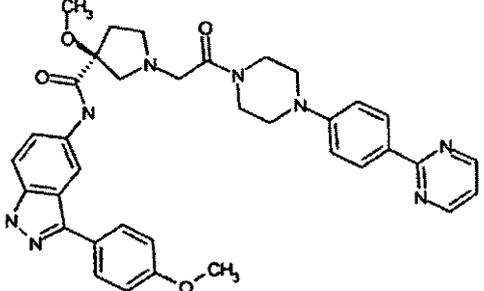
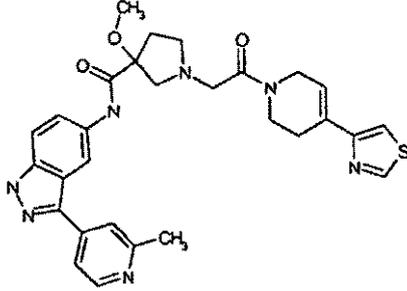
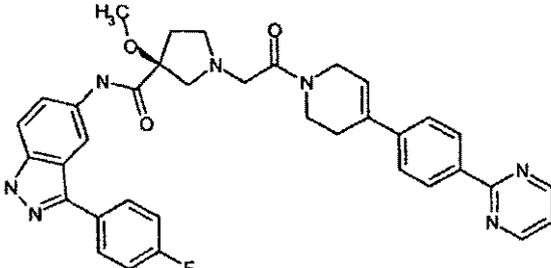
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
446		658.4	2.96
447		664.3	3.55
448		676.4	3.27
449		558.2	2.35

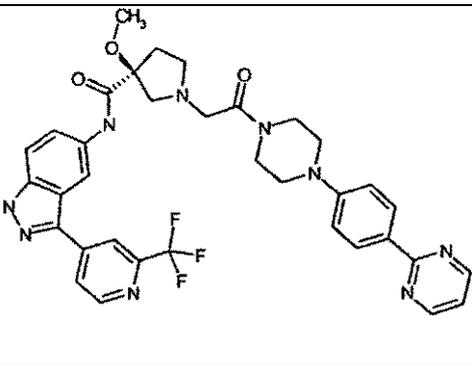
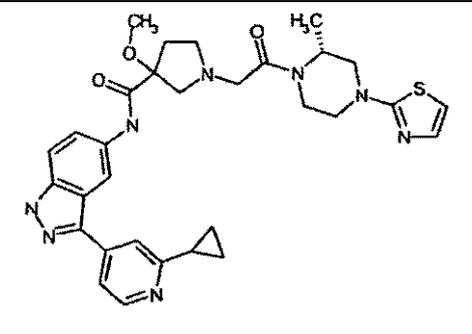
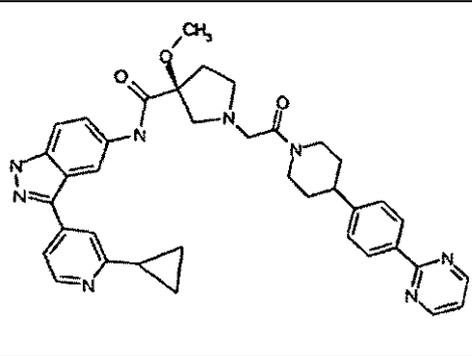
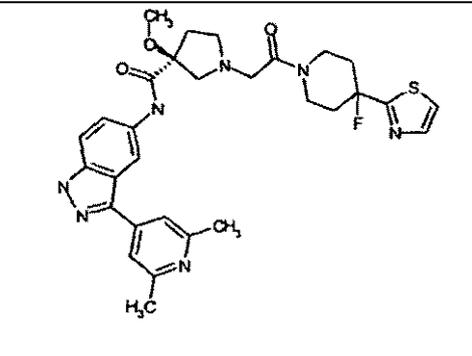
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
450		560.3	2.27
451		647.1	3.81
452		672.4	3.07
453		658.4	2.88

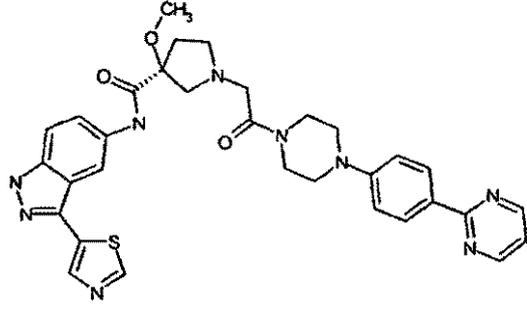
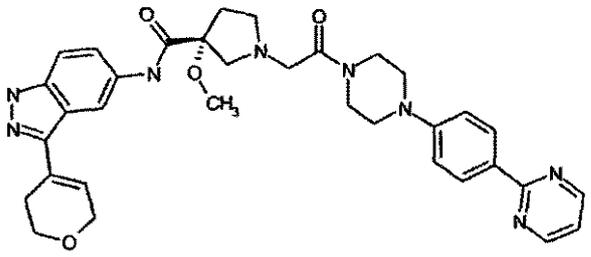
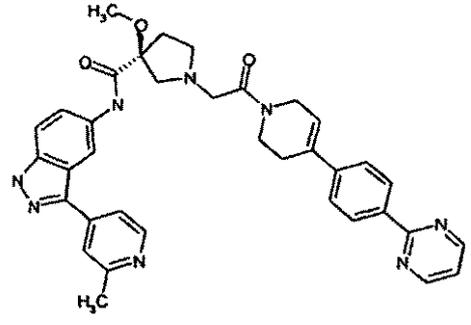
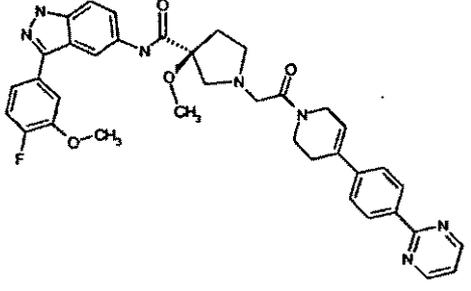
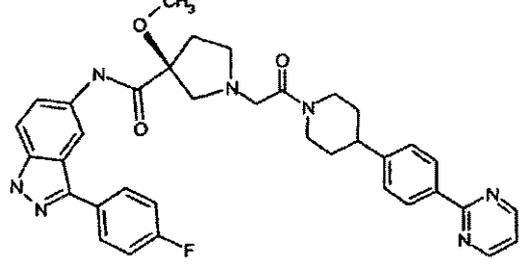
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
454		561.1	3.67
455			
456		649.3	4.09
457			
458			

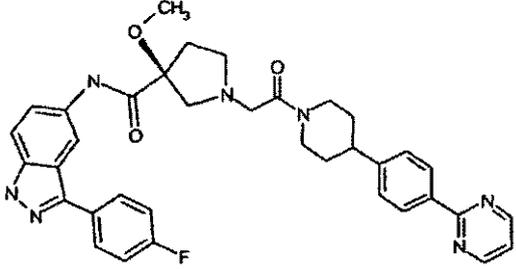
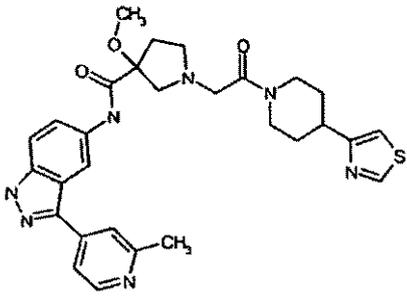
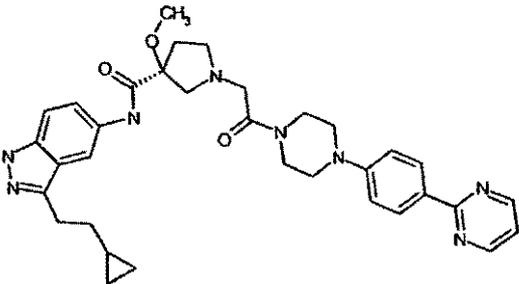
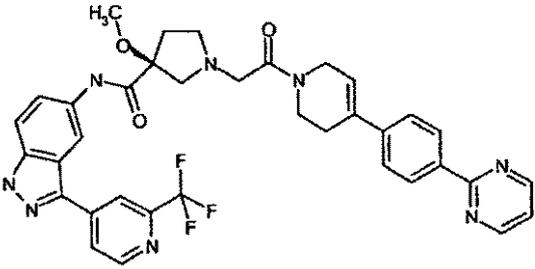
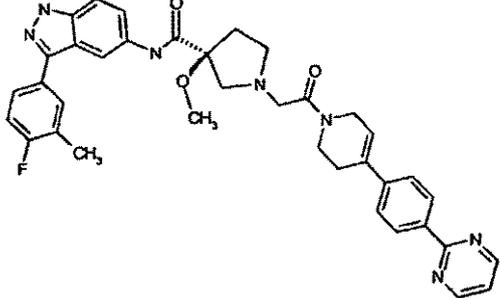
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
459		655	2.11
460		640	2.75
461 1375417		604.3	2.19
462		662.2	3.04

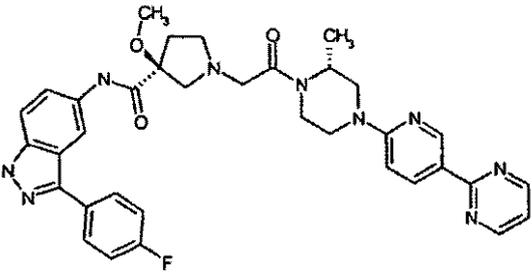
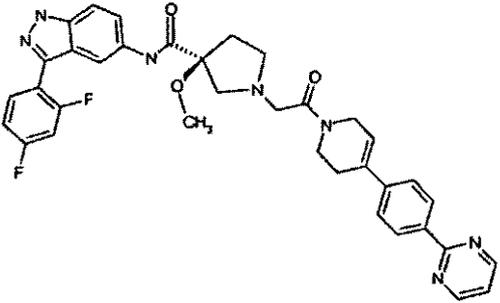
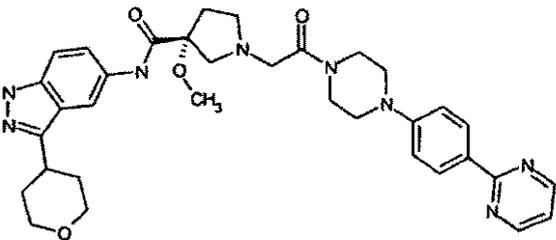
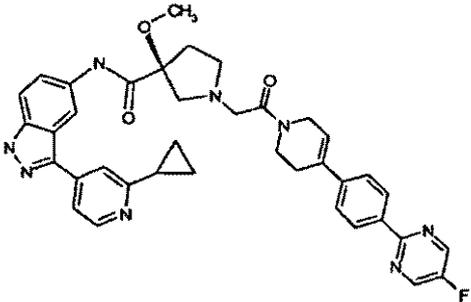
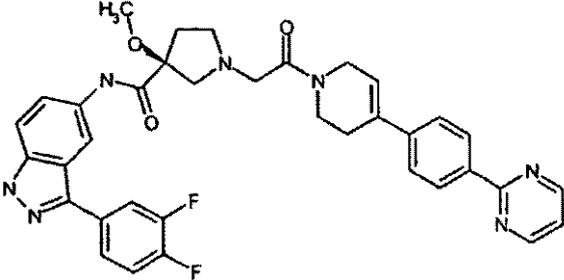
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
463		647.4	3.73
464			
465		665	2.6
466		615.3	2.24

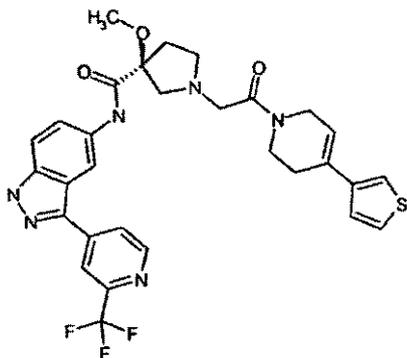
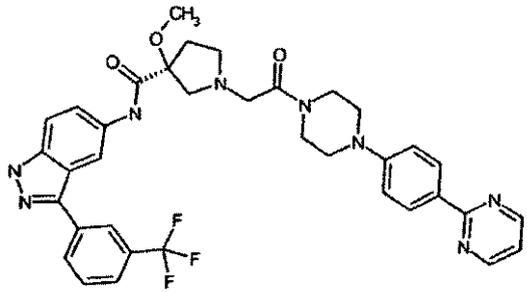
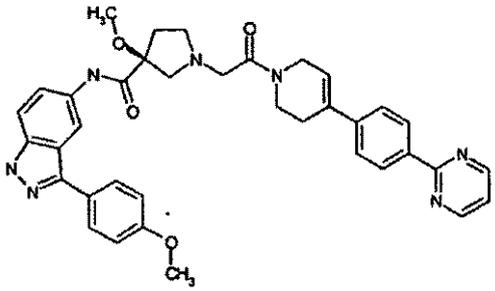
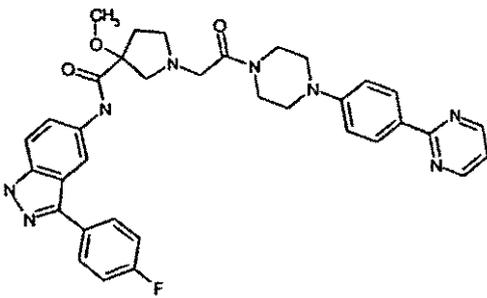
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
467		658	2.28
468			
469		558.1	2.35
470		632	3.09

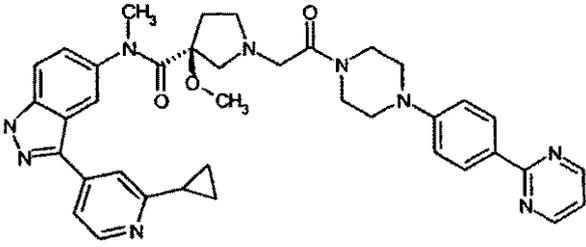
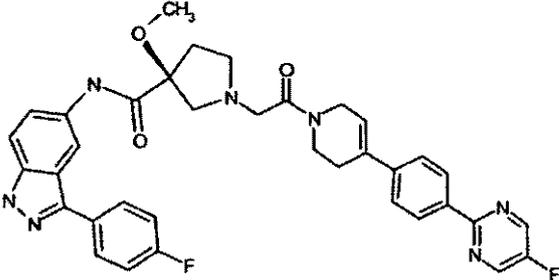
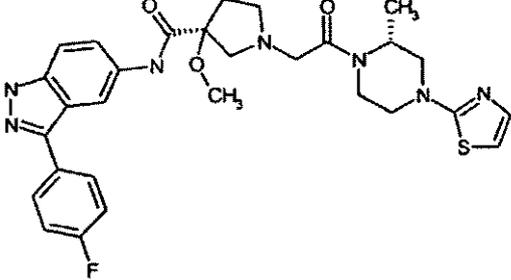
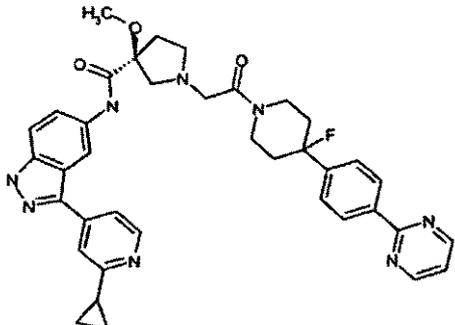
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
471		686.4	2.7
472			
473		657	2.35
474		592.3	1.82

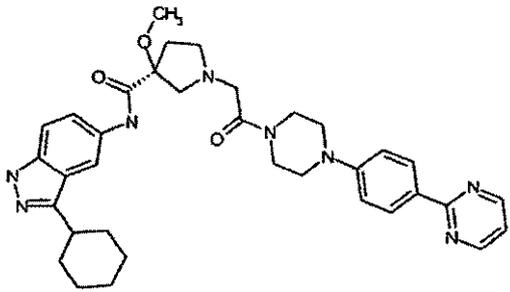
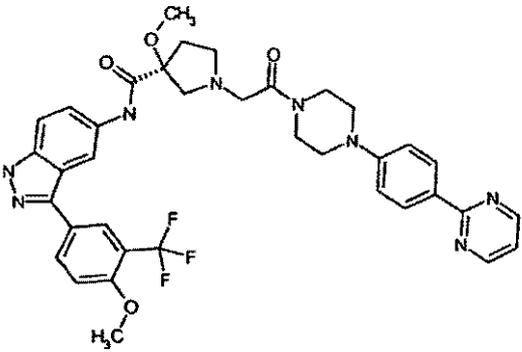
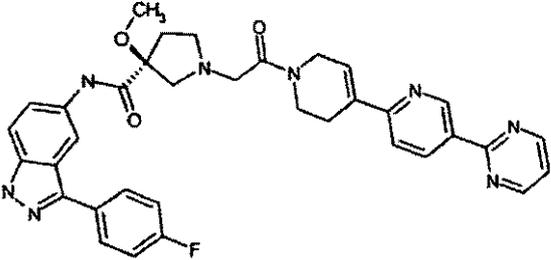
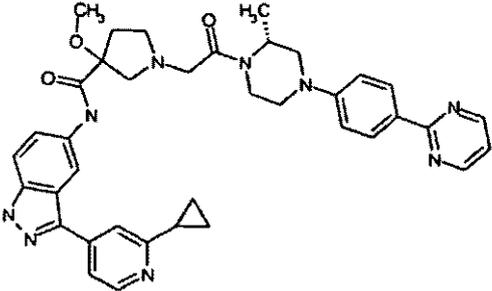
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
475			
476		623.3	3.17
477		-2.18	2.18
478		662.4	3.33
479		634	3.09

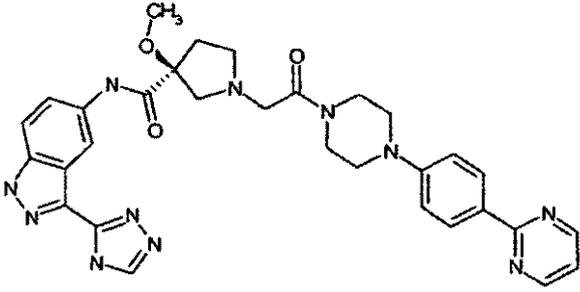
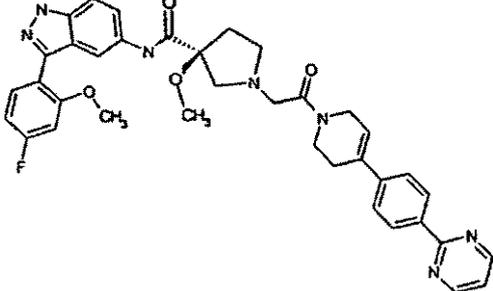
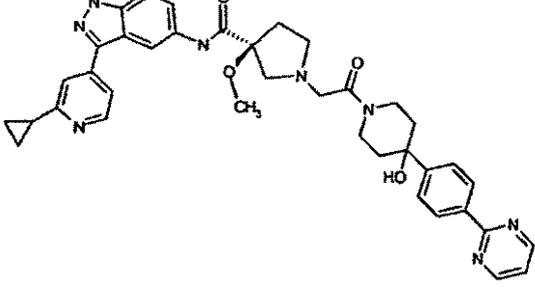
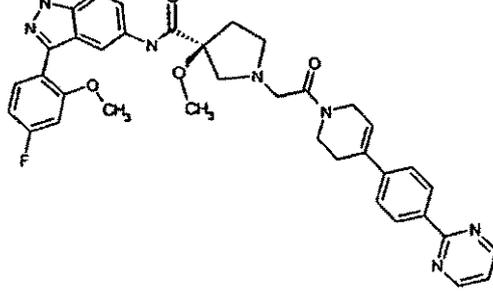
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
480		663	3.21
481		685.4	4.18
482			
483		683	2.89
484		646.4	3.12

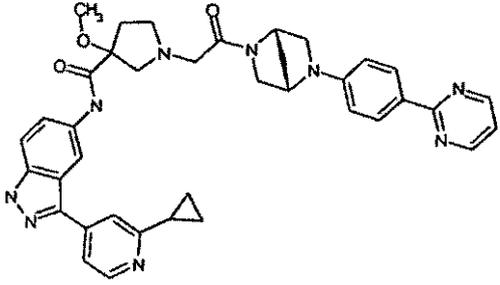
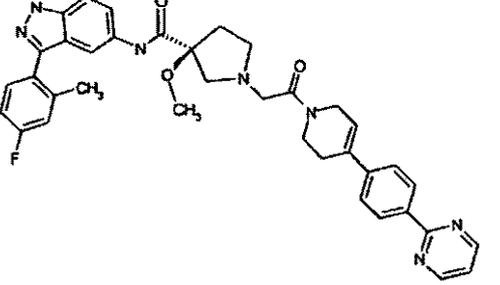
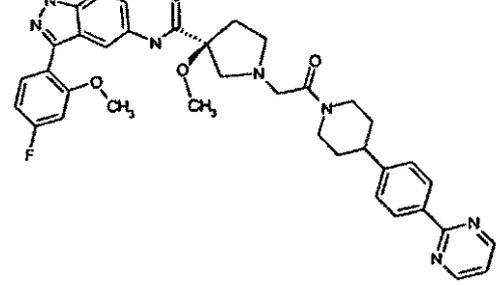
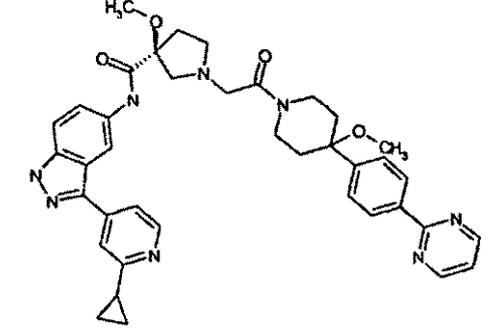
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
485		650	2.58
486		650.4	2.96
487			
488		673	2.63
489		650.4	3.11

Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
490		611.3	3.37
491			
492		644	2.75
493			

Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
494		672.4	2.11
495		650	3.47
496		649.3	4.08
497		675.4	2.46

Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
498			
499			
500		633	2.73
501			

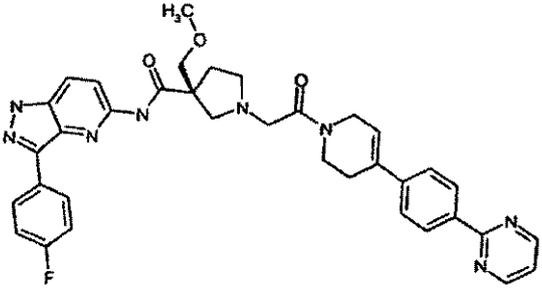
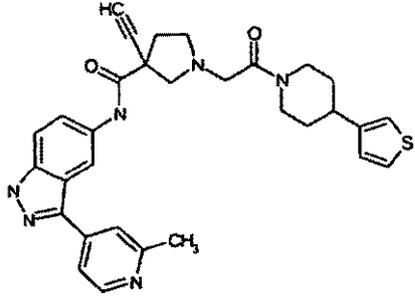
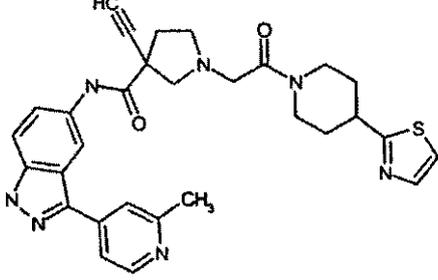
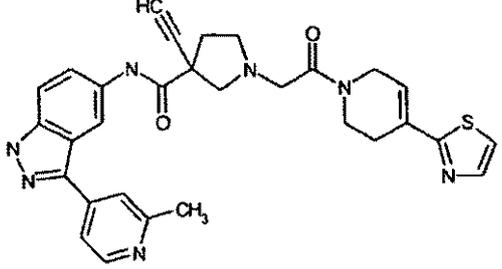
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
502		689	2.22
503		622.2	2.68
504		673.4	1.79
505			

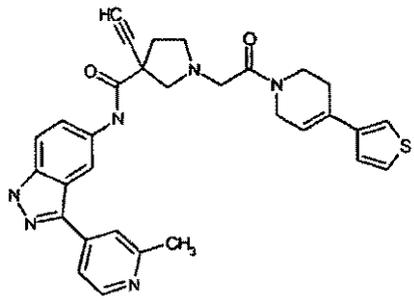
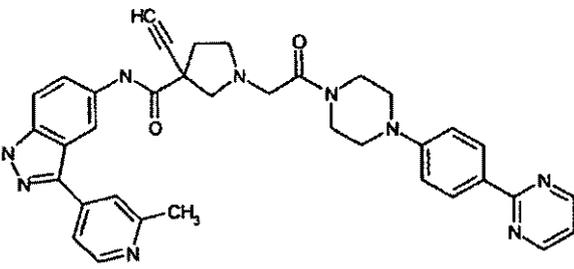
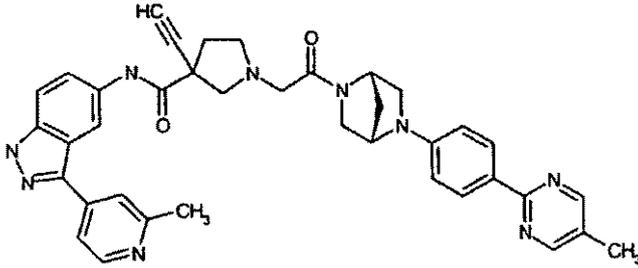
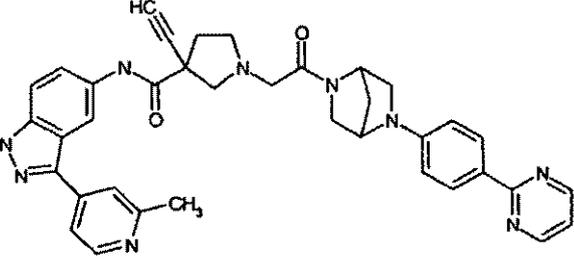
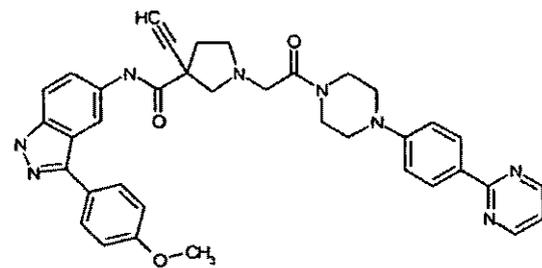
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de retención (min)
506			
507		646.4	3.03
508		664.4	3.02
509		687.4	2.34

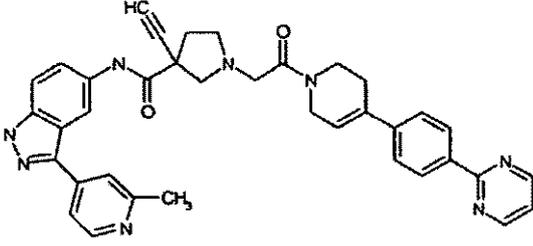
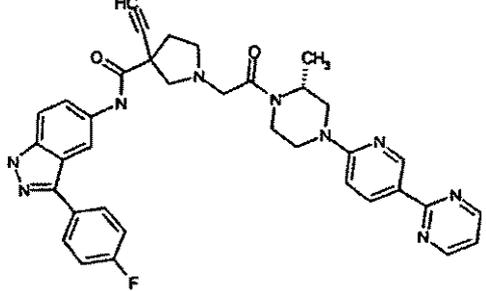
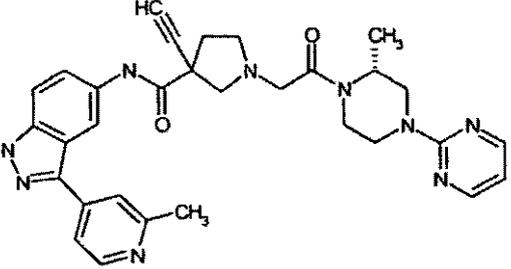
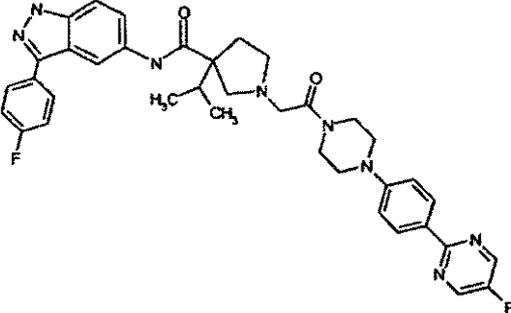
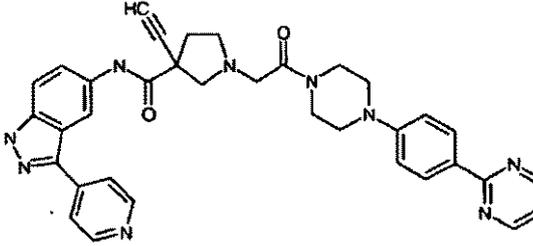
**EJEMPLOS 510-602**

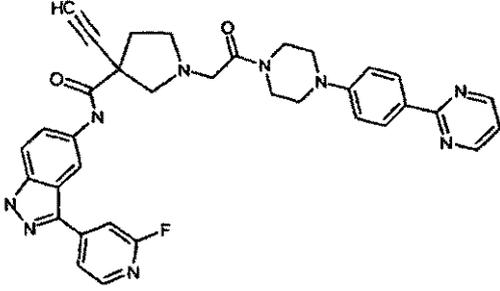
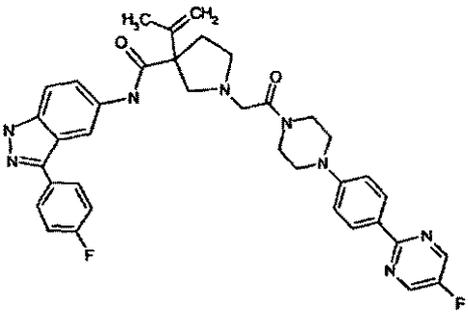
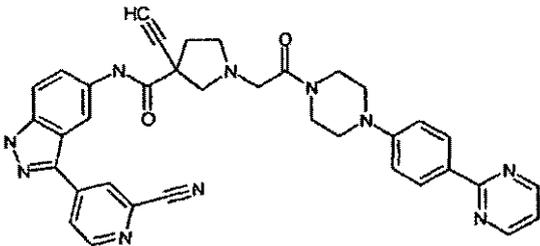
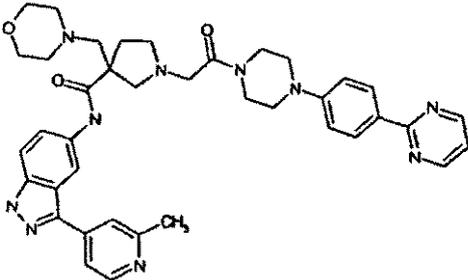
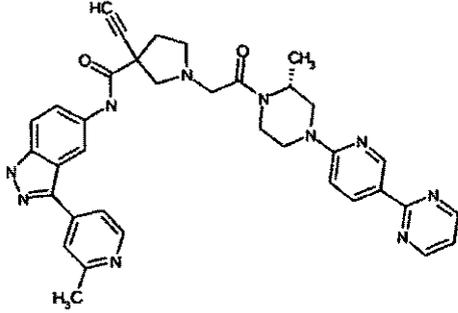
Siguiendo procedimientos similarmente esenciales a los ejemplos descritos anteriormente, se prepararon los compuestos en la Tabla 23.

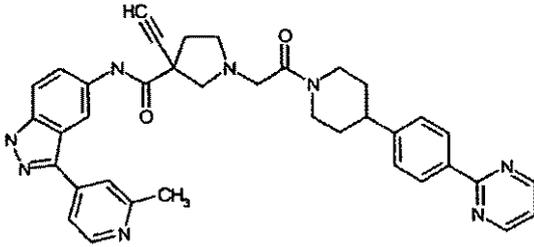
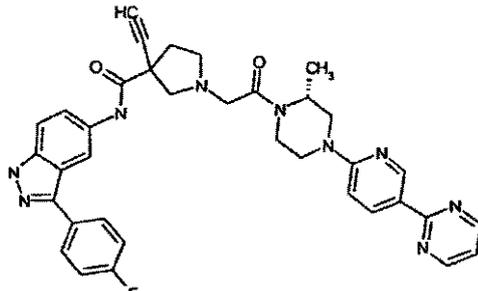
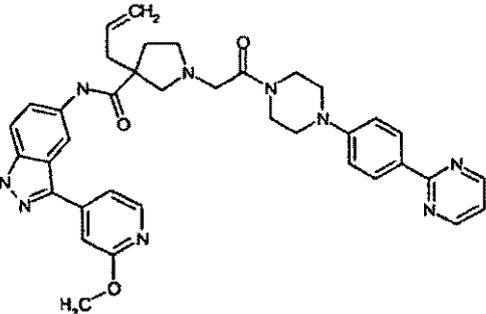
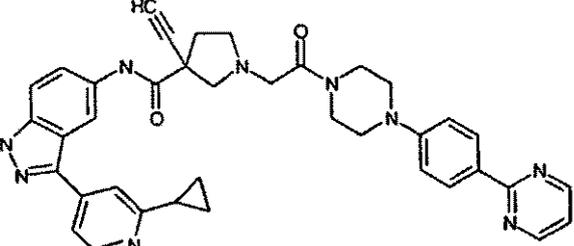
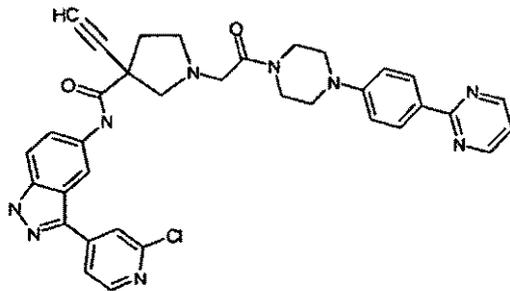
Tabla 23

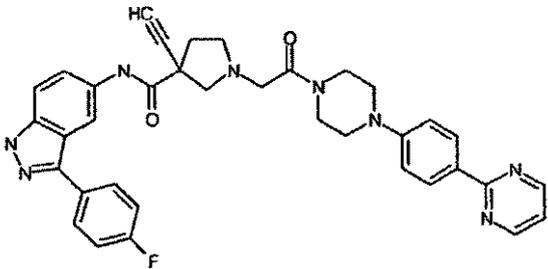
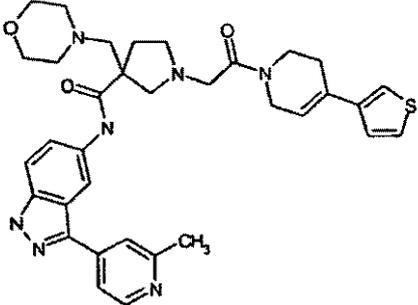
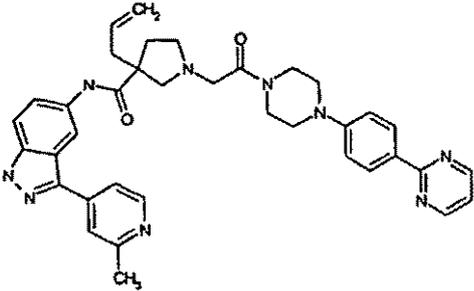
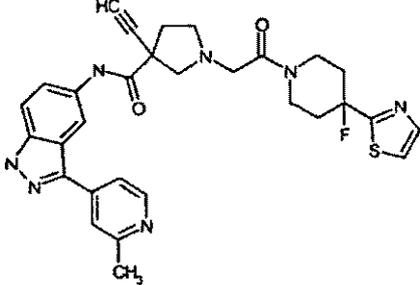
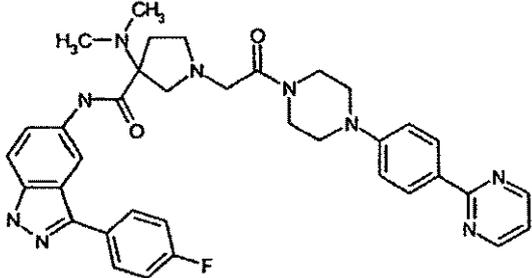
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de Retención (min)
510		647,3	3,7
511		553	2,42
512		554	1,88
513		626	1,9

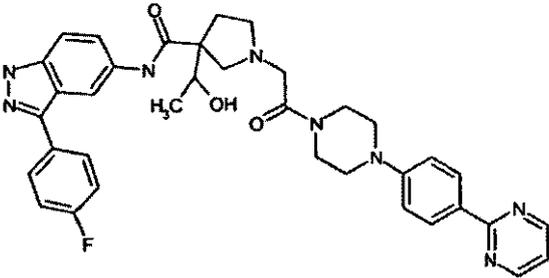
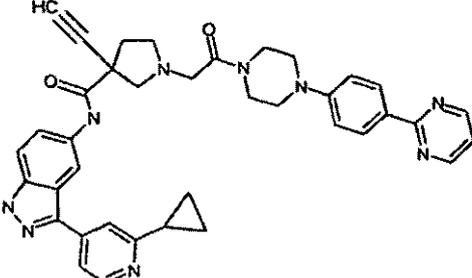
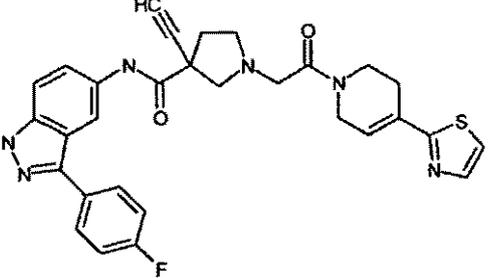
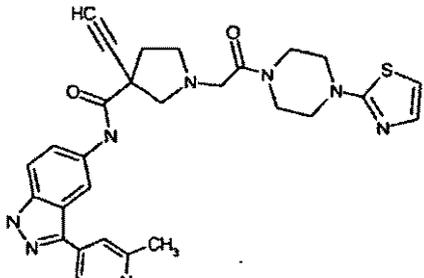
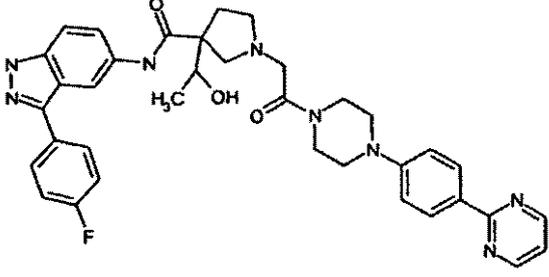
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de Retención (min)
514		551	2,94
515		626	1,9
516		652	2,19
517		638	1,84
518		641	2,93

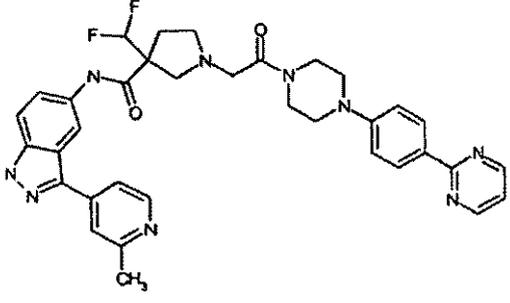
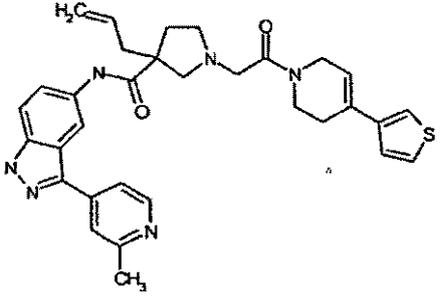
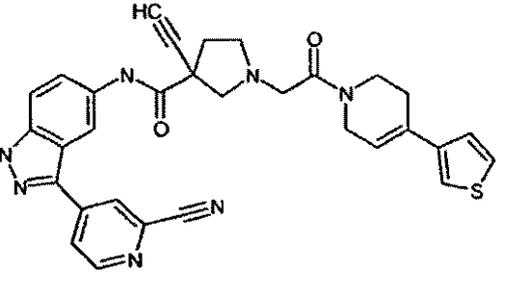
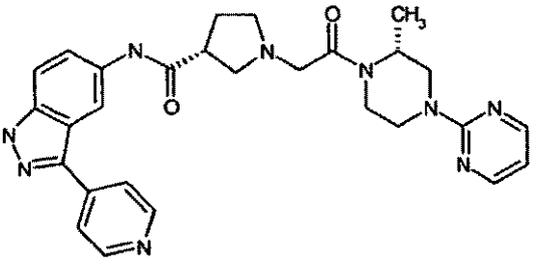
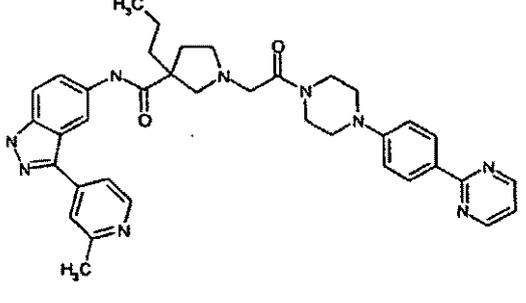
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de Retención (min)
519		623	1,97
520		644	2,53
521		564	1,74
522		665	3,17
523		612	1,97

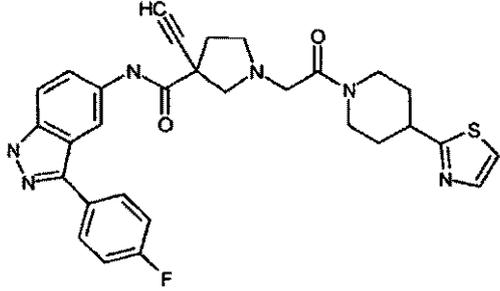
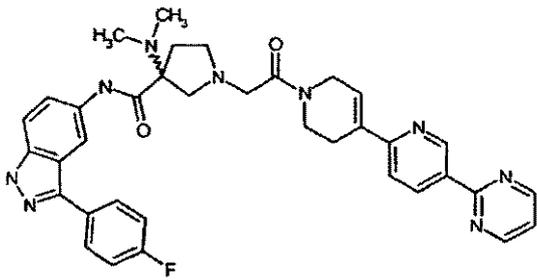
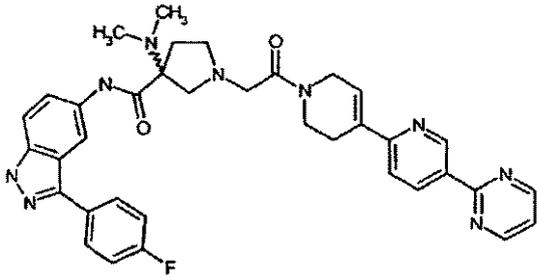
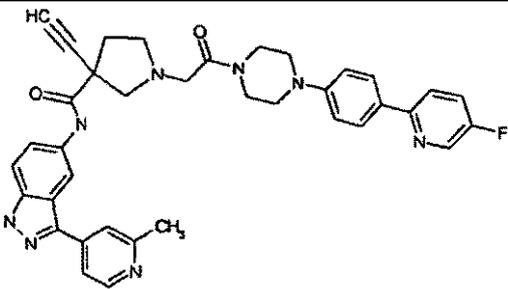
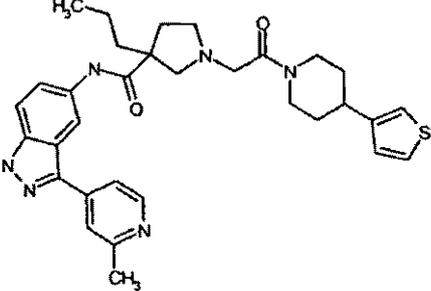
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de Retención (min)
524		630	2,59
525		663	3,17
526		637	2,5
527		701,4	2,64
528			

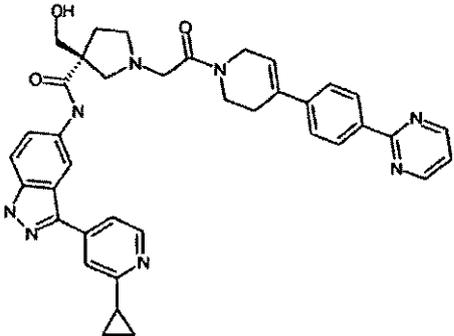
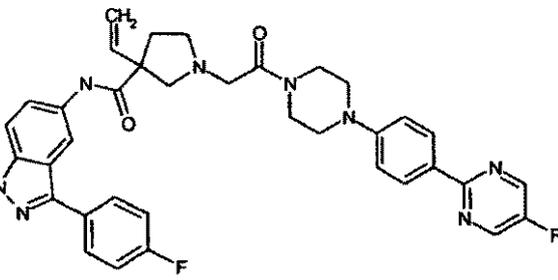
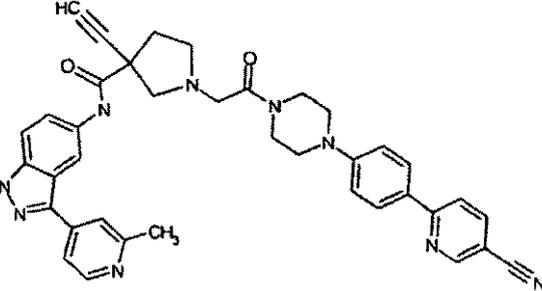
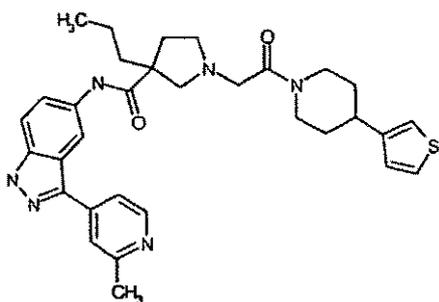
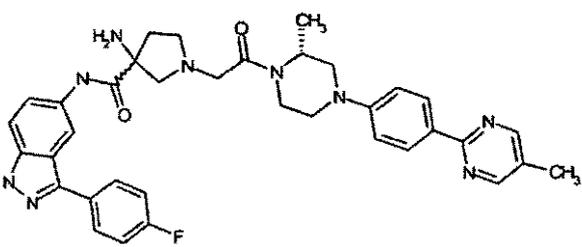
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de Retención (min)
529		625	2,57
530		644	2,53
531		658,4	2,68
532		652	2,26
533		646	2,86

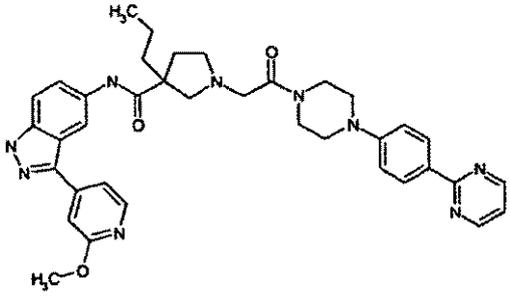
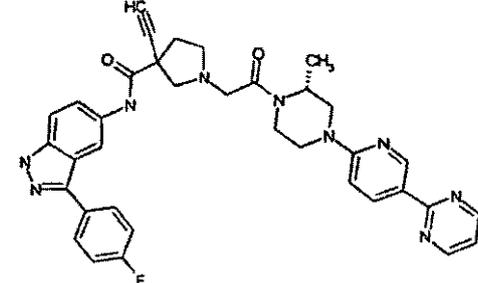
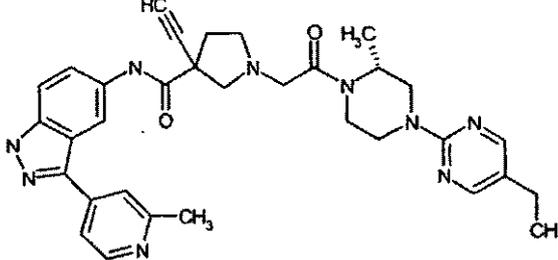
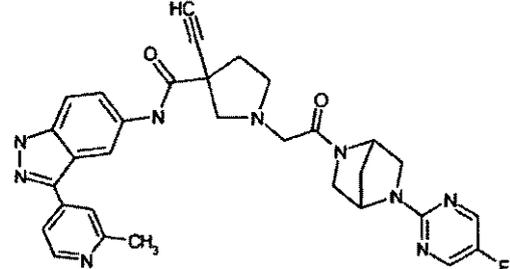
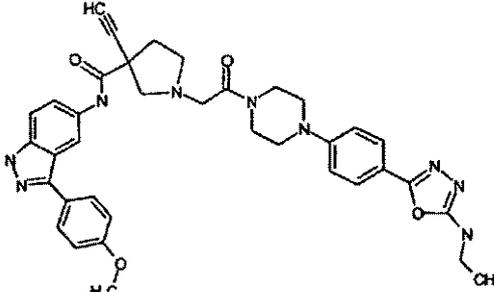
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de Retención (min)
534		629	2,85
535		626,3	2,87
536		642,4	2,25
537		572,3	2,06
538			

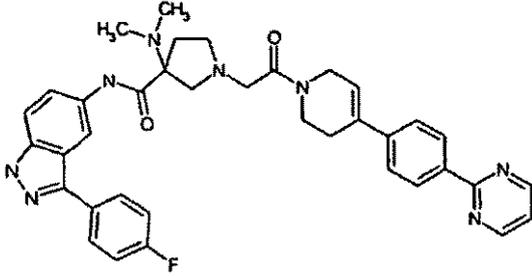
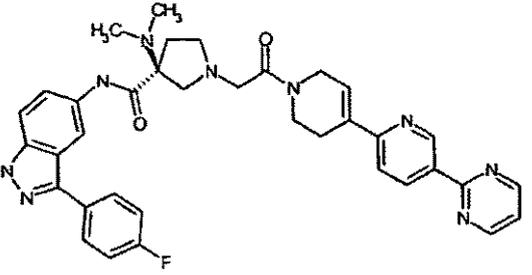
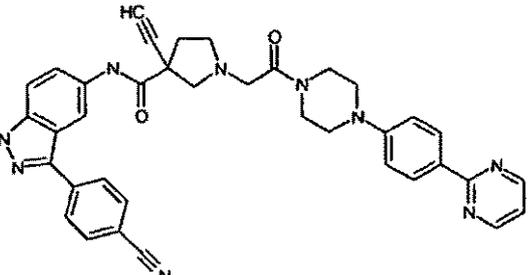
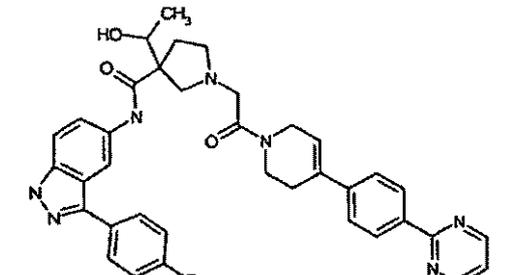
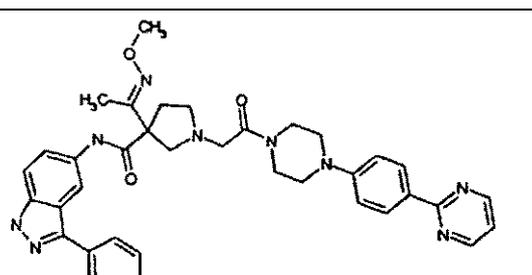
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de Retención (min)
539		649	2,68
540		652	1,98
541		555	2,7
542			
543		555	1,43

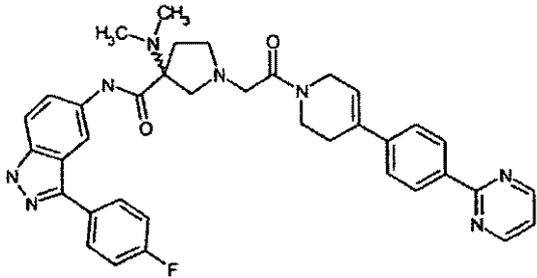
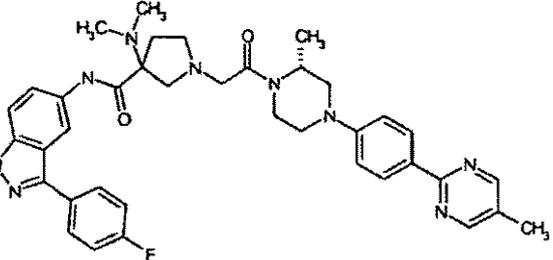
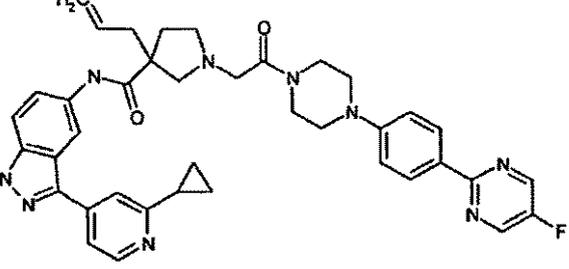
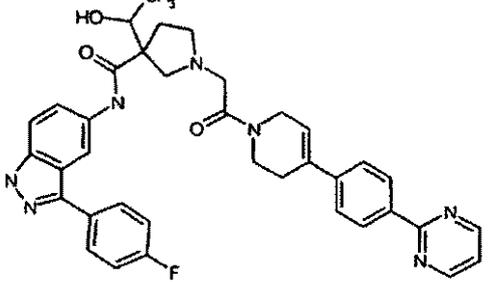
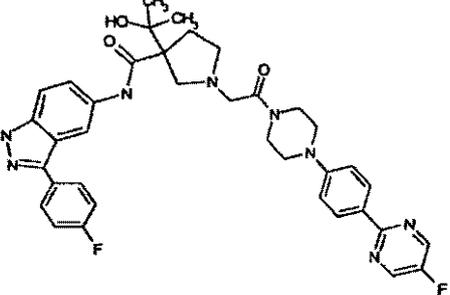
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de Retención (min)
544		652,4 (2,21)	2,21
545		567,3	
546		562	2,76
547		526	0,82
548		644,4	2,26

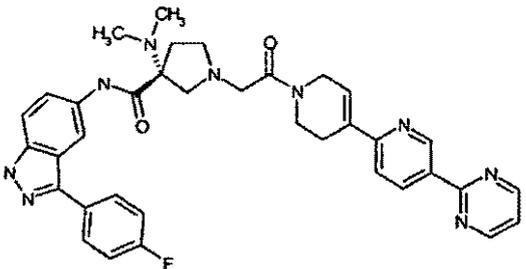
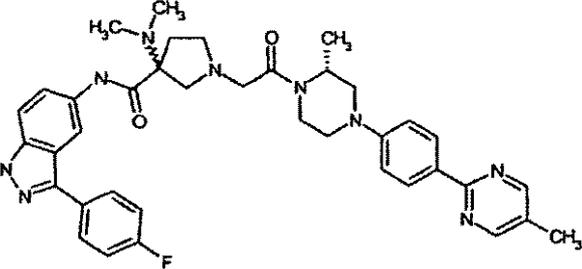
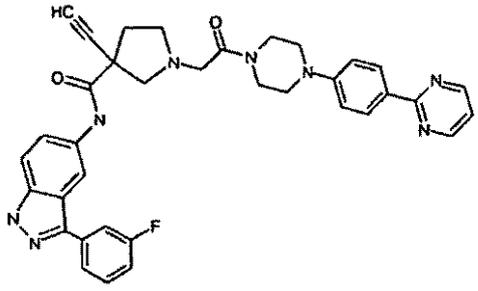
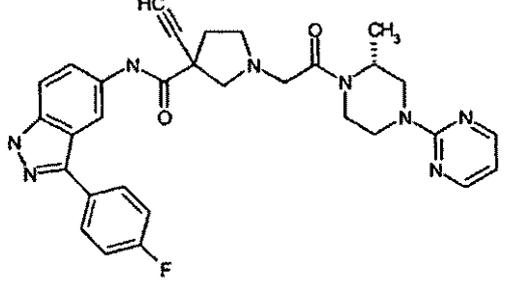
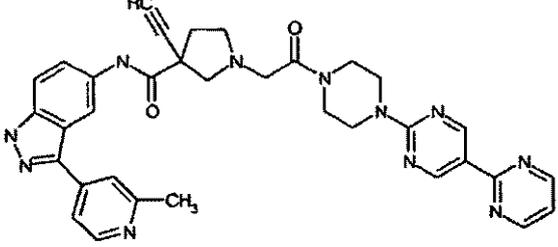
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de Retención (min)
549		557	2,61
550		646	2,8
551		676	3,12
552		643	2,02
553		571,3	2,55

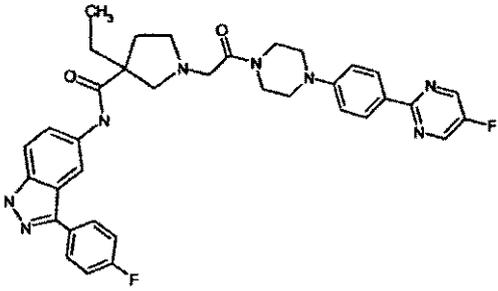
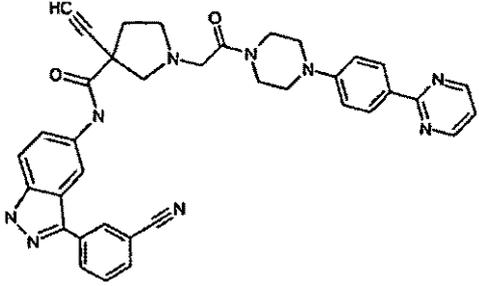
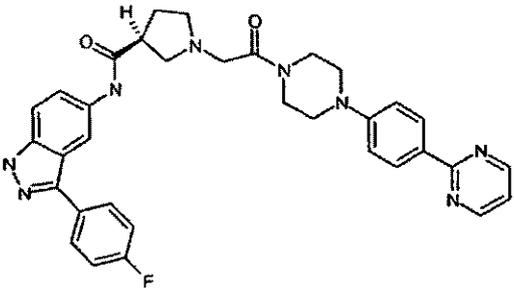
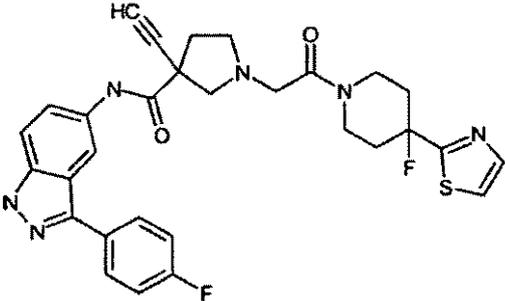
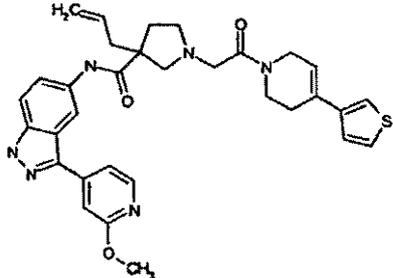
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de Retención (min)
554		655,4	2,87
555		649	3,1
556		650	2,57
557		571,3	2,16
558		648	3,85

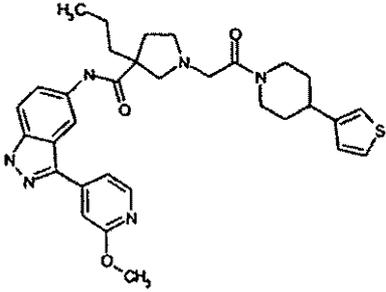
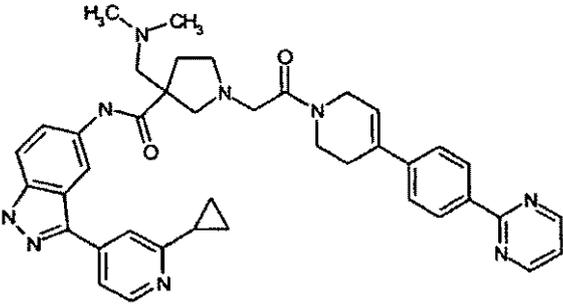
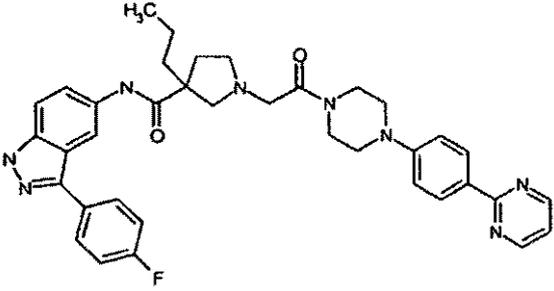
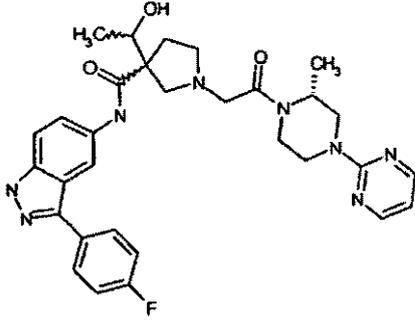
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de Retención (min)
559		660,4	2,72
560		644	2,53
561		592	1,88
562		580	1,94
563		674	2,42

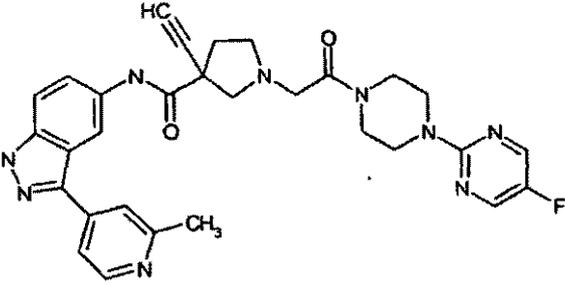
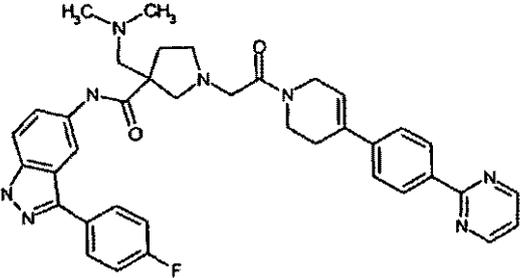
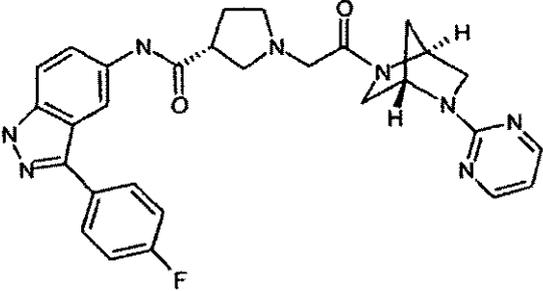
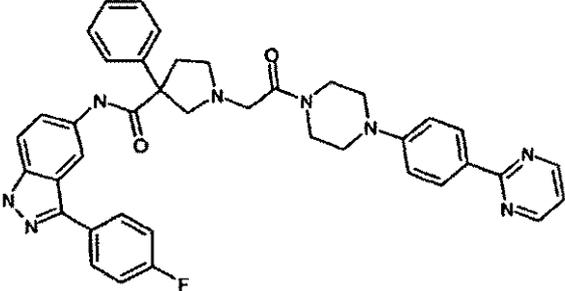
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de Retención (min)
564		645	3,35
565		646	2,8
566			
567		646	3,15
568		676	3,12

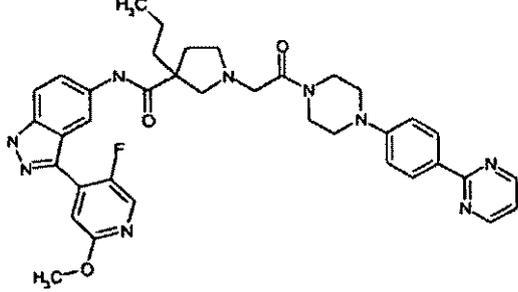
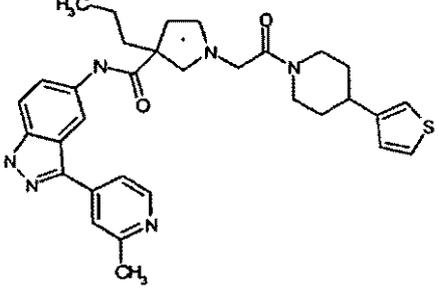
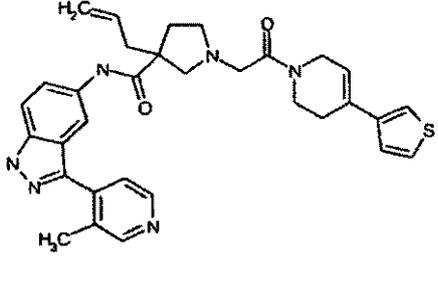
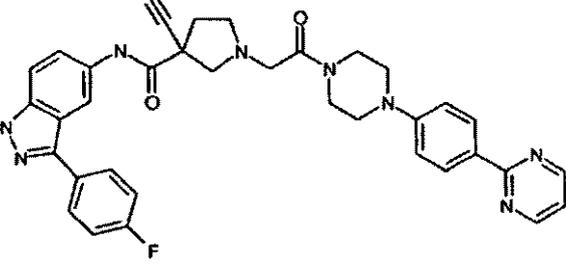
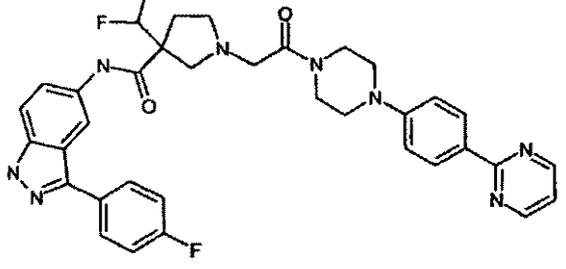
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de Retención (min)
569		645	3,34
570		676	3,4
571		686,4	2,57
572		646	3,17
573		681	3,05

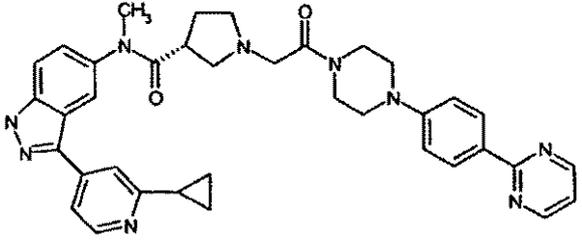
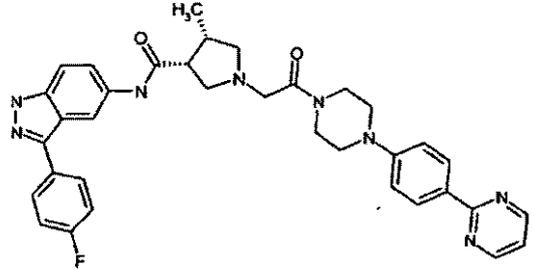
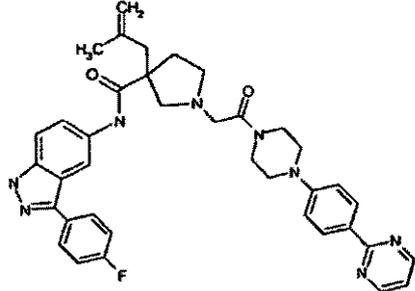
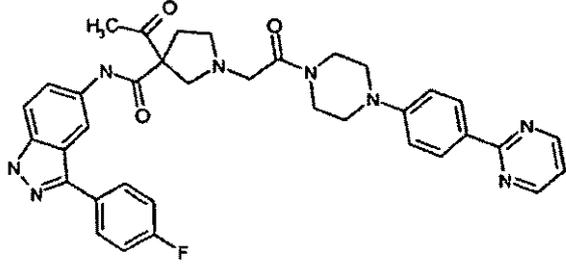
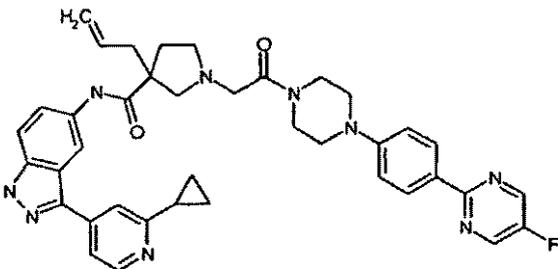
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de Retención (min)
574		646	2,8
575		676	3,35
576		629	2,72
577		567	2,61
578		628	2,27

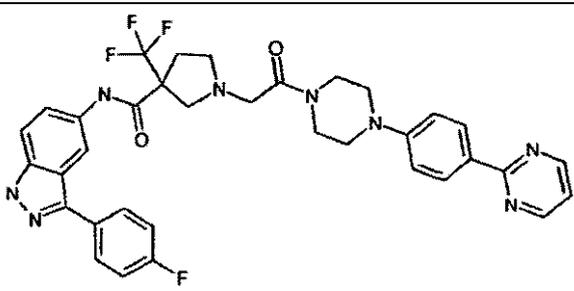
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de Retención (min)
579		651	3,48
580		636	2,69
581		605,4	3,72
582		575,3	2,98
583		583,3	2,91

Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de Retención (min)
584		587,3	2,76
585			
586		647,4	3,08
587			

Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de Retención (min)
588		568	1,96
589			
590		541	2,18
591		681,2	4,21

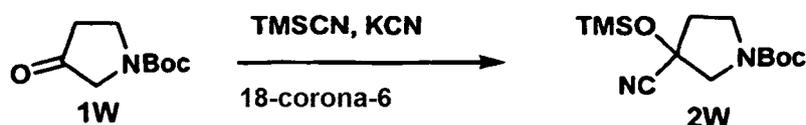
Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de Retención (min)
592		678,4	2,95
593		571,3	2,61
594		567,3	2,1
595		629	2,78
596		655,4	

Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de Retención (min)
597		642,4	1,85
598		619,4	3,71
599		659	2,94
600		647	2,91
601			

Ej.	Compuesto	M+1	Tiempo de Retención (min)
602			

### Preparación de 37

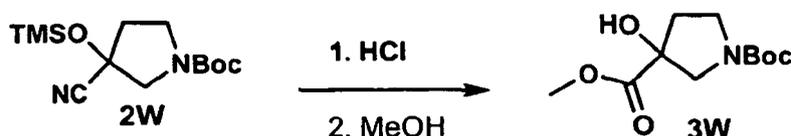
#### Etapa 1: Preparación de éster terc-metilico del ácido 3-ciano-3-trimetilsilaniloxi-pirrolidin-1-carboxílico



- 5 A una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-oxo-pirrolidin-1-carboxílico **1W** (10 g, 52,3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) a 0 °C se le añadió cianuro de trimetilsililo (8,5 ml, 63,6 mmol), cianuro de potasio (0,34 g, 5,23 mmol) y 18-corona-6 (1,38 g, 5,23 mmol). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se extinguió con NaHCO<sub>3</sub> saturado (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano 1/8 dando el producto deseado **2W** (2 g, 81%).

#### Etapa 2:

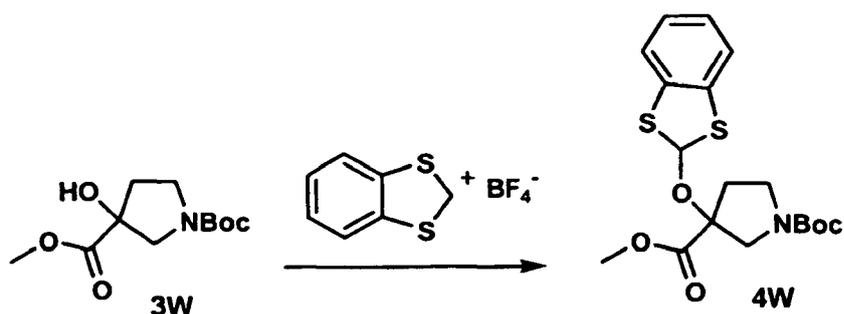
#### Preparación de éster 3-metilico de éster 1-terc-butílico del ácido 3-hidroxi-pirrolidin-1,3-dicarboxílico



- 15 Una mezcla de compuesto **2W** (5,3 g, 25 mmol), MeOH (50 ml), disolución 4 N de HCl en dioxano (10 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se añadió THF (20 ml) seguido de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml), trietilamina (16 ml) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (11 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. Se diluyó el residuo con éter (200 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano 1/1 después EtOAc/hexano 2/1 dando el producto deseado **3W** (4,35 g, 71%).

#### Etapa 3:

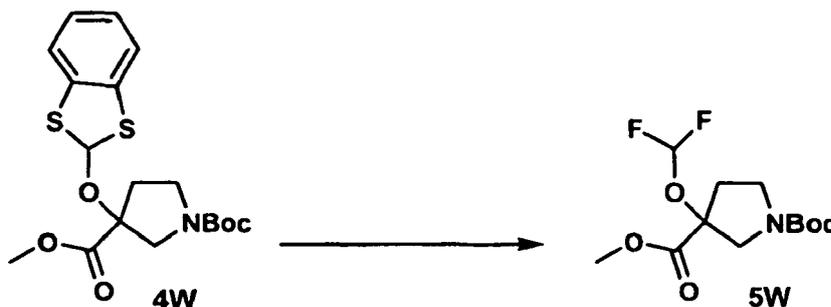
#### Preparación de éster 3-metilico de éster 1-terc-butílico del ácido 3-(benzo[1,3]ditiol-2-iloxi)-pirrolidin-1,3-dicarboxílico



5 A una disolución de compuesto **3W** (2,8 g, 11,4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) se le añadió tetrafluoroborato de 1,3-benzoditio-2-ilio (5,4 g, 22,8 mmol) seguido de piridina (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cinco días. Se inactivó la mezcla de reacción con trietilamina (9,6 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se lavó con agua (100 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano 1/4 después EtOAc/hexano 1/2 dando el producto deseado **4W** (2,75 g, 61%).

#### Etapa 4:

#### Preparación de éster 3-metilico de éster 1-terc-butílico del ácido 3-difluorometoxi-pirrolidin-1,3-dicarboxílico



10 A una disolución de compuesto **4W** (2,45 g, 6,16 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se le añadió DAST (3,97 g, 24,64 mmol). Después de 5 minutos se añadió NIS (4,29 g, 18,5 mmol). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió después hasta  $0^\circ\text{C}$  y se trató con cuidado con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (60 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano 1/4 dando el producto deseado **5W** (0,45 g, 25%).

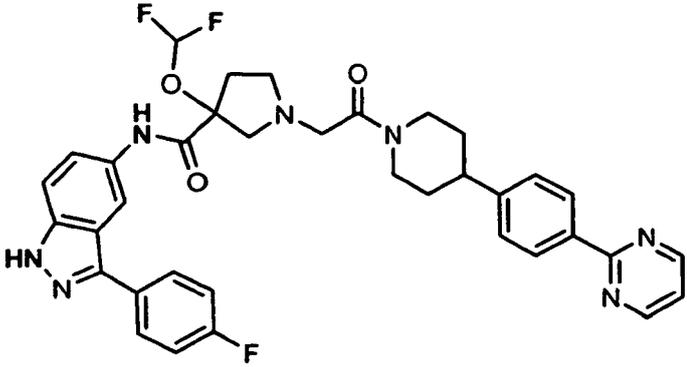
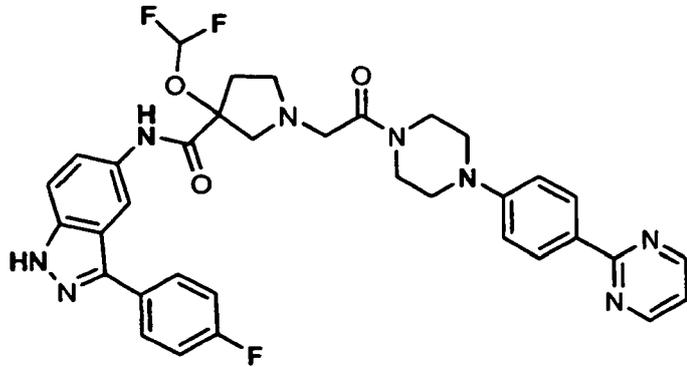
#### EJEMPLOS 603-605

Siguiendo procedimientos similares a los descritos en el presente documento, por ejemplo, los ejemplos 1, 3 a 60, 85, 98, 128, 183, 184, se prepararon los compuestos de la tabla 24 a partir del compuesto **5W**. En la tabla 23 "Ej." representa "ejemplo".

20

Tabla 23

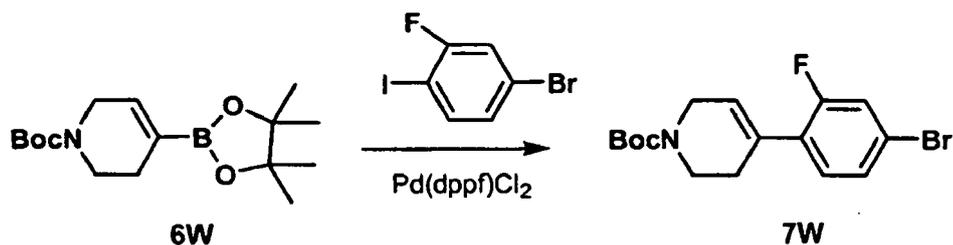
<u>Ej.</u>	<u>Compuesto</u>	<u>Espec. mas. CLEM MH</u>	<u>Tiempo de retención (minutos)</u>
603		668	3,16

604		670	3,14
605		671	3,13

### Preparación de 38

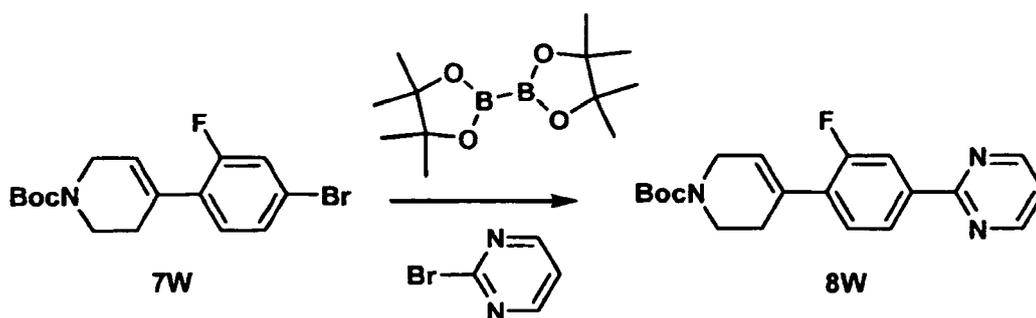
**Etapla 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico**

5



10 Una mezcla de compuesto **6W** (1 g, 3,23 mmol), 4-bromo-2-fluoro-1-yodo-benceno (1,46 g, 4,85 mmol), carbonato de potasio (1,4 g, 9,69 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,264 g, 0,323 mmol) y dioxano/agua 4/1 (10 ml) se desgasificó durante 15 minutos. Después, se calentó a 80 °C durante una noche. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano 1/10 dando el producto deseado **7W** (0,9 g, 78%).

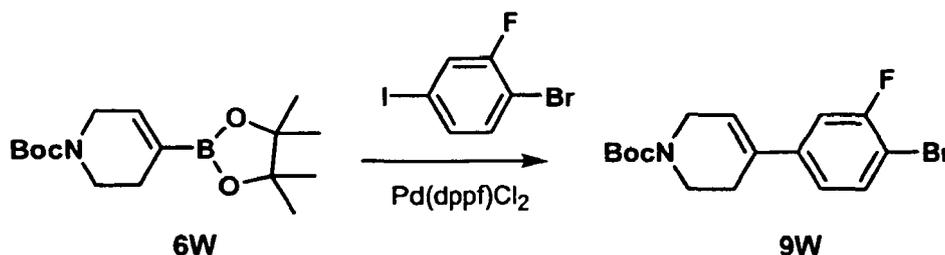
**Etapla 2: Preparación de éster 1-terc-butílico del ácido 4-(2-fluoro-4-pirimid-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H piridin-1-carboxílico**



- Una mezcla de compuesto **7W** (0,9 g, 2,53 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,96 g, 3,79 mmol), acetato de potasio (0,74 g, 7,6 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,21 g, 0,25 mmol) y dimetilsulfóxido (10 ml) se desgasificó durante 10 minutos. Después, se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron carbonato de potasio (1,75 g, 12,63 mmol), 2-bromopirimidina (0,48 g, 3,03 mmol) y agua (10 ml). La mezcla se purgó de nuevo con nitrógeno durante 20 min. Se añadió tetraquitrifenilfosfina de paladio (0,29 g, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h más. Se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una fase de Celite y se lavó con acetato de etilo. Se diluyó con agua (50 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano 1/5 dando el producto deseado **8W**.

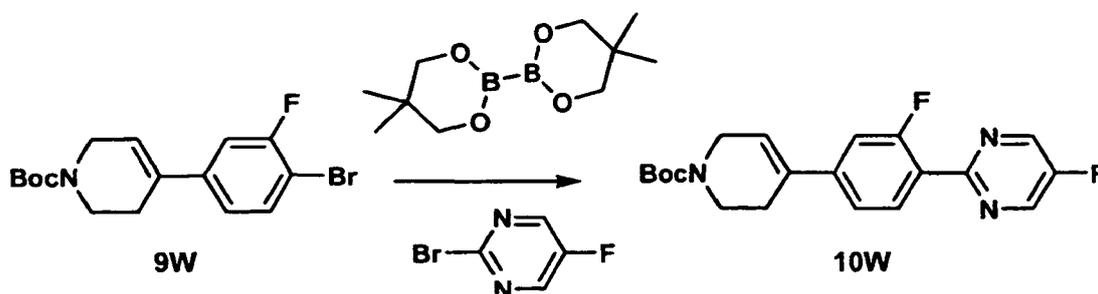
#### Preparación de 39

**Etapla 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico**



- El compuesto **9W** se preparó a partir del compuesto **6W** usando esencialmente el mismo procedimiento que se describió para la preparación del compuesto **7W** a partir del compuesto **6W**.

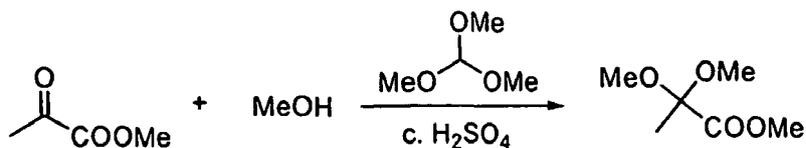
**Etapla 2: Preparación de éster 1-terc-butílico del ácido 4-(3-fluoro-4-pirimid-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico**



- El compuesto **10W** se preparó a partir del compuesto **9W** usando esencialmente el mismo procedimiento que se describió para la preparación del compuesto **8W** a partir del compuesto **7W** pero usando bis(neopentilglicolato)diboro y 2-bromo-6-fluoropirimidina en lugar de bis(pinacolato)diboro y 2-bromo-pirimidina.

#### Preparación 40

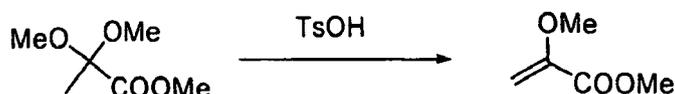
**Preparación de  $\alpha,\alpha$ -dimetoxipropionato de metilo**



Se siguió un procedimiento similar al de Ernest Wenkert, y col. (JACS, 1983, 105, 2021-2029). Se calentó una disolución de piruvato de metilo (44 g), ortoformiato de trimetilo (62 ml), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (0,2 ml) en MeOH (120 ml) a reflujo durante 4 horas. En el periodo de una hora siguiente, se separó por destilación el disolvente (aproximadamente 80 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 10 °C, se vertió en una disolución de KOH (1,2 g KOH en 600 ml de agua), y se extrajo con éter (3 x). Se lavaron los extractos de éter combinados con salmuera y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). Después de la concentración, se destiló el residuo a vacío para proporcionar el acetal (40 g, 62%, 40-43C/1 torr).

#### Preparación 41

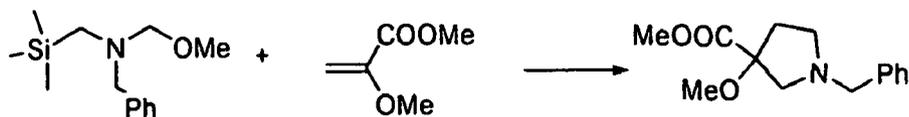
##### 10 Preparación de 2-metoxiacrilato



Se siguió el procedimiento de Ernest Wenkert, y col. (JACS, 1983, 105, 2021-2029). En un matraz de una boca se cargó  $\alpha,\alpha$ -dimetoxipropionato (150 g) y ácido toluenosulfónico monohidratado (3 g) y se unió una cabeza de destilación de trayectoria corta. La mezcla se calentó a 140 °C (temperatura del baño de aceite) y el metanol comenzó a salir en primer lugar. Después el producto (76 g) se separó por destilación tras haberse elevado la temperatura del baño de aceite por encima de 190 °C.

#### Preparación 42

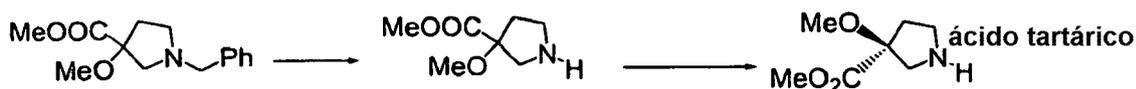
##### 20 Preparación de éster metílico del ácido 1-bencil-3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico



A una disolución agitada de 2-metoxiacrilato de metilo (20,8 g, 179 mmoles) y N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil) benzilamina (55 ml, 215 mmoles) en diclorometano (160 ml) se le añadió a 0 °C una disolución de ácido trifluoroacético (2 ml) en diclorometano (10 ml). La disolución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una disolución de acetato de etilo/hexanos/Et<sub>3</sub>N (1000:3000:4 a 1000:1000:3) para dar el compuesto del título (17,7 mg, 40%).

#### Preparación 43

##### 30 Preparación de sal de ácido tartárico de éster metílico del ácido 3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico



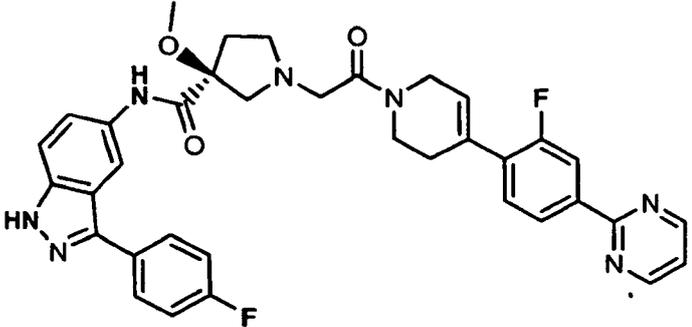
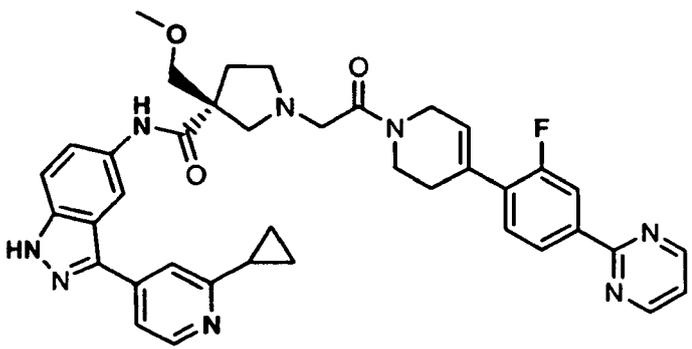
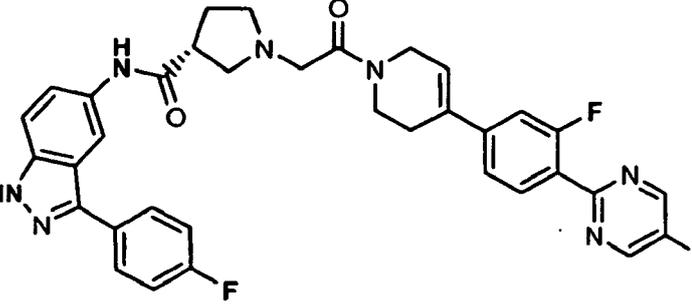
Se hidrogenaron 2,49 g de éster metílico del ácido 1-bencil-3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico en etanol usando Pd al 10%/C a 55 psi de hidrógeno durante 24 h. La filtración del Pd/C seguido de evaporación del etanol dio 1,6 g de producto debencilado bruto. El producto en bruto se disolvió en 95 ml de metanol y se añadieron 1,35 g de ácido L-tartárico. Después de 24 h, se filtraron los cristales y se recrystalizaron en metanol dando 13,4 gramos del producto del título.

#### 35 EJEMPLOS 606-608

Siguiendo procedimientos similares a los descritos en el presente documento, por ejemplo, las preparaciones 38 a 43, y los ejemplos 1, 3 a 60, 85, 98, 128, 183, 184, se prepararon los compuestos en la tabla 25. En la tabla 25 "Ej."

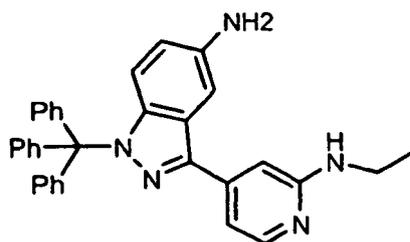
representa "ejemplo".

**Tabla 25**

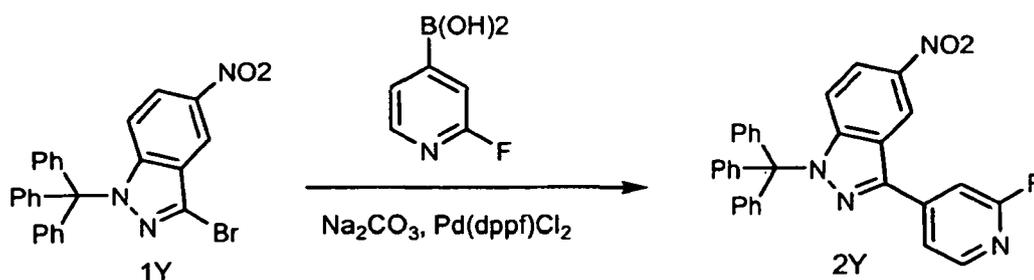
Ej.	Compuesto	Espec. mas. CLEM MH	Tiempo de retención (minutos)
606		650	3,28
607		687	2,55
608		638	3,33

**Preparación 44**

- 5 Preparación de 3-(2-etilamino-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina

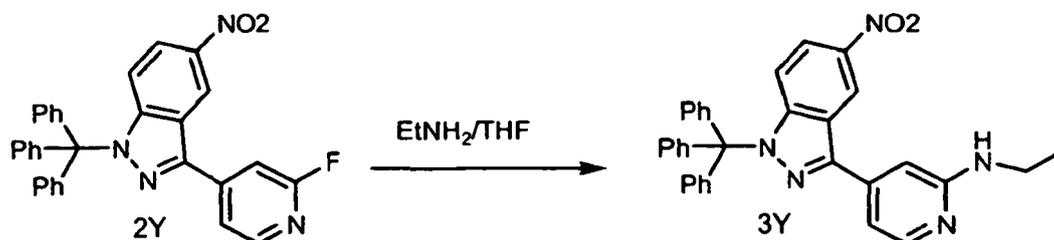


**Etapa 1: Preparación de 3-(2-fluoro-piridin-4-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol**



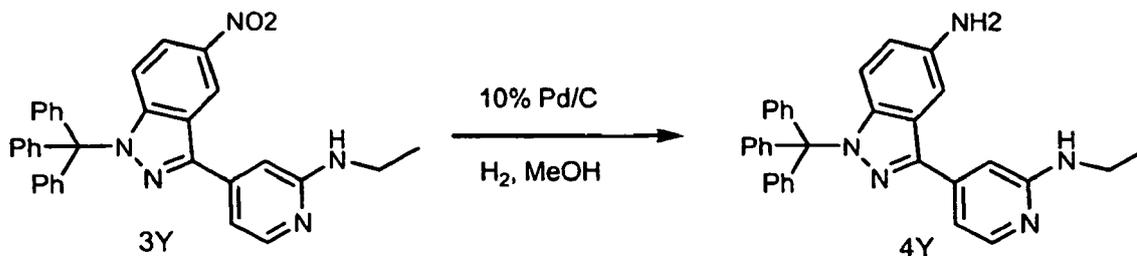
Una mezcla de 3-bromo-5-nitro-1-tritil-1H-indazol (200 mg, 0,41 mmol), ácido 2-fluoro-4-piridin-borónico (76 mg, 0,54 mmol),  $K_3PO_4$  (174 mg, 0,82 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2$  (34 mg, 0,041 mmol) y *l*-dioxano/ $H_2O$  4/1 (10 ml) se agitó a 100 °C durante 18 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una disolución de acetato de etilo al 15% en hexano dando el compuesto del título (90 mg, 44%).

**Etapa 2: Preparación de etil-[4-(5-nitro-1-tritil-1H-indazol-3-il)-piridin-2-il]-amina**

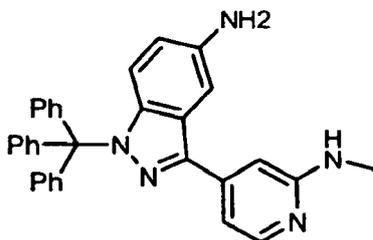


Una mezcla de 3-(2-fluoro-piridin-4-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol (800 mg, 1,6 mmol) y etilamina 2 M en THF (20 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante cuatro días. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una disolución de acetato de etilo en hexano (1:1) para dar el compuesto del título (300 mg, 36%).

**Etapa 3: Preparación de 3-(2-etilamino-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina**



Una mezcla de etil-[4-(5-nitro-1-tritil-1H-indazol-3-il)-piridin-2-il]-amina (30 mg), Pd al 10%/C (25 mg) y MeOH (15 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. Se filtró el catalizador, se lavó con MeOH y se concentró para dar el compuesto del título 4 (26 mg) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

**Preparación 45****Preparación de 3-(2-metilamino-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina**

Se preparó 3-(2-metilamino-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que en la preparación 44, excepto porque en la etapa 2 se usa metilamina en lugar de etilamina.

5 **EJEMPLOS 609-613**

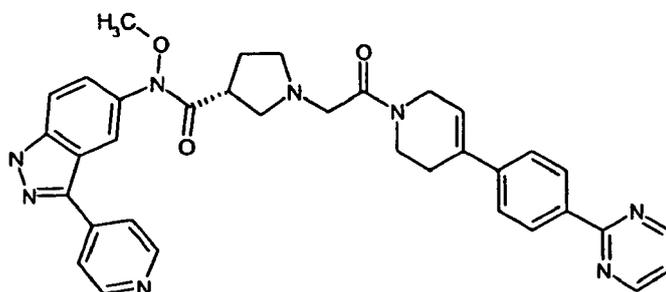
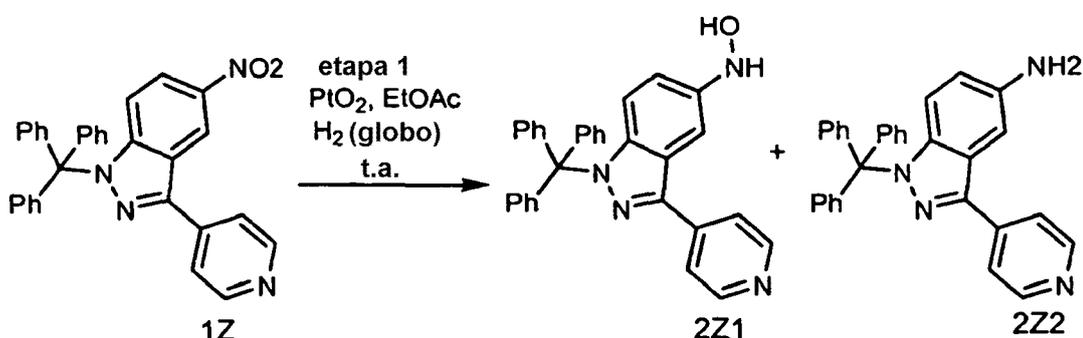
Siguiendo procedimientos similares a los descritos en el presente documento, por ejemplo, las preparaciones 44 y 45, y los ejemplos 1, 3 a 60, 85, 98, 128, 183, 184, se prepararon los compuestos en la tabla 26.

En la preparación del compuesto del ejemplo 612, en la etapa 2 de la preparación 44 se usa ciclopropilamina en lugar de etilamina.

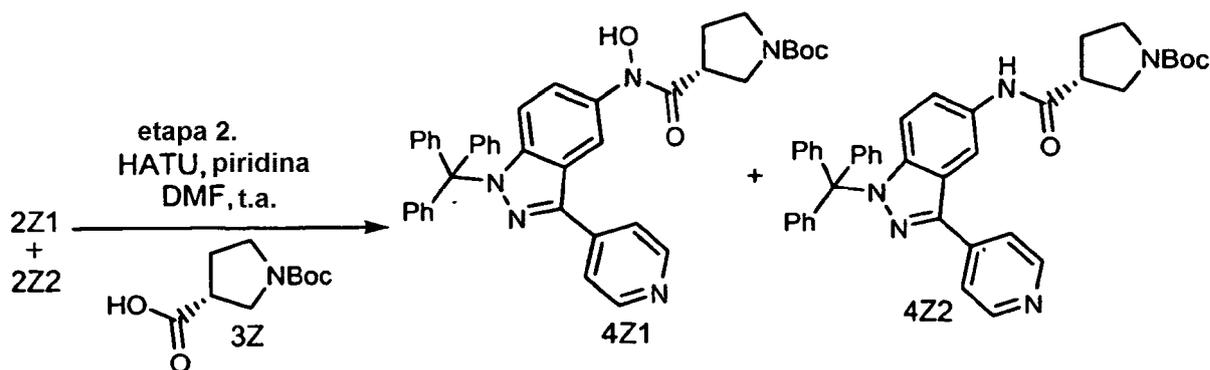
10 En la tabla 26 "Ej." representa "ejemplo".

**Tabla 26**

Ej.	Compuesto
609	
610	

**EJEMPLO 611****Etapla 1:**

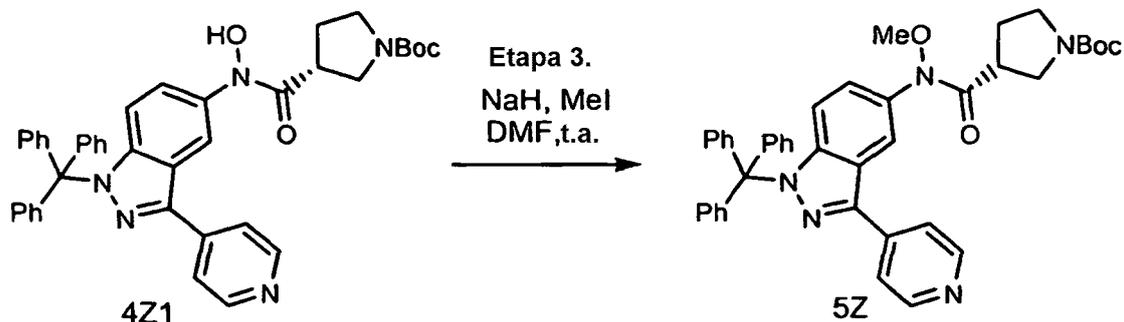
5 A una disolución de compuesto 1 (510 mg, 1,06 mmol) en acetato de etilo (15 ml), se le añadió óxido de platino sobre carbón (825 mg, 0,011 mmol, 5% de Pt, 50% de humedad). La mezcla se agitó bajo hidrógeno (globo) a t.a. hasta que desapareció el material de partida. La mezcla se filtró a través de Celite y se eliminaron los disolventes a vacío para dar una mezcla de compuesto **2Z1** y compuesto **2Z2**. La mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapla 2:**

10 La mezcla de etapa 1 se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadieron HATU (484 mg, 1,27 mmol), compuesto **3Z** (274 mg, 1,27 mmol) seguido de piridina (0,11 ml, 1,27 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche. agua y acetato de etilo se añadieron y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua (X2), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se eliminaron los disolventes a vacío. La purificación cromatográfica [hexanos - acetona, 4:1 (v/v)] dio el compuesto menos polar **4Z2** (241 mg, 35%) en forma de un aceite de color amarillo. La elución continua con el mismo sistema de disolvente dio el compuesto más polar **4Z1** (161 mg, 23%) también en forma de un aceite de color amarillo.

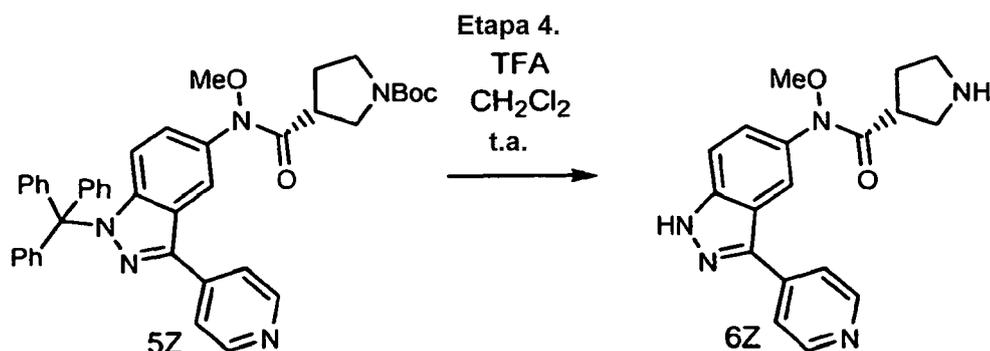
15

## Etapa 3:



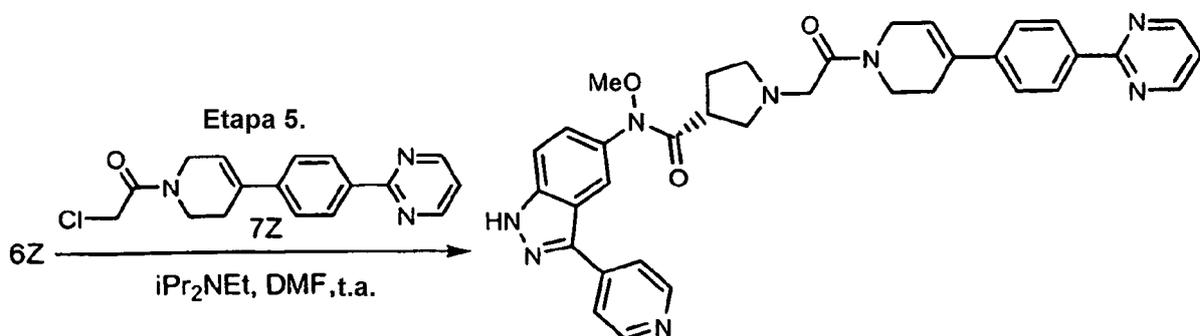
- 5 A una suspensión de hidruro de sodio (14 mg, 0,34 mmol, 60% en aceite) en N, N-dimetilformamida (5 ml) a 0 °C, se le añadió una disolución de compuesto 4A (152 mg, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y se añadió yoduro de metilo (21  $\mu$ l, 0,34 mmol). La mezcla se calentó a t.a. y se extinguió con disolución saturada de cloruro de amonio. Se añadieron agua y acetato de etilo y se separaron las fases. La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se eliminaron los disolventes a vacío. La purificación cromatográfica [hexanos - acetato de etilo, 1:1 (v/v)] dio el compuesto **5Z** (23 mg, 15%) en forma de un aceite de color amarillo.

## Etapa 4:



- 10 Se agitó el compuesto **5Z** (15 mg, 0,022 mmol) en una mezcla de diclorometano (3 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) a t.a. durante 5 h. Los disolventes se retiraron a vacío. La purificación cromatográfica [metanol (amoníaco 7 N) - diclorometano, 1:4 (v/v)] dio el compuesto **6Z** en forma de un aceite de color amarillo (3,5 mg, 30%).

## Etapa 5:



- 15 Una mezcla de compuesto **6Z** (3,5 mg, 0,010 mmol), compuesto **7Z** (3,9 mg, 0,012 mmol) y diisopropiletilamina (4 ml, 0,021 mmol) en N, N-dimetilformamida (0,5 ml) se agitó a t.a. durante una noche. Se añadieron agua y acetato de etilo y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua (X2), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se eliminaron los disolventes a vacío. La purificación cromatográfica [metanol (amoníaco 7 N) - diclorometano, 1:9 (v/v)] dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2 mg, 31%). CLEM  $\text{MH}^+$  = 615 (Rt = 2,27 min).

**ENSAYOS****Ensayo de ERK2 acoplada:**

Se sometió a prueba la actividad de los compuestos contra ERK2 inactiva en un ensayo IMAP de MEK1/ERK2 acopladas tal como sigue: se diluyeron los compuestos hasta una concentración de prueba final 25x en 100% de DMSO. Se añadieron 14  $\mu$ l de tampón quinasa (Tris.HCl 10 mM pH 7,2, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, Tween-20 al 0,01%, DTT 1 mM) que contenía 0,4 ng de proteína ERK2 de ratón no fosforilada a cada pocillo de una placa de ensayo negra de 384 pocillos. Se añadió 1  $\mu$ l de 25x compuesto a cada pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos para darle al compuesto la oportunidad de unirse a la encima inactiva. La concentración de DMSO durante la incubación inicial es del 6,7%. Se determinó que la actividad ERK2 era insensible a concentraciones de DMSO de hasta el 20%. Después se activó ERK2 y se midió su actividad quinasa mediante la adición de 10  $\mu$ l de tampón quinasa con los siguientes componentes (concentración final por reacción): 2 ng de proteína MEK1 humana (fosforilada) activa y péptidos sustrato IMAP de ERK2 4  $\mu$ M (total) (IPTTPITTTYFFFK-CONH<sub>2</sub> sin marcar 3,9  $\mu$ M y IPTTPITTTYFFFK(5-carboxifluoresceína)-CONH<sub>2</sub> 100 nM) y ATP 30  $\mu$ M. La concentración de DMSO durante la activación de ERK fue del 4%. Después de una hora, se terminaron las reacciones mediante la adición de 60  $\mu$ l de perlas de detección IMAP en tampón de unión (Molecular Devices). Se permitió que la unión se equilibrara durante 30 minutos antes de leer la placa en un lector de placas LJI Analyst Fluorescence Polarization. Se calculó la inhibición del compuesto con respecto a DMSO y patrones completamente inhibidos. Se volvieron a confirmar los compuestos activos en un ensayo independiente.

**Ensayo de ERK2 activa:**

También se determinó la actividad de ERK2 activada en el formato de ensayo IMAP usando el procedimiento resumido anteriormente. Se añadió 1  $\mu$ l de 25x compuesto a 14  $\mu$ l de tampón quinasa que contenía 0,25 ng de proteína ERK2 de ratón activa, completamente fosforilada. Tras una incubación de 30 minutos, se iniciaron las reacciones mediante la adición de 10  $\mu$ l de tampón quinasa que contenía péptido sustrato IMAP de ERK2 1  $\mu$ M (IPTTPITTTYFFFK-CONH<sub>2</sub> sin marcar 0,9  $\mu$ M y IPTTPITTTYFFFK(5-carboxifluoresceína)-CONH<sub>2</sub> 100 nM) y ATP 30  $\mu$ M. Las reacciones avanzaron durante 30 minutos antes de su finalización mediante la adición de 60  $\mu$ l de perlas de detección IMAP en tampón de unión. Se leyeron las placas tal como anteriormente tras equilibrarse la unión durante 30 minutos. Se volvieron a confirmar los compuestos activos en un ensayo independiente.

**Ensayo de agar blando:**

El crecimiento independiente del anclaje es característico de las líneas celulares tumorigénicas. Las células tumorales humanas pueden suspenderse en un medio de crecimiento que contiene agarosa al 0,3% y una concentración indicada de un inhibidor de farnesil transferasa. La disolución puede recubrirse sobre medio de crecimiento solidificado con agarosa al 0,6% que contiene la misma concentración de inhibidor de ERK1 y ERK2 que la capa superior. Después de que ha solidificado la capa superior, las placas pueden incubarse 10-16 días a 37 °C bajo CO<sub>2</sub> al 5% para permitir el crecimiento de colonias. Después de la incubación, las colonias pueden teñirse recubriendo el agar con una disolución de MTT (bromuro de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio, azul de tiazolilo) (1 mg/ml en PBS). Las colonias pueden contarse y pueden determinarse las CI<sub>50</sub>.

**El AUC (área bajo la curva de concentración-tiempo durante las 6 primeras horas (AUC<sub>6h</sub>) en la tabla 27 a continuación se determinó usando el protocolo de Cassette Accelerating Rapid Rat screen (CARRS)**

**Dosificación en animales y recogida de muestras**

Se canularon (arteria femoral) previamente ratas Sprague-Dawley macho (Charles River, Co.) con el fin de facilitar los momentos precisos de extracción de sangre, y reducir el estrés en los animales provocado por las extracciones en serie. Tras un ayuno de una noche, se administró a dos ratas por vía oral un compuesto a una dosis de 10 mg/kg en un volumen de dosis de 5 ml/kg. La sangre se extrajo en tubos que contenían heparina en serie de cada animal a las 0,5, 1, 2, 3, 4 y 6 h después de la administración y se centrifugó para generar el plasma. Se recogieron aproximadamente 100  $\mu$ l de plasma en los instantes individuales. Se almacenaron las muestras de plasma a -20 °C hasta el análisis.

**Preparación de la curva patrón y muestra de plasma**

Se generó un conjunto de 12 muestras de plasma de rata para cada NCE (es decir 6 instantes y n = 2 ratas). Se reunieron estas 12 muestras entre las dos ratas en cada instante para proporcionar 6 muestras reunidas (una muestra por instante) para cada NCE. Se sometieron a ensayo las muestras reunidas cassettes de seis (36 muestras en total) proporcionando datos sobre los seis compuestos. Las alícuotas de 50  $\mu$ l de las 36 muestras de plasma se colocaron en pocillos individuales de una placa de 96 pocillos. Se seleccionó como patrón interno un compuesto adicional (con frecuencia un análogo estructural de los compuestos de prueba). Se preparó una mini-curva de calibración (tres puntos más un cero) para cada compuesto sometido a ensayo. Se midió el plasma de rata libre de fármaco en alícuotas de 1  $\mu$ l y se añadieron a cada alícuota concentraciones conocidas de los compuestos para generar patrones de las concentraciones deseadas. Las concentraciones de los patrones se seleccionaron para

abarcó la concentración esperada de las muestras reunidas basándose en los datos recopilados de estudios previos sobre otros compuestos. Para este trabajo, se estableció que los patrones contuvieran concentraciones de 25, 250 y 2500 ng de NCE/ml de plasma. Se precipitaron los patrones de plasma por duplicado junto con las muestras. La precipitación de proteína se produjo tras la adición de 150  $\mu$ l de acetonitrilo que contenía el patrón interno a una de 1 ng/ml en cada pocillo de muestra usando el sistema Tomtec Quadra 96. Se agitaron con vórtex los patrones y muestras precipitadas y se centrifugaron en la placa de 96 pocillos. Se retiraron aproximadamente 50-100  $\mu$ l del sobrenadante y se colocaron en una placa de 96 pocillos nueva usando el sistema Tomtec Quadra 96. Se usó un volumen de 5-10  $\mu$ l del sobrenadante para su análisis mediante HPLC-EM/EM. La mini-curva patrón se ejecutó por duplicado, una vez antes y una vez después de las muestras. Por lo tanto, se analizaron un total de 14 muestras de estudio más patrones por compuesto. Además, se inyectaron blancos de disolvente antes y después de cada conjunto de 14 y tras el mayor patrón de calibración para cada compuesto; por lo tanto, se fabricaron un total de 103 inyecciones en cada sistema de HPLC para cada conjunto de seis compuestos. Pudieron fabricarse múltiples inyecciones de blanco de disolvente a partir de un único pocillo. Se designaron doce pocillos para blanco de disolvente en cada placa de 96 pocillos. Por lo tanto, se preparó un lote (cassette) de seis NCE y se sometió a ensayo usando un formato de placas de 96 pocillos.

### Análisis de HPLC-EM/EM

Se analizaron todos los compuestos usando procedimientos de monitorización de reacción seleccionada (SRM) con instrumentos para LC/EM/EM. Una vez se había completado el desarrollo del procedimiento, se configuró rápidamente el ensayo usando un molde de secuencias de inyección convencional para el ensayo CARRS.

Los compuestos finales de los ejemplos 1, 2, 4-61, 65-73, 77-84, 86, 88-98, 100, 102-114, 116-118, 120, 121, 124, 125, 151-155, 159-179, 183, 184, 186, 188-193, 196-199, 202-205, 250, 253-259, 260-299, 301-318, 320-323, 332-347, 356 (isómero Z), 356 (isómero E), 357-360, 362, 362 (compuesto 9P), 364, 368-436, 440-509, 511-602, 606, 607 y 609-611 tenían una  $Cl_{50}$  de AERK2 en el intervalo de 0,16 a 20,000 nM.

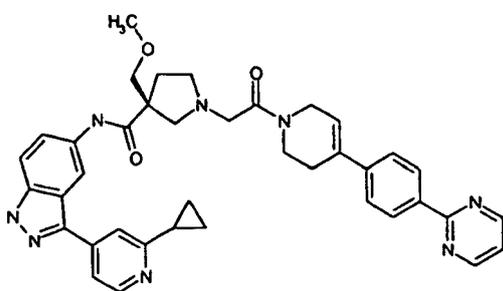
Los compuestos finales de los ejemplos 1, 2, 4-28, 61, 86, 88, 89, 92, 95, 98, 100, 120, 125, 132, 142, 152, 154, 168, 176, 183, 184, 186, 188-193, 196-199, 202-205, 250, 251, 253-259, 261, 264, 269, 271, 274-276, 282, 286, 289, 290, 292, 294, 302, 303, 304, 306, 314-316, 332, 333, 335, 338, 343, 358, 362, 368-370, 384-390, 440-493, 510-558, 606, y 611 tenían una  $Cl_{50}$  de AERK2 en el intervalo de 0,16 a 18 nM.

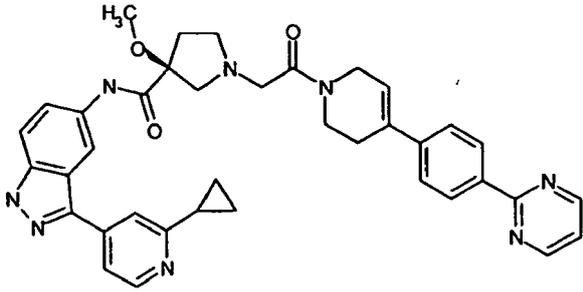
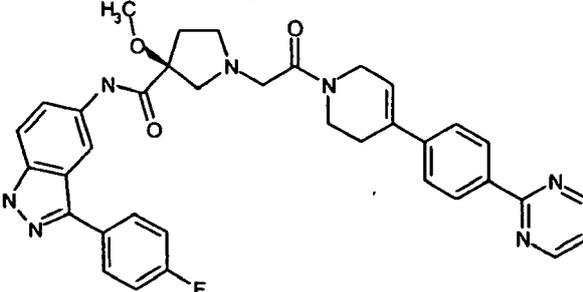
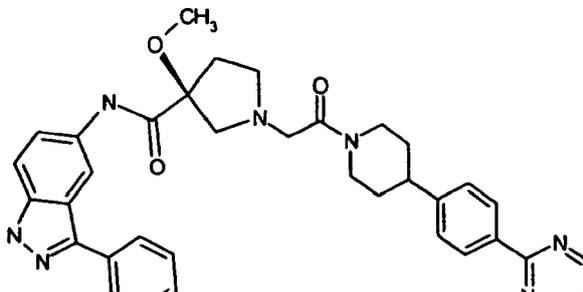
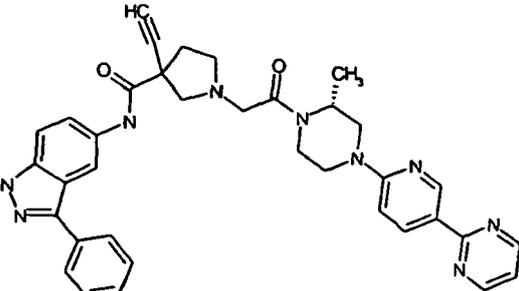
Los compuestos finales de los ejemplos 6, 100, 183, 184, 186, 188-192, 261, 440-450, y 510-517 tenían una  $Cl_{50}$  de AERK2 en el intervalo de 0,16 a 1,5 nM.

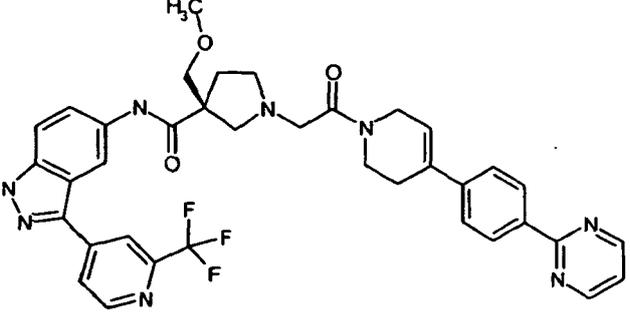
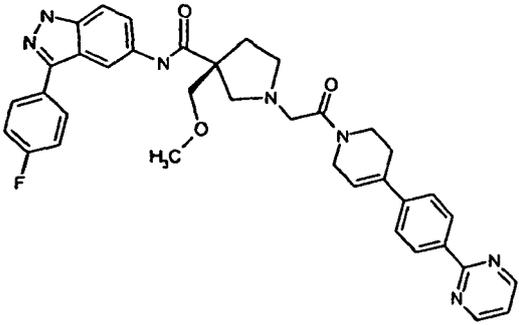
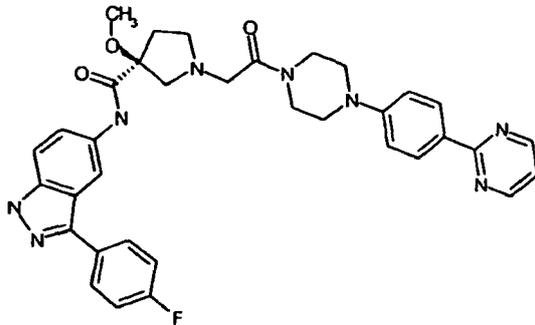
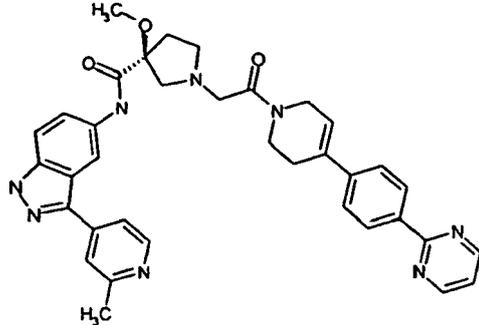
El compuesto final del ejemplo 183 tenía una  $Cl_{50}$  de AERK2 de 0,16 nM. El compuesto final del ejemplo 186 tenía una  $Cl_{50}$  de AERK2 de 0,78 nM. El compuesto final del ejemplo 335 tenía una  $Cl_{50}$  de AERK2 de 4,9 nM.

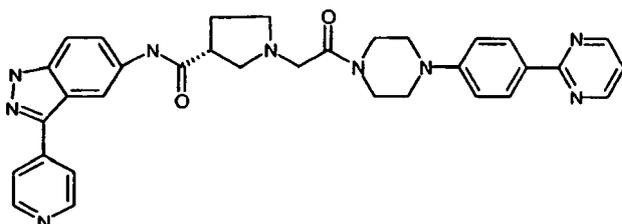
La tabla 27 proporciona datos de  $Cl_{50}$  de AERK2 y datos del AUC de rata para los compuestos de esta invención.

**Tabla 27**

Ej.	Compuesto	$Cl_{50}$ de AERK2 (nM)	AUC de rata PO (nM.h)
336		18,1	7219

469		2,5	1200
480		4,8	1880
489		9,1	723
571		19,5	6466

413		37,6	8946
412		38,45	7836
462		2,1	352
487		8,2	38

6		0,8	0
---	------------------------------------------------------------------------------------	-----	---

5 Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por esta invención, los vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables pueden ser o bien sólidos o bien líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sobres y supositorios. Los polvos y los comprimidos pueden estar compuestos por de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de principio activo. En la técnica se conocen vehículos sólidos adecuados, por ejemplo carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Pueden usarse comprimidos, polvos, sobres y cápsulas como formas farmacéuticas sólidas adecuadas para su administración oral. Pueden encontrarse ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y procedimientos de fabricación para diversas composiciones en A. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.

10 Las preparaciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo pueden mencionarse agua o disoluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o la adición de edulcorantes y opacificantes para disoluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir disoluciones para administración intranasal.

15 Las preparaciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir disoluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo nitrógeno.

20 También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas para convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas puede adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de tipo matriz o depósito tal como sea convencional en la técnica para este fin.

Preferentemente el compuesto se administra por vía oral.

25 Preferentemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En tal forma, las preparaciones subdivididas en dosis unitarias adecuadamente dimensionadas que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para alcanzar el fin deseado.

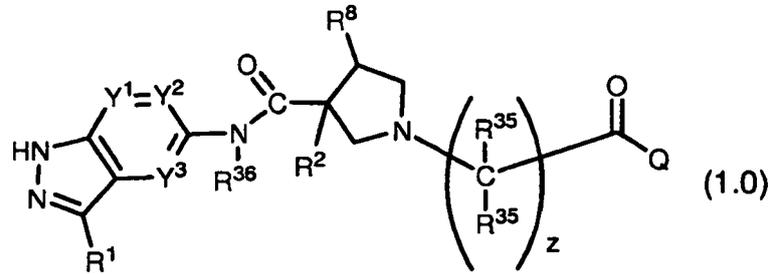
30 La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 750 mg, más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg, y lo más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 250 mg de acuerdo con la aplicación particular.

35 La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad de la afección que se esté tratando. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación particular está dentro de los conocimientos de la técnica. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día según se requiera.

40 La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se regulará de acuerdo con el juicio del médico encargado considerando factores tales como la edad, el estado y la complejión del paciente así como la gravedad de los síntomas que se están tratando. Un régimen de dosificación diaria recomendado típico para la administración oral puede oscilar entre aproximadamente 0,04 mg/día y aproximadamente 4000 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula 1.0:

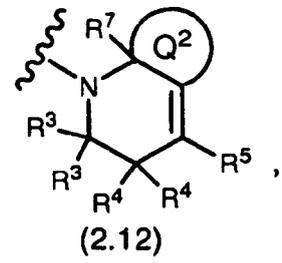
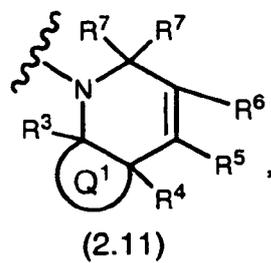
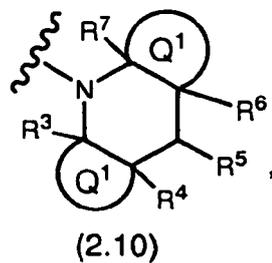
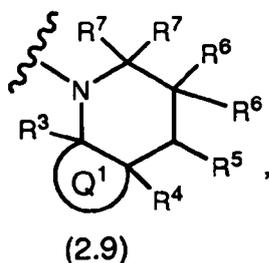
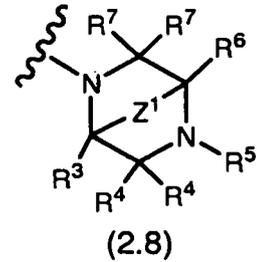
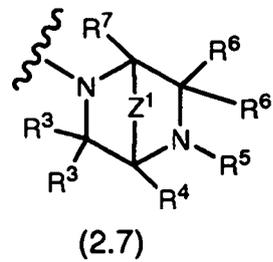
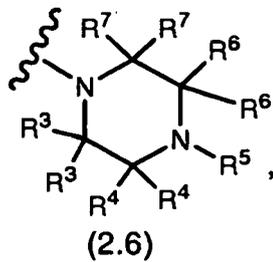
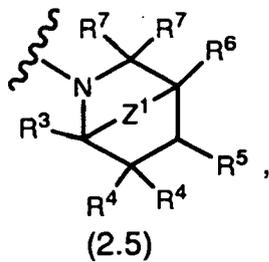
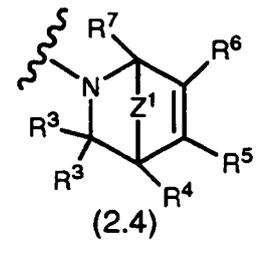
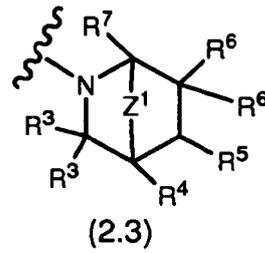
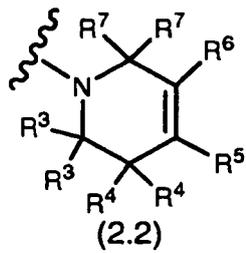
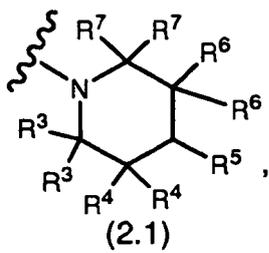


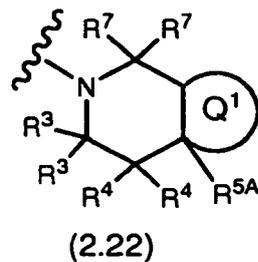
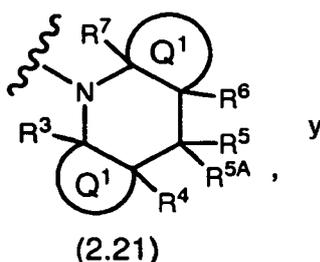
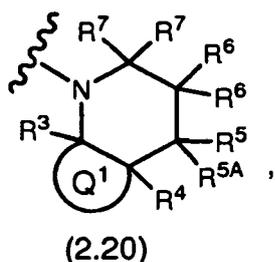
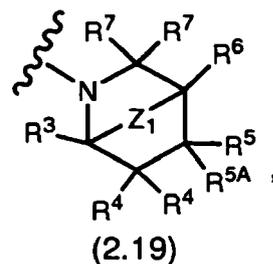
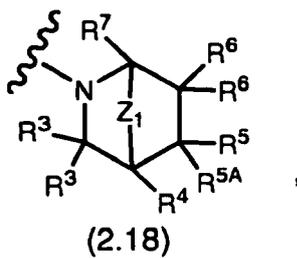
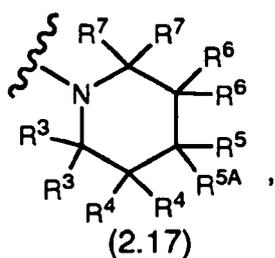
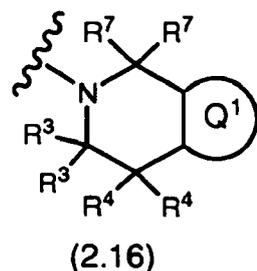
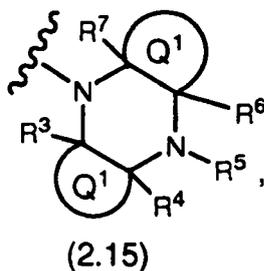
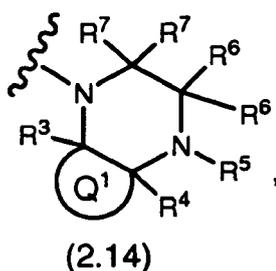
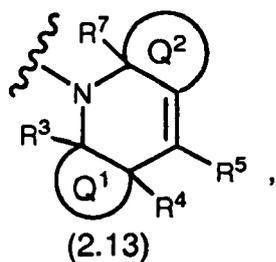
o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

5 Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en: -CH=, -N= y -CR<sup>9</sup>=;

z es de 1 a 3;

Q es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:





5 cada  $Q^1$  representa un anillo seleccionado independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido, en el que dichos anillos sustituidos están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: los restos  $R^{10}$ ; con la condición de que cuando  $Q^1$  es arilo, heteroarilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido después los átomos de carbono en la unión al anillo no están sustituidos;

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

$Z^1$  representa  $-(C(R^{24})_2)_w-$  en el que cada  $R^{24}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo y F, y en el que w es 1, 2 ó 3;

$Z^2$  se selecciona del grupo que consiste en:  $-N(R^{44})-$ ,  $-O-$  y  $-C(R^{46})_2-$ ;

15 m es de 1 a 6;

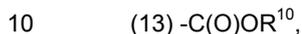
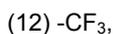
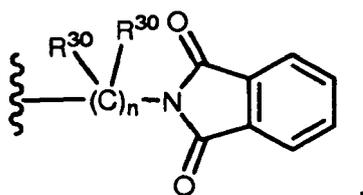
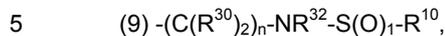
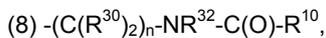
n es de 1 a 6;

p es de 0 a 6;

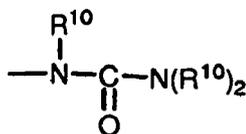
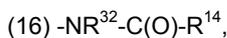
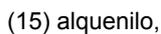
t es 0, 1 ó 2;

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en:

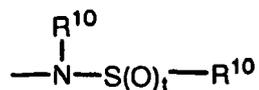
- 20
- (1) -CN,
  - (2) -NO<sub>2</sub>,
  - (3) -OR<sup>10</sup>,
  - (4) -SR<sup>10</sup>,



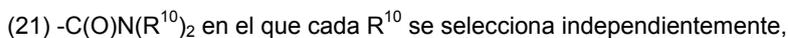
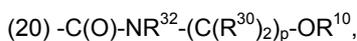
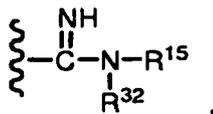
(14)  $-(C(R^{30})_2)_nR^{13}$  (por ejemplo,  $-(CH_2)_nR^{13}$ ) en el que n es 1, cada  $R^{30}$  es H, y  $R^{13}$  se selecciona del grupo que consiste en:  $-OH$  y  $-N(R^{10})_2$ , en el que cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente,



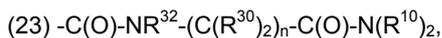
en el que cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente,



20 en el que cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente,

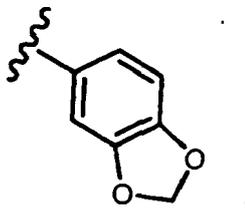


25 (22)  $-C(O)-NR^{32}-C(R^{18})_3$  en el que cada  $R^{18}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en:  $R^{10}$  y  $-C(O)OR^{19}$ , y  $R^{19}$  se selecciona del grupo que consiste en: alquilo y arilalquilo sustituido,



(24) heterocicloalquenilo,

(25)



y

5 (26) arilalquenil-;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

(1) H,

(2) -CN,

(3) halógeno,

10 (4) alquilo,

(5) alquilo sustituido en el que dicho alquilo sustituido está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: (a) -OH, (b) -O-alquilo (por ejemplo, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), (c) -O-alquilo sustituido con 1 a 3 átomos de F, y (d) -N(R<sup>40</sup>)<sub>2</sub> en el que cada R<sup>40</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: (i) H, (ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, (iii) -CF<sub>3</sub>, y (e) halógeno,

15 (6) alquinilo,

(7) alquenilo,

(8) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>11</sup>,

(9) -N(R<sup>26</sup>)<sub>2</sub>,

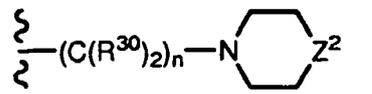
(10) -OR<sup>23</sup>,

20 (11) -N(R<sup>26</sup>)C(O)R<sup>42</sup>,

(12) cicloalquilo,

(13) cicloalquilalquilo,

(14)

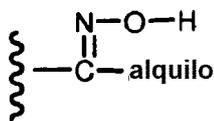


25 (15) -O-(alquilo sustituido) en el que dicho alquilo sustituido está sustituido con 1 a 3 átomos de F,

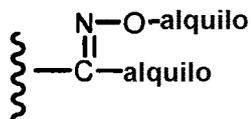
(16) -S(O)<sub>t</sub>-alquilo,

(17) -C(O)-alquilo,

(18)

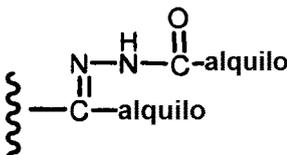


(19)



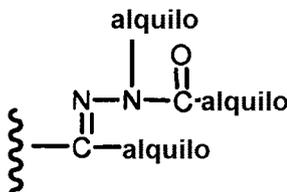
en el que cada alquilo se selecciona independientemente,

(20)



5 seleccionándose cada alquilo independientemente,

(21)



en el que cada alquilo se selecciona independientemente,

10 (22)  $-\text{N}(\text{R}^{48})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{48}$  en el que cada  $\text{R}^{48}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo, y

(23)  $-\text{C}(\text{O})-\text{alquilo}$ , tal como, por ejemplo,  $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$ , tal como, por ejemplo,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ;

cada  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(1) H,

(2) alqueno,

15 (3) alqueno sustituido,

(4) alquilo,

(5) alquilo sustituido,

(6) cicloalquilo,

(7) cicloalquilo sustituido,

20 (8) cicloalquilalquil-,

(9) cicloalquilalquil- sustituido,

(10) heterocicloalquilo,

(11) heterocicloalquilo sustituido,

(12) heterocicloalquilalquil-,

25 (13) heterocicloalquilalquil- sustituido,

(14)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,

(15) arilheteroaril-,

- (16) arilheteroaril- sustituido,
- (17) heteroarilaril-,
- (18) heteroarilaril- sustituido,
- (19) arilo,
- 5 (20) arilo sustituido,
- (21) heteroarilo,
- (22) heteroarilo sustituido,
- (23) heteroarilheteroaril-,
- (24) heteroarilheteroaril- sustituido,
- 10 (25) arilaminoheteroaril-,
- (26) arilaminoheteroaril- sustituido,
- (27) arilalquinil-,
- (28) arilalquinil- sustituido,
- (29) heteroarilalquinil-,
- 15 (30) heteroarilalquinil- sustituido,

en los que dichos grupos sustituidos  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  (7), (9), (11), (13), (16), (18), (20), (22), (24), (26), (28) y (30) están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:  $-NH_2$ , alquilo, alquenoilo, halógeno,  $-C(O)-NH-R^{28}$ ,  $-C(O)OR^{28}$  y  $-C(O)R^{28}$ , y

- 20 en los que dichos grupos sustituidos  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  (3) y (5) están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:  $-NH_2$ , halógeno (por ejemplo, F, Cl y Br, y en otro ejemplo F),  $-C(O)-NH-R^{28}$  (por ejemplo,  $-C(O)-NH-CH_3$ ),  $-C(O)OR^{28}$  (por ejemplo,  $-C(O)OC_2H_5$ ), y  $-C(O)R^{28}$  (por ejemplo,  $-C(O)CH_3$ );

$R^{5A}$  se selecciona del grupo que consiste en: halógeno,  $-OH$  y  $-O$ -alquilo;

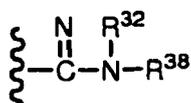
$R^8$  se selecciona del grupo que consiste en: H,  $-OH$ ,  $-N(R^{10})_2$ ,  $-NR^{10}C(O)R^{12}$  y alquilo;

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

- 30 cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilheteroaril-, alquilaril-, alquilo sustituido, arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, alquilheteroaril-sustituido, alquilaril- sustituido, heterocicloalquenoilo, y heterocicloalquenoilo sustituido, y en el que:

dicho  $R^{10}$  alquilo sustituido está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:  $-NH_2$ ,  $-NHR^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^{26}$ , halógeno,  $-C(O)-NH-R^{26}$ ,  $-C(O)OR^{26}$  y  $-C(O)R^{26}$ , y

- 35 dicho  $R^{10}$  arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, alquilheteroaril-sustituido y alquilaril- sustituido están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1)  $-NH_2$ , (2)  $-NO_2$ , (3)  $-CN$ , (4)  $-OH$ , (5)  $-OR^{20}$ , (6)  $-OCF_3$ , (7) alquilo sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados independientemente, (8)  $-C(O)R^{38}$ , (9) alquilo, (10) alquenoilo, (11) halógeno, (12)  $-C(O)-NHR^{26}$ , (13)  $-C(O)OR^{38}$ , (14)  $-C(O)-NR^{32}-(C(R^{30})_2)_n-N(R^{38})_2$ , (15)  $-S(O)_2R^{38}$ , (16)  $-C(O)-NR^{32}-R^{38}$ , (17)  $-NR^{32}-C(O)-R^{38}$ , (18)
- 40



(19)  $-NHR^{20}$ , y (20) cicloalquilo;

R<sup>11</sup> se selecciona del grupo que consiste en: F, -OH, -CN, -OR<sup>10</sup>, -NHNR<sup>1</sup>R<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup> y heteroarilo;

R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en: alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo;

5 R<sup>14</sup> se selecciona del grupo que consiste en: alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquil-, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo, heterocicloalquilalquil-, alquilheteroaril- y alquilaril-;

R<sup>15</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, -OH, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquil-, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquil-, alquilheteroaril- y alquilaril-;

R<sup>20</sup> representa alquilo;

R<sup>23</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, cicloalquilo, y cicloalquilalquil-;

10 cada R<sup>26</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo;

R<sup>28</sup> es alquilo;

cada R<sup>30</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo y F;

cada R<sup>32</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo, y en el que cada R<sup>32</sup> es generalmente H;

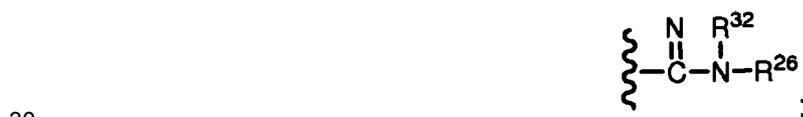
15 cada R<sup>35</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>;

R<sup>36</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo y -O-alquilo;

20 cada R<sup>38</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilheteroaril-, alquilaril-, alquilo sustituido, arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, alquilheteroaril-sustituido y alquilaril- sustituido, y en el que:

dicho R<sup>38</sup> alquilo sustituido está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>26</sup>, halógeno, -C(O)-NH-R<sup>28</sup>, -C(O)OR<sup>28</sup> y -C(O)R<sup>28</sup>, y

25 dicho R<sup>38</sup> arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, alquilheteroaril- sustituido y alquilaril- sustituido están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) -NH<sub>2</sub>, (2) -NO<sub>2</sub>, (3) -CN, (4) -OH, (5) -OR<sup>20</sup>, (6) -OCF<sub>3</sub>, (7) -CF<sub>3</sub>, (8) -C(O)R<sup>26</sup>, (9) alquilo, (10) alqueno, (11) halógeno, (12) -C(O)-NH-R<sup>26</sup>, (13) -C(O)OR<sup>26</sup>, (14) -C(O)-NR<sup>32</sup>-(C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>26</sup>)<sub>2</sub>, (15) -S(O)<sub>t</sub>R<sup>26</sup>, (16) -C(O)N(R<sup>32</sup>)(R<sup>26</sup>), (17) -NR<sup>32</sup>C(O)R<sup>26</sup>, (18)



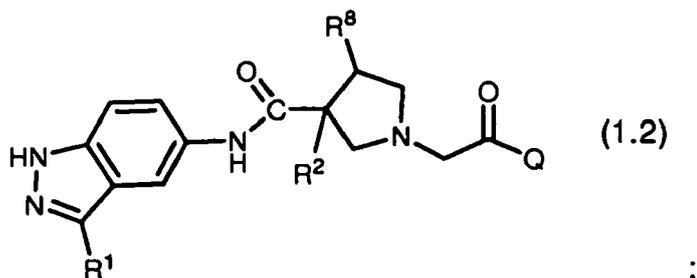
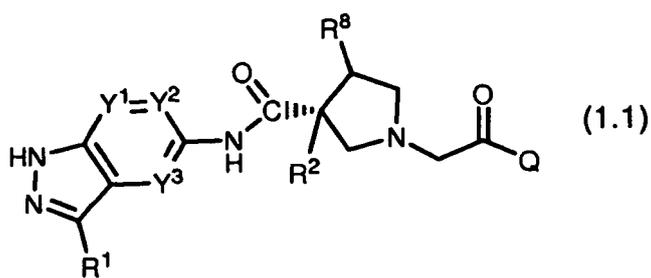
y (19) -NHR<sup>20</sup>;

R<sup>42</sup> se selecciona del grupo que consiste en: alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo;

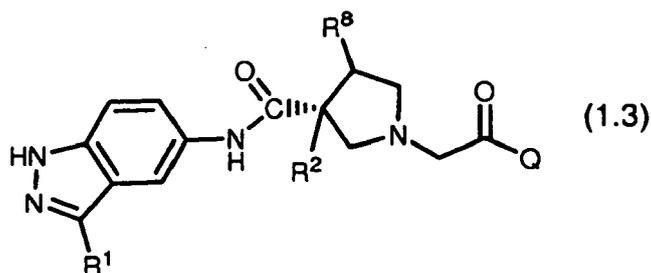
R<sup>44</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo; y

cada R<sup>46</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, cicloalquilo, y cicloalquilalquilo.

35 2. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



y



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

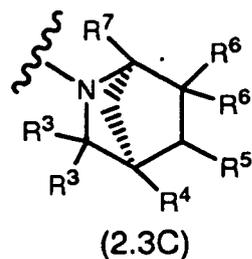
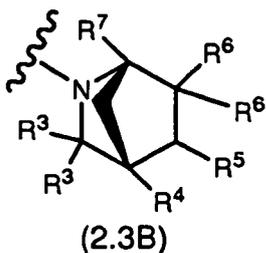
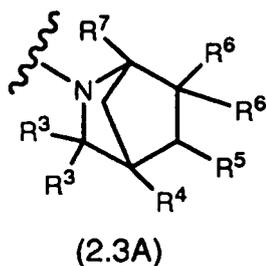
3. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q se selecciona del grupo que consiste en: 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7 y 2.8.

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q se selecciona del grupo que consiste en: 2.17, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21 y 2.22.

10 5. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-.

6. El compuesto según la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2, y 2.3.

7. El compuesto según la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2 y 2.3, y 2.3 se selecciona del grupo que consiste en:



15

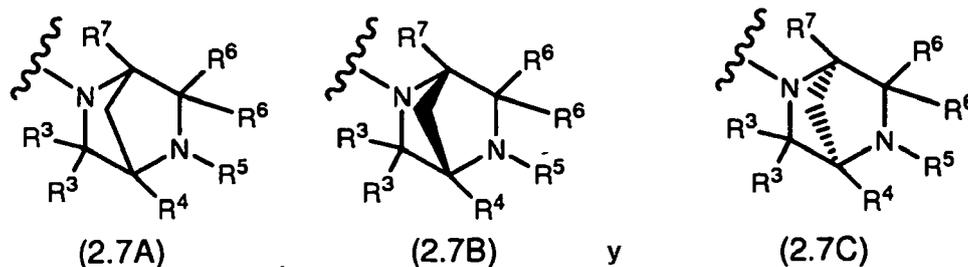
8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo.

9. El compuesto según la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.

10. El compuesto según la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.

5 11. El compuesto según la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.6 y 2.7.

12. El compuesto según la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.6 y 2.7, y 2.7 se selecciona del grupo que consiste en:



10 13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo.

14. El compuesto según la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.

15 15. El compuesto según la reivindicación 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.

16. El compuesto según la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es 2.1.

17. El compuesto según la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es 2.3B.

18. El compuesto según la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es 2.6.

20 19. El compuesto según la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es 2.7A.

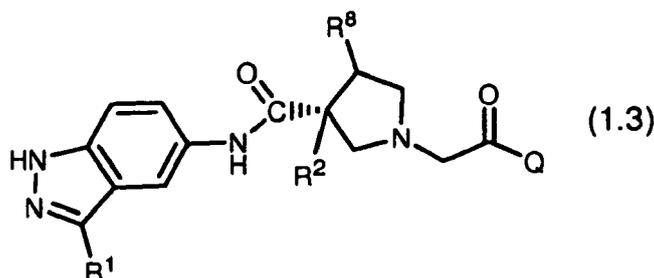
20. El compuesto según la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es 2.7B.

21. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es 2.17.

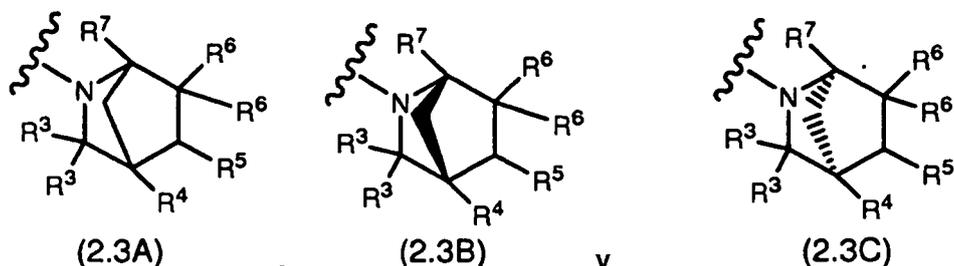
25 22. El compuesto según la reivindicación 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y metilo.

23. El compuesto según la reivindicación 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es H.

30 24. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 16, 17, 18, 19 ó 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto de fórmula 1.0 es:



25. El compuesto según la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto de fórmula 1.0 es un compuesto de fórmula 1.3, y Q se selecciona del grupo que consiste en: 2.1, 2.2 y 2.3, y 2.3 se selecciona del grupo que consiste en:



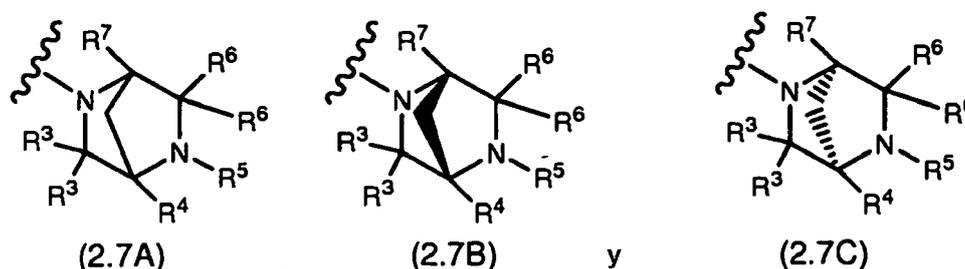
5 y  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo.

26. El compuesto según la reivindicación 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se seleccionan del grupo que consiste en: H y metilo.

27. El compuesto según la reivindicación 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q se selecciona del grupo que consiste en: 2.1 y 2.3B.

10 28. El compuesto según la reivindicación 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es 2.1, y  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son cada uno H.

29. El compuesto según la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto de fórmula 1.0 es un compuesto de fórmula 1.3, y Q se selecciona del grupo que consiste en: 2.6 y 2.7, y 2.7 se selecciona del grupo que consiste en:



15 y  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo.

30. El compuesto según la reivindicación 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se seleccionan del grupo que consiste en: H y metilo.

20 31. El compuesto según la reivindicación 30, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q se selecciona del grupo que consiste en: 2.6, 2.7A y 2.7B.

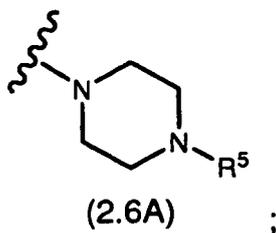
32. El compuesto según la reivindicación 31, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es 2.6, y  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son cada uno H.

33. El compuesto según la reivindicación 31, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es 2.7A, y  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son cada uno H.

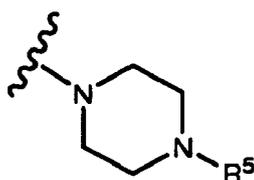
25 34. El compuesto según la reivindicación 31, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es 2.7B, y  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son cada uno H.

35. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q se selecciona del grupo que consiste en:

(A)

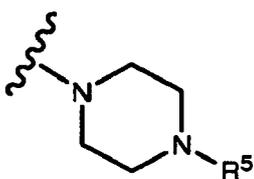


(B)



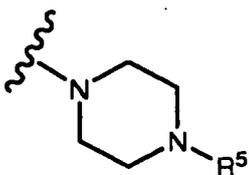
5 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupos  $R^3$ , con la condición de que dicho uno o dos sustituyentes no sean H;

(C)



sustituido con uno o dos grupos alquilo;

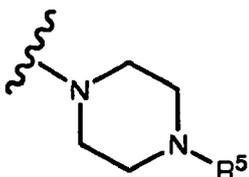
(D)



10

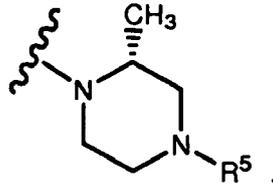
sustituido con uno o dos grupos metilo;

(E)



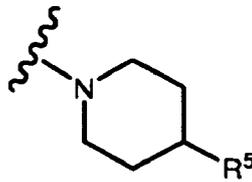
sustituido con un grupo metilo; y

F)



36. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q se selecciona del grupo que consiste en:

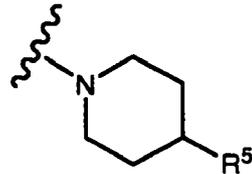
(A)



5

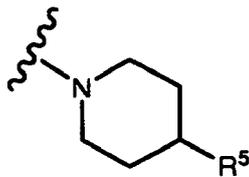
sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupos  $R^3$ , con la condición de que dicho uno o dos sustituyentes no sean H;

(B)



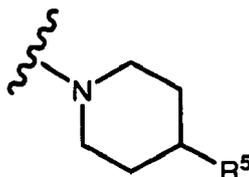
10 sustituido con uno o dos grupos alquilo;

(C)



sustituido con uno o dos grupos metilo; y

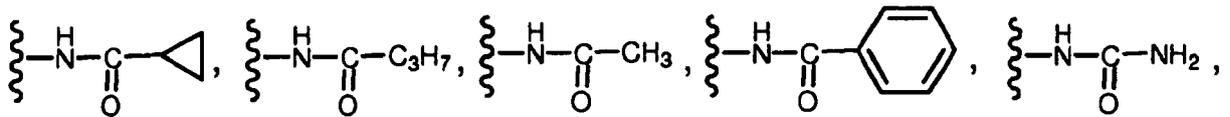
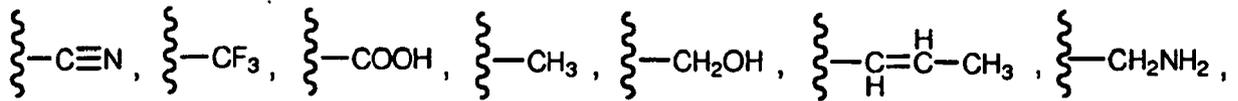
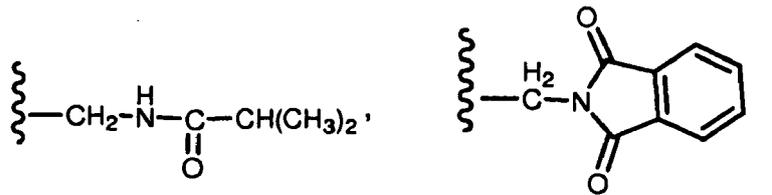
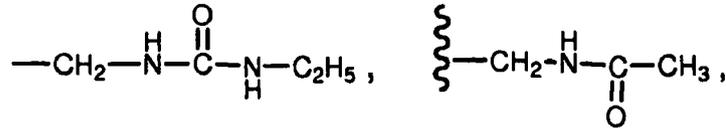
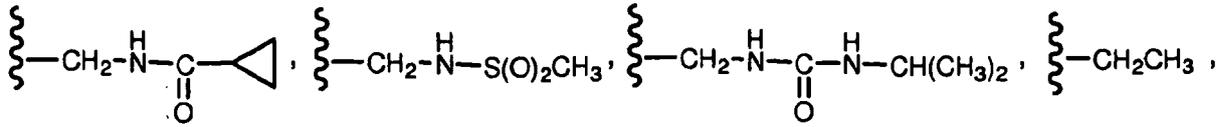
(D)



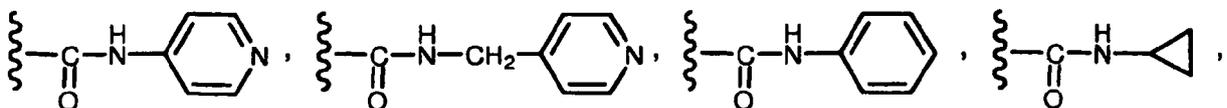
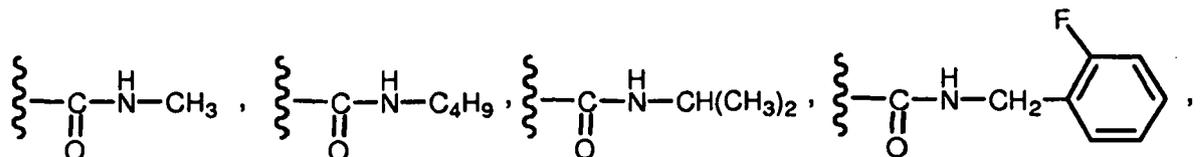
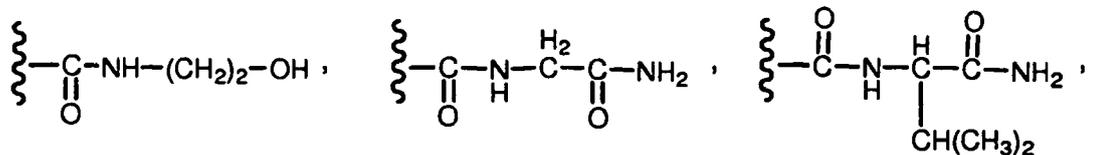
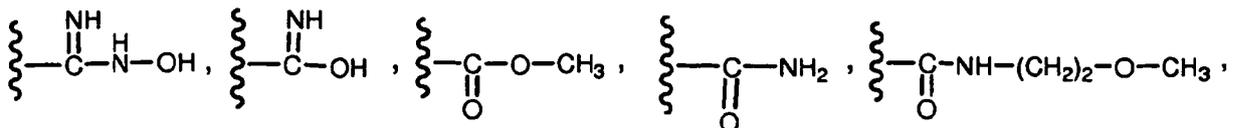
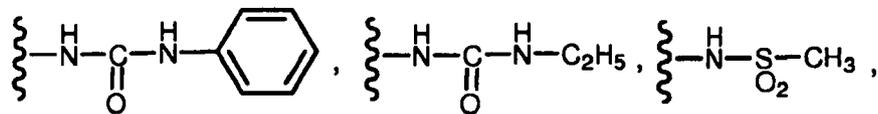
15

sustituido con un grupo metilo.

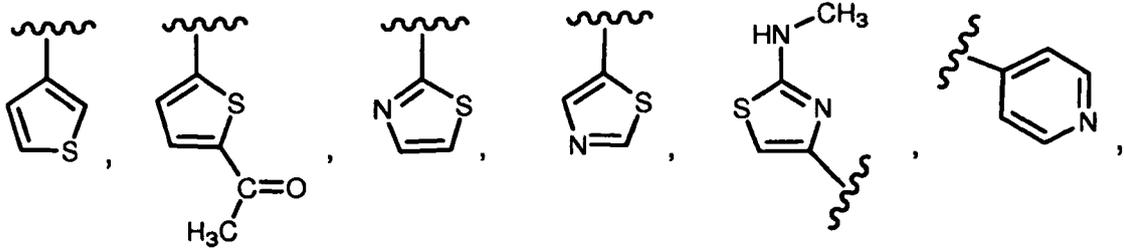
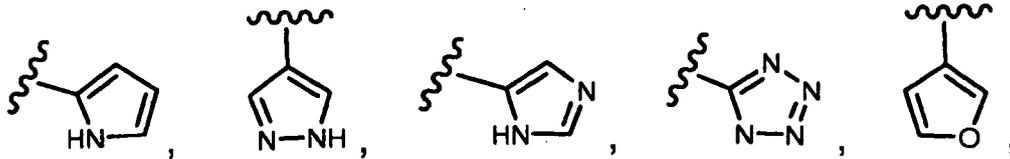
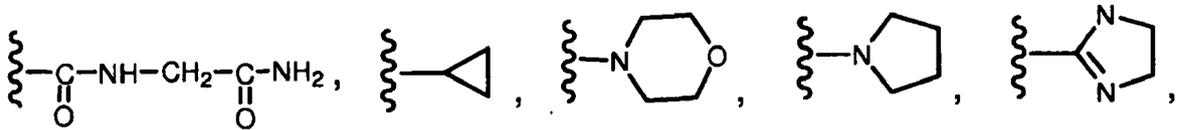
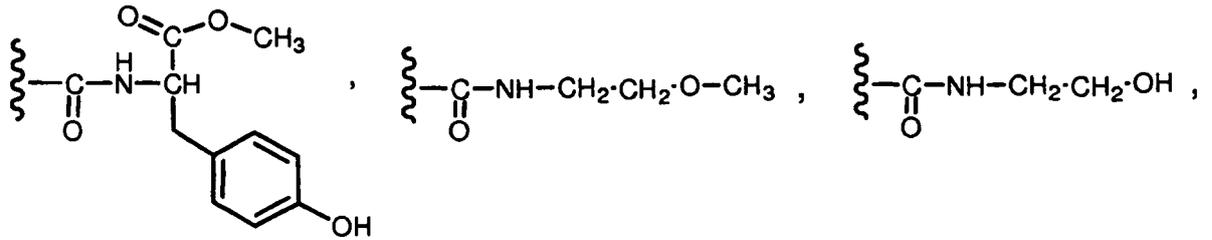
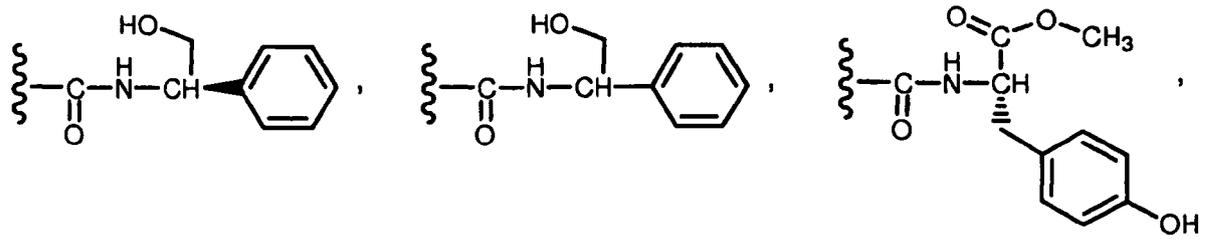
37. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en:



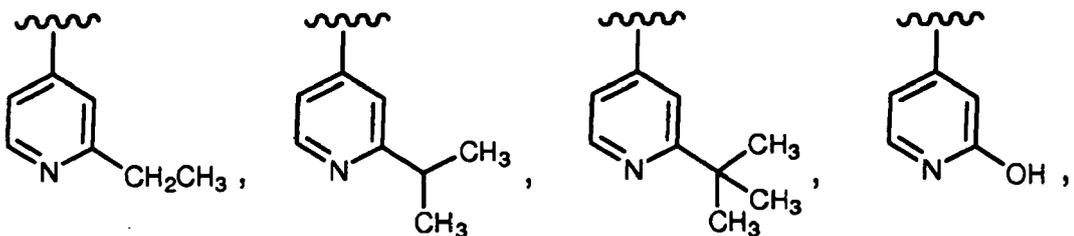
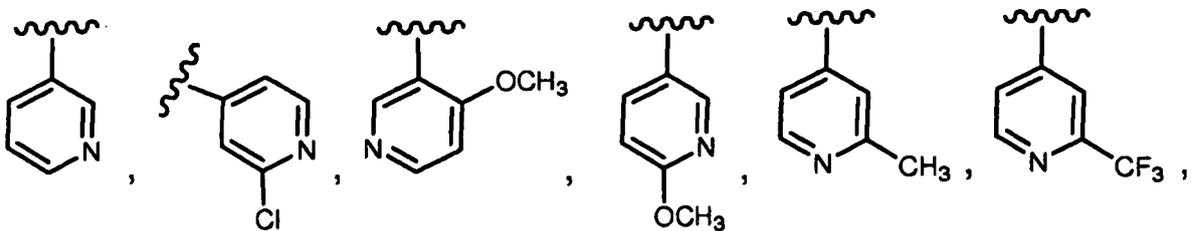
5

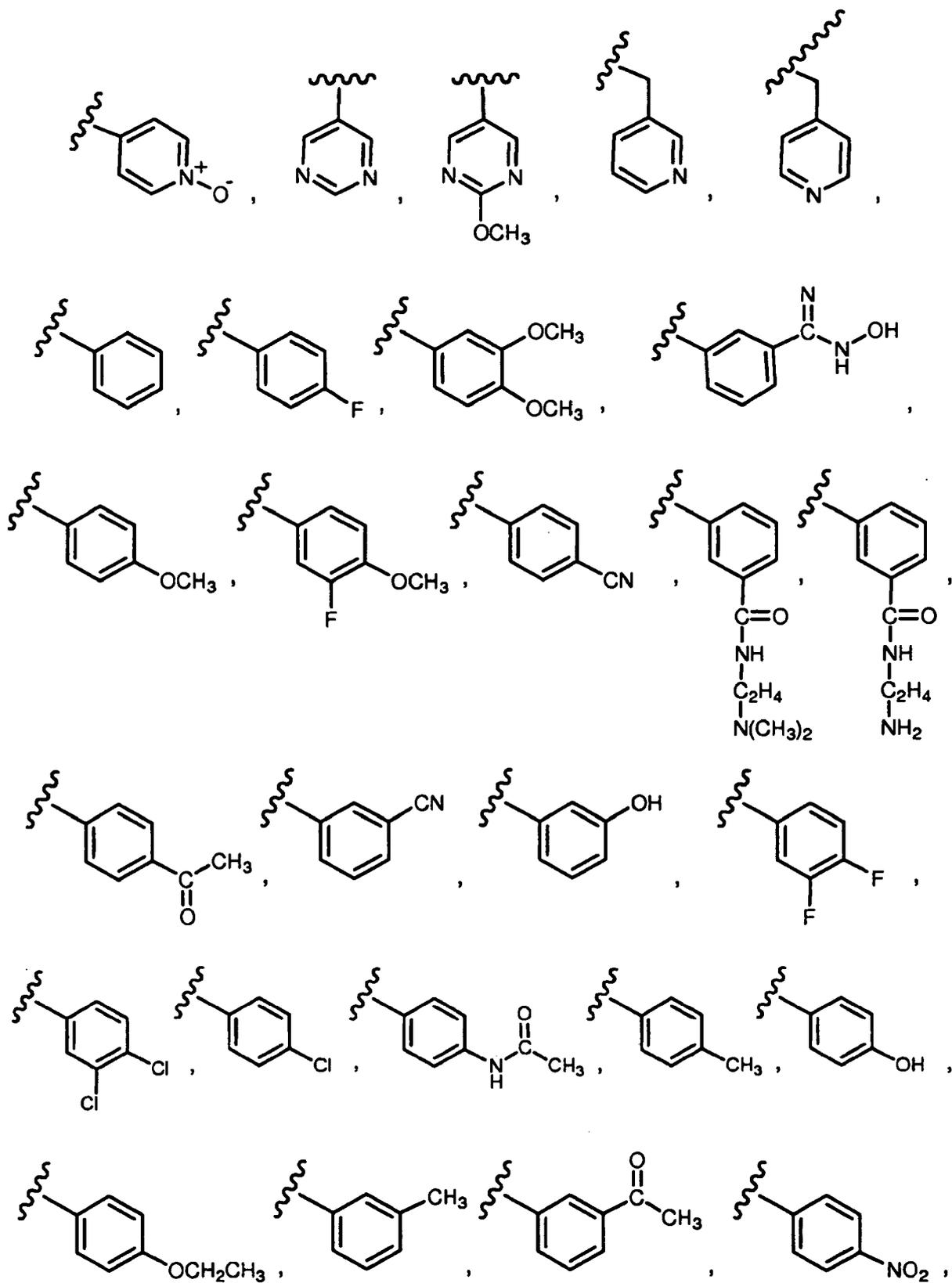


10

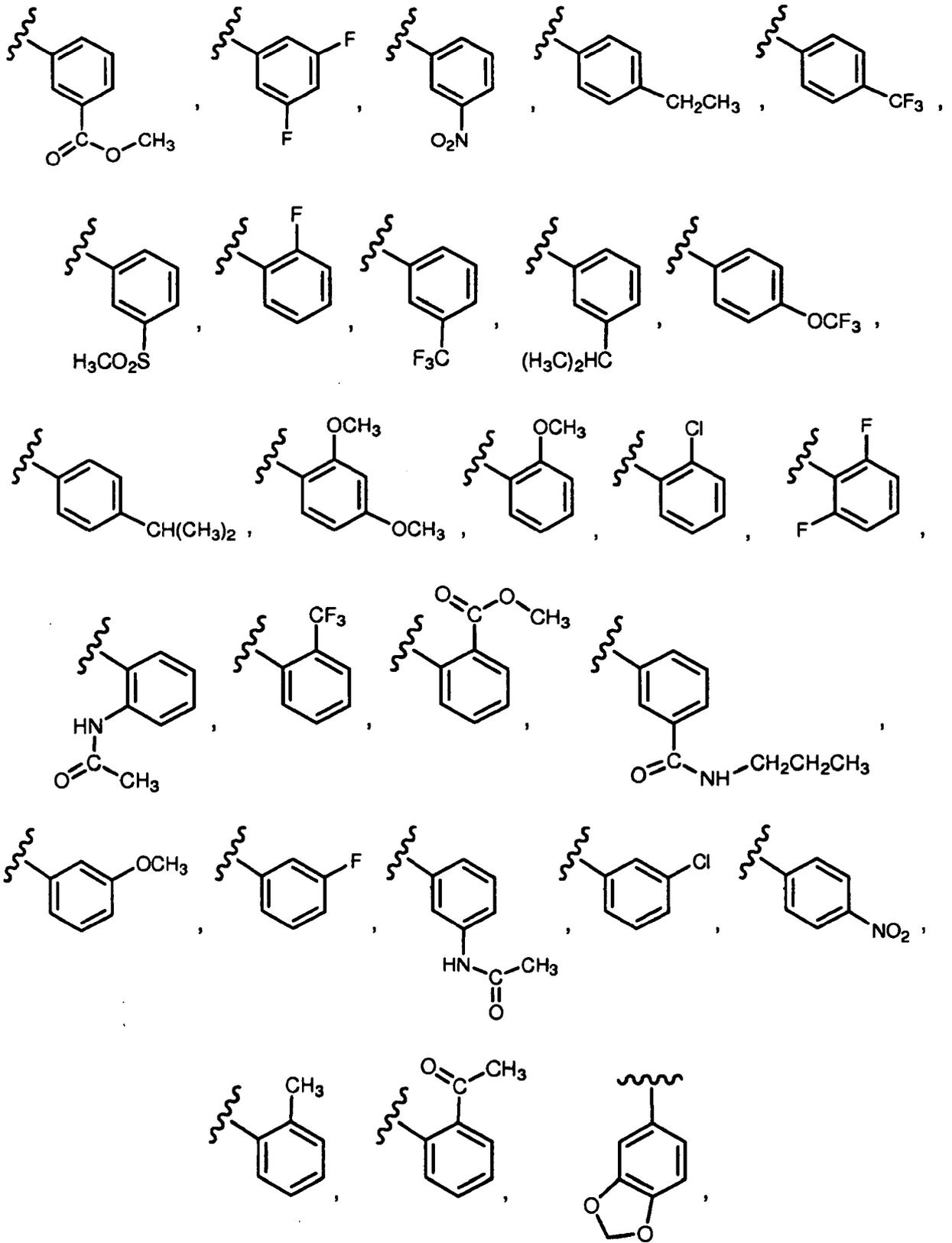


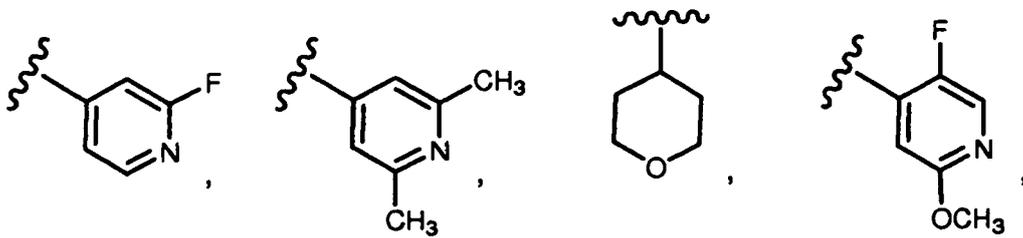
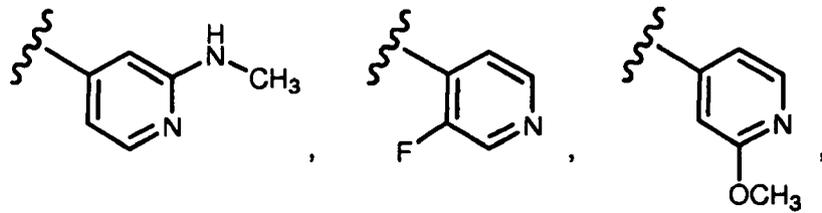
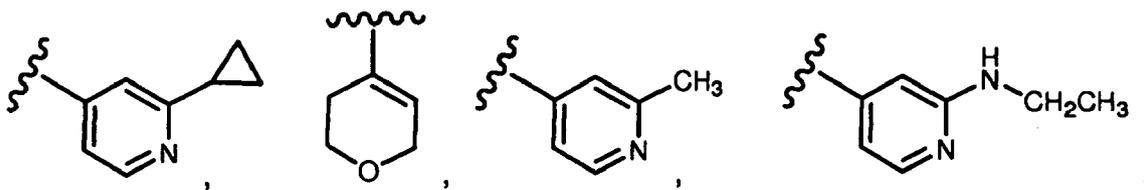
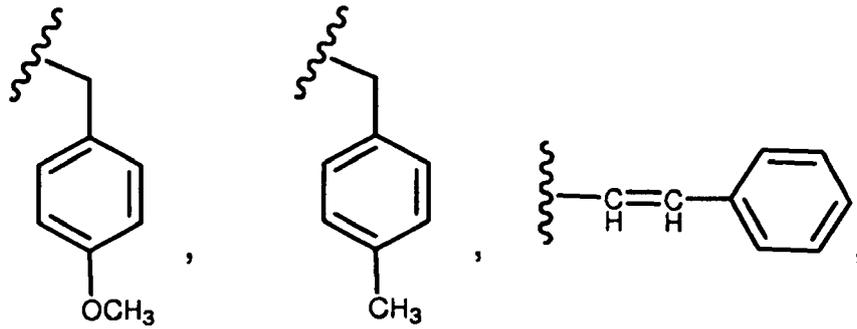
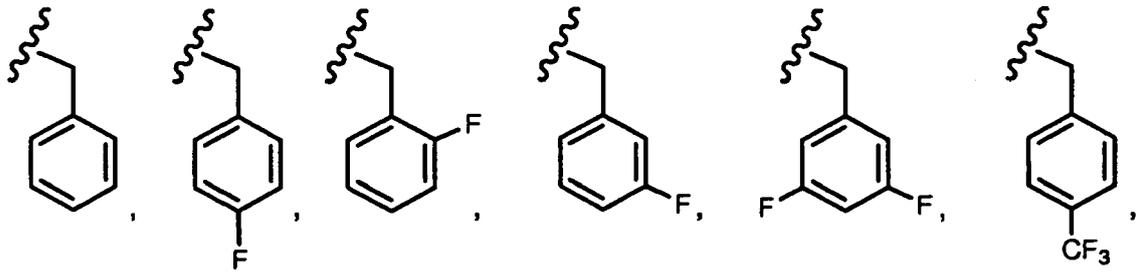
5



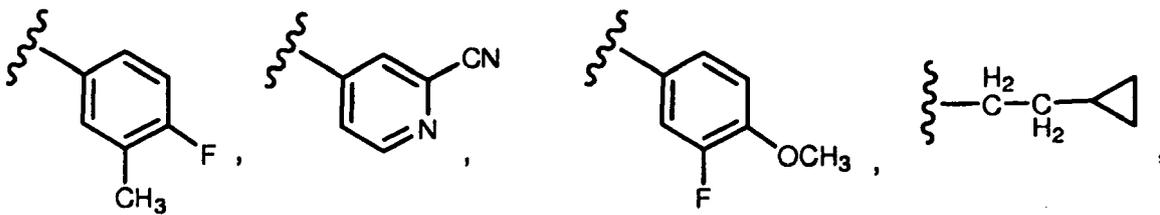


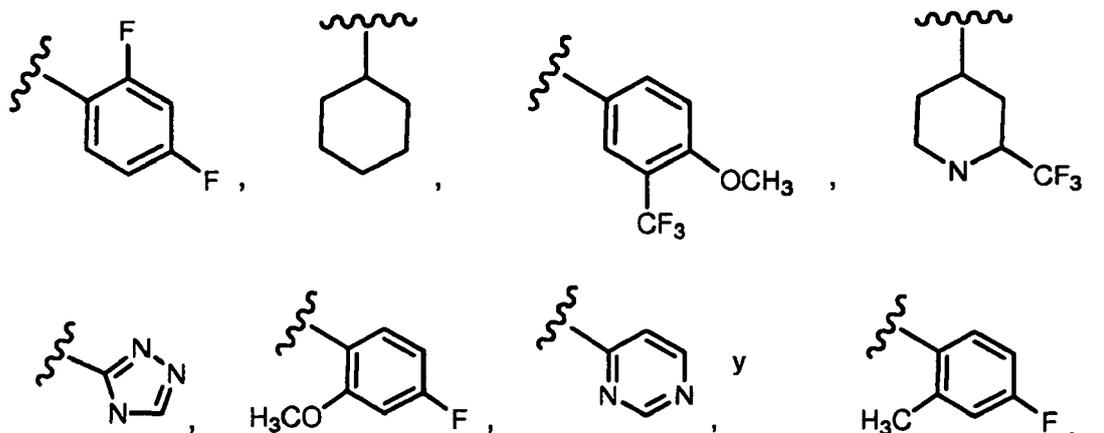
5





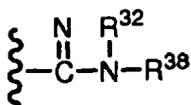
5





38. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es arilo.

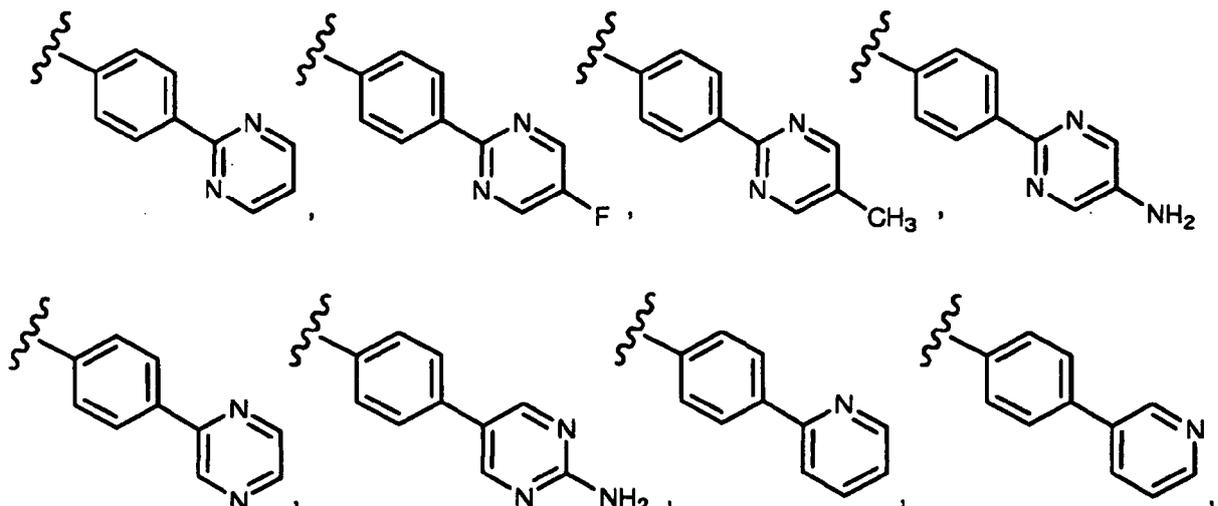
39. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es heteroarilo o heteroarilo sustituido en el que dicho heteroarilo sustituido está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) -NH<sub>2</sub>, (2) -NO<sub>2</sub>, (3) -CN, (4) -OH, (5) -OR<sup>20</sup>, (6) -OCF<sub>3</sub>, (7) alquilo sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados independientemente, (8) -C(O)R<sup>38</sup>, (9) alquilo, (10) alqueno, (11) halógeno, (12) -C(O)-NH-R<sup>26</sup>, (13) -C(O) OR<sup>38</sup>, (14) -C(O)-NR<sup>32</sup>-(C(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>36</sup>)<sub>2</sub>, (15) -S(O)<sub>t</sub>R<sup>38</sup>, (16) -C(O)-NR<sup>32</sup>-R<sup>38</sup>, (17) -NR<sup>32</sup>-C(O)-R<sup>38</sup>, (18)



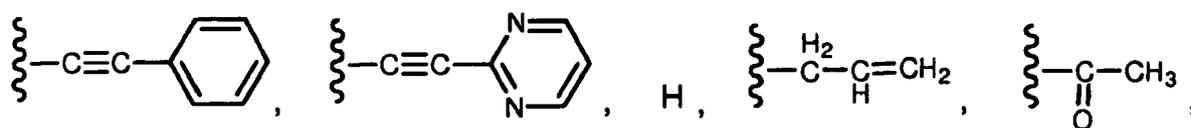
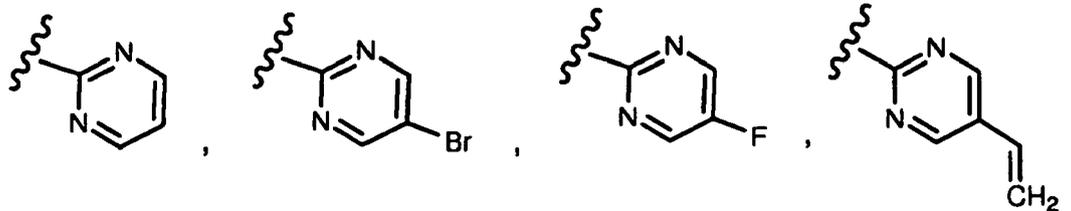
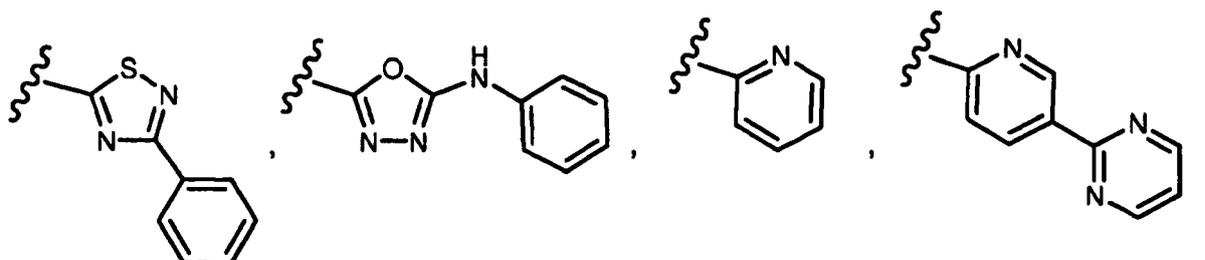
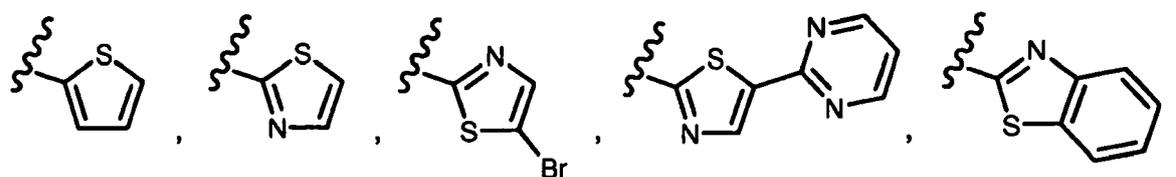
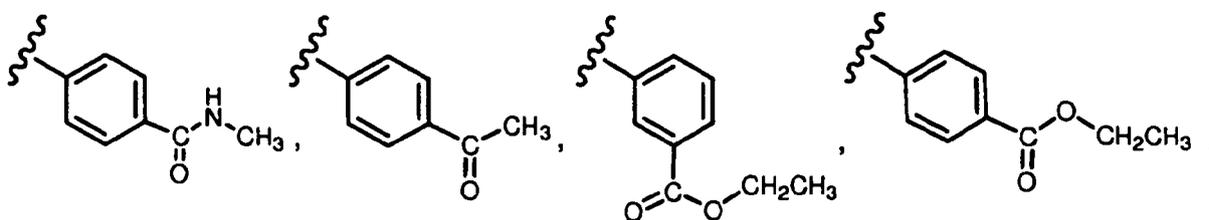
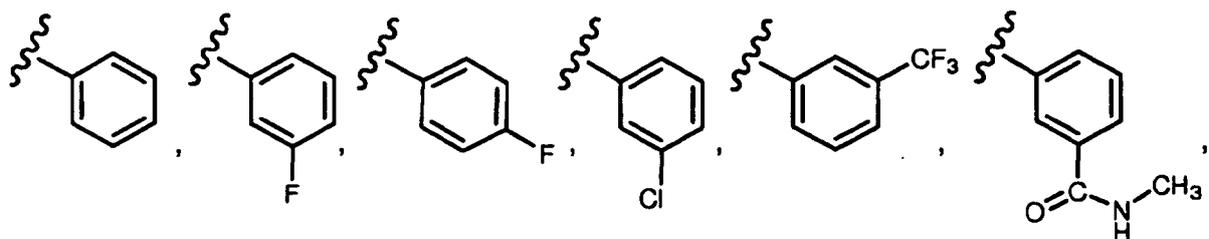
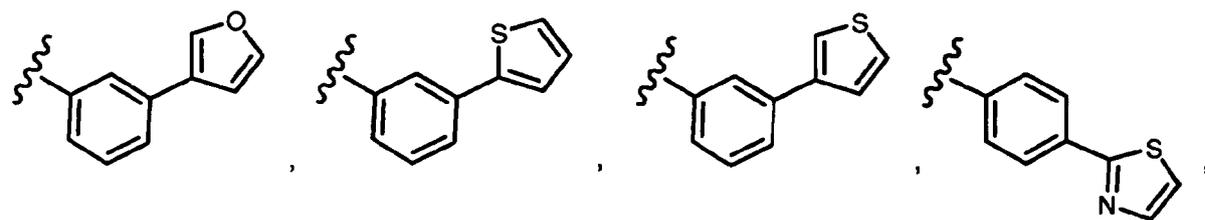
10

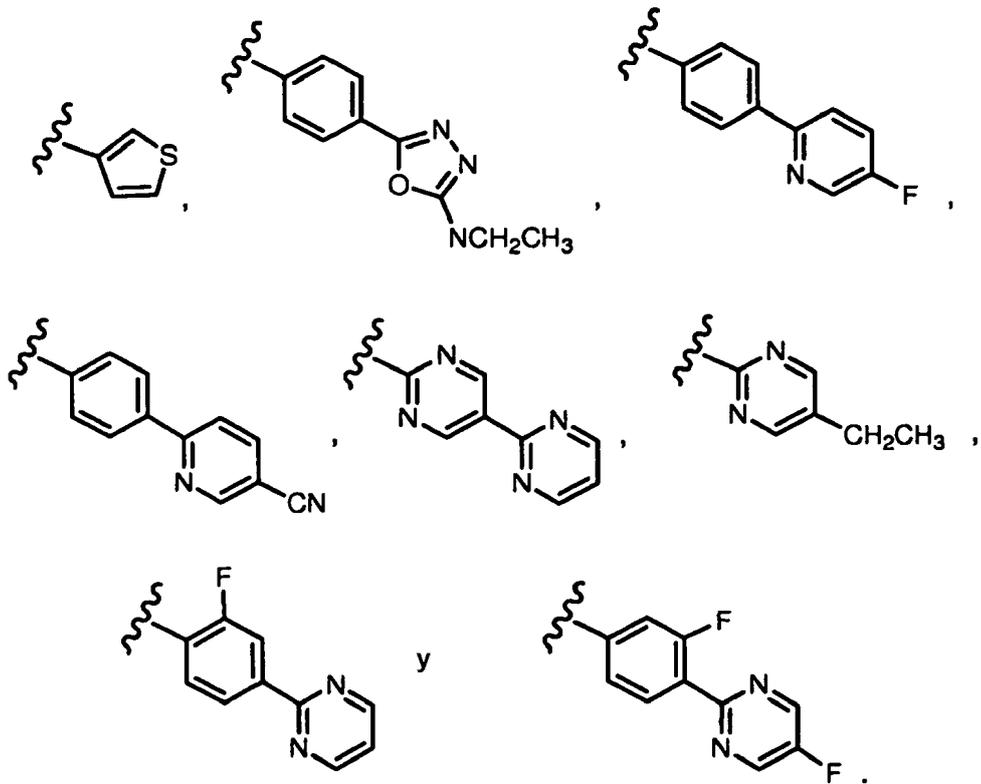
(19) -NHR<sup>20</sup>, y (20) cicloalquilo.

40. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

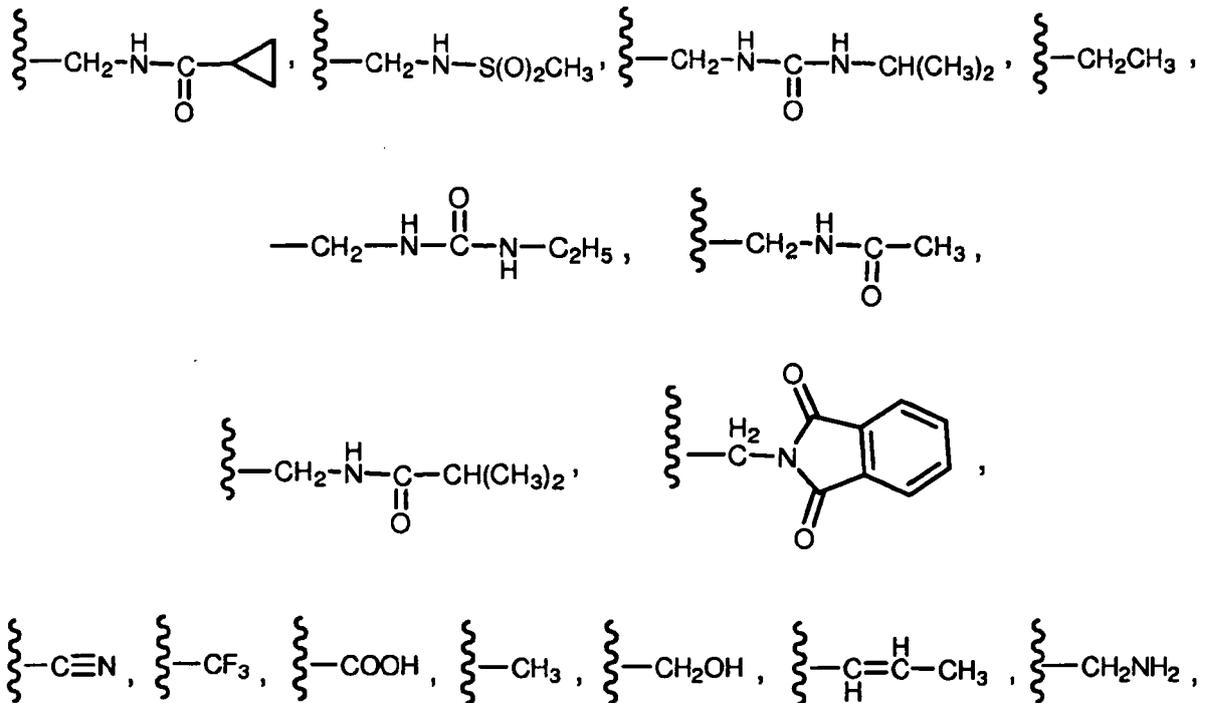


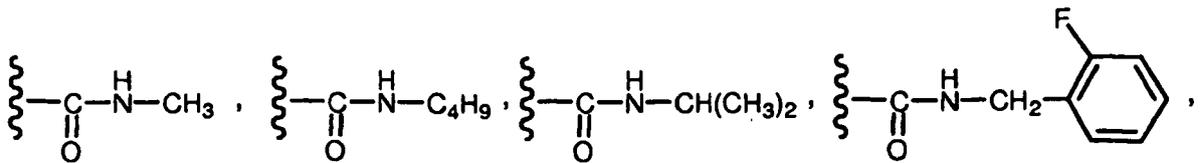
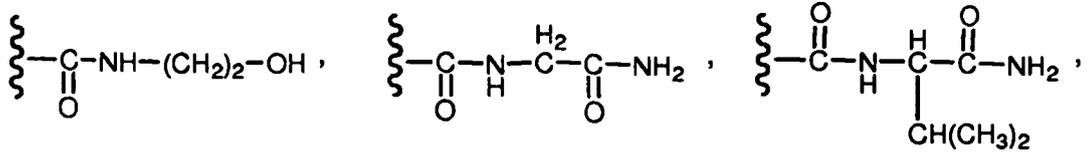
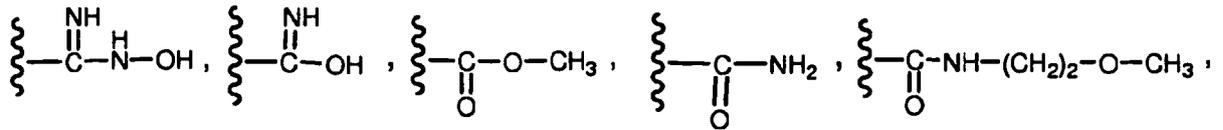
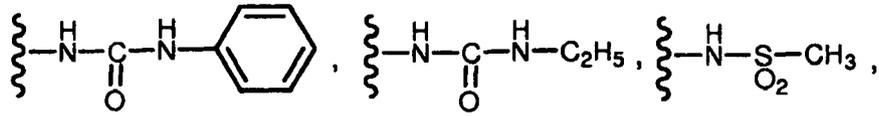
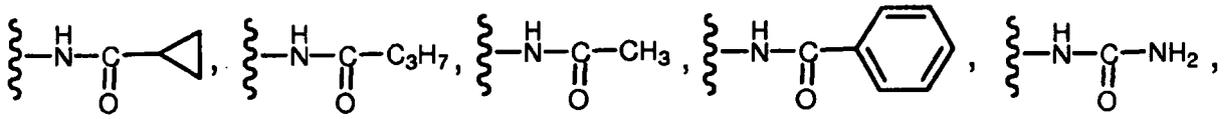
15



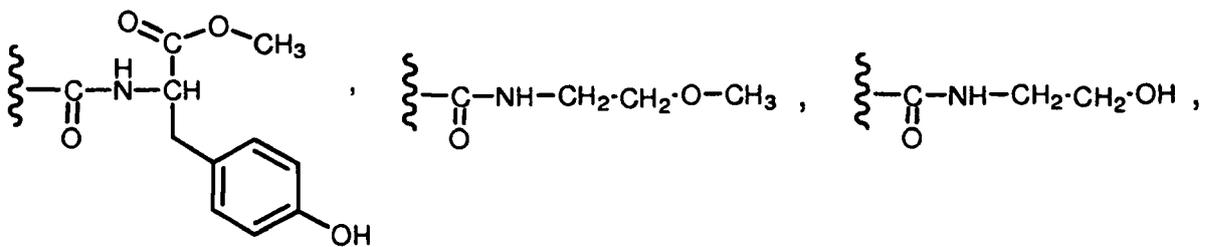
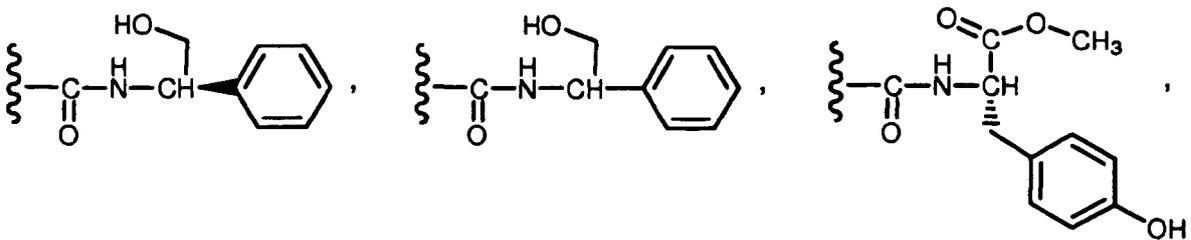
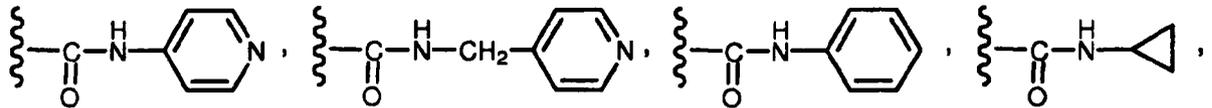


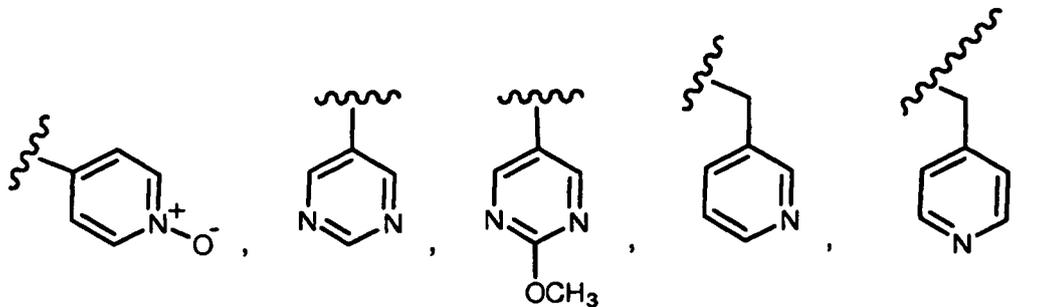
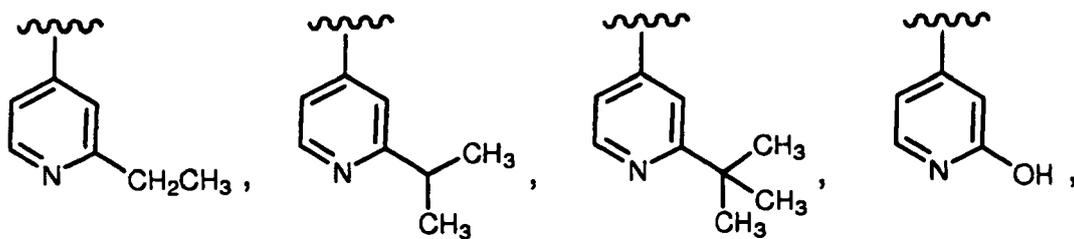
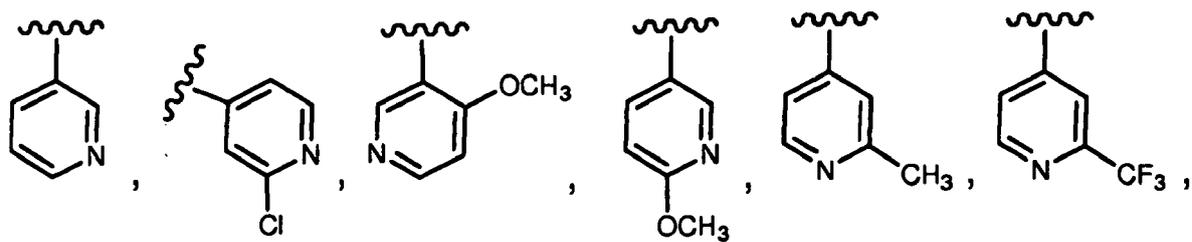
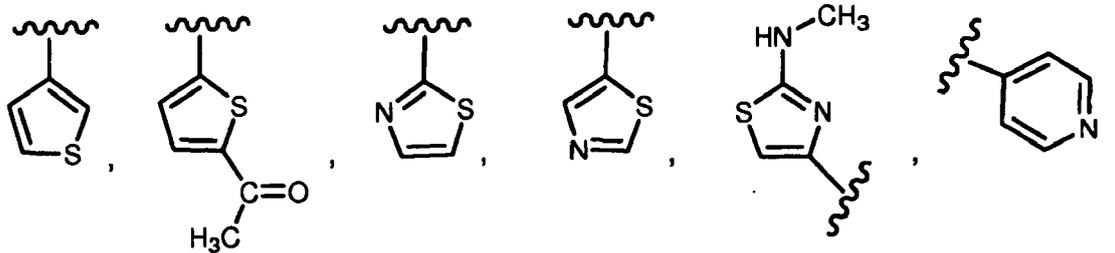
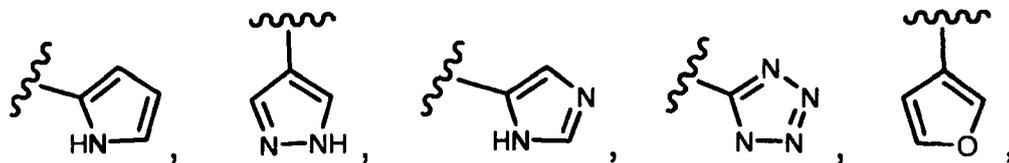
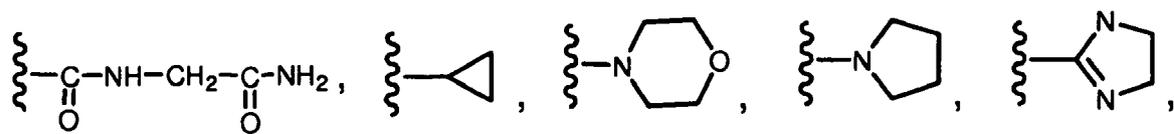
41. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

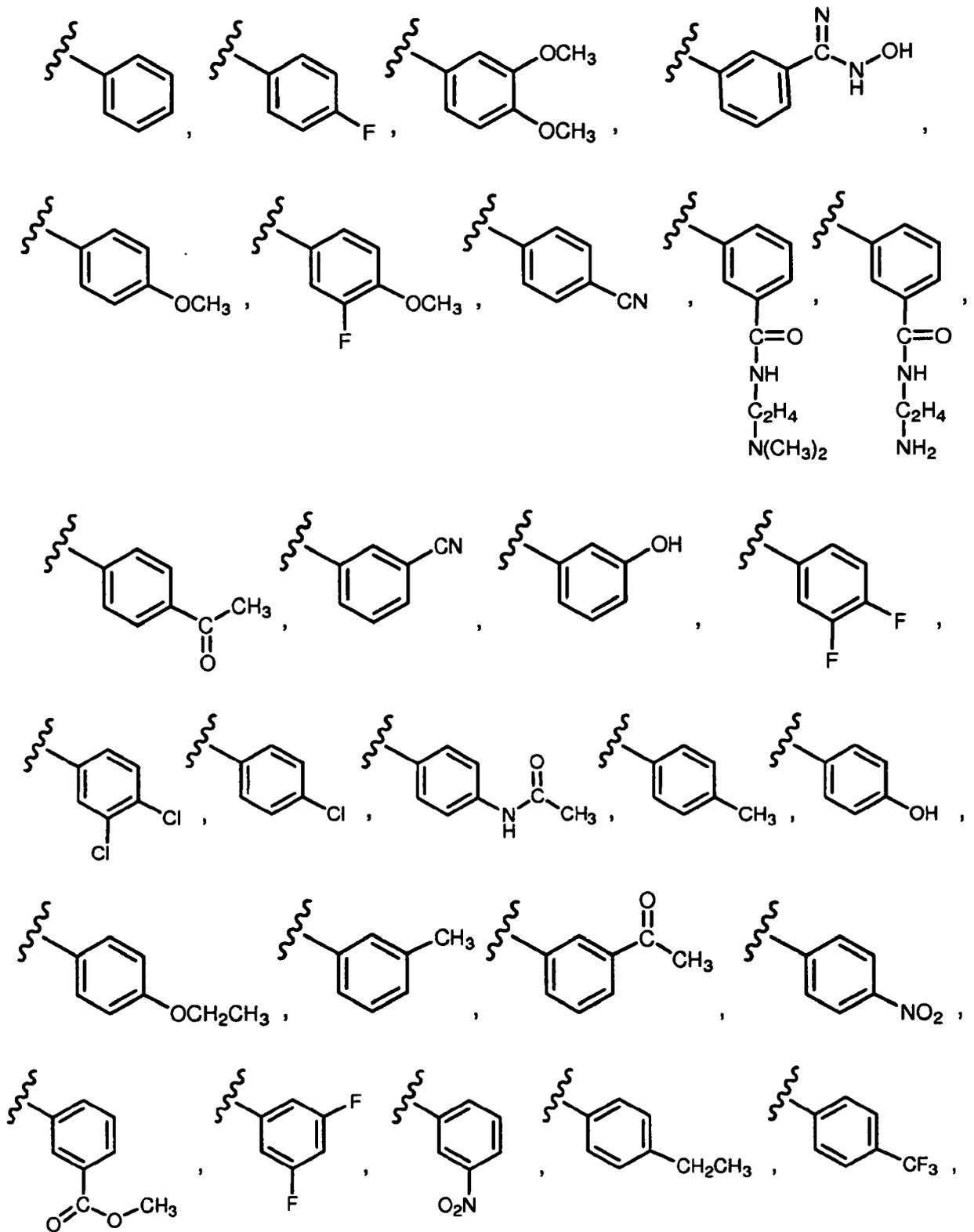




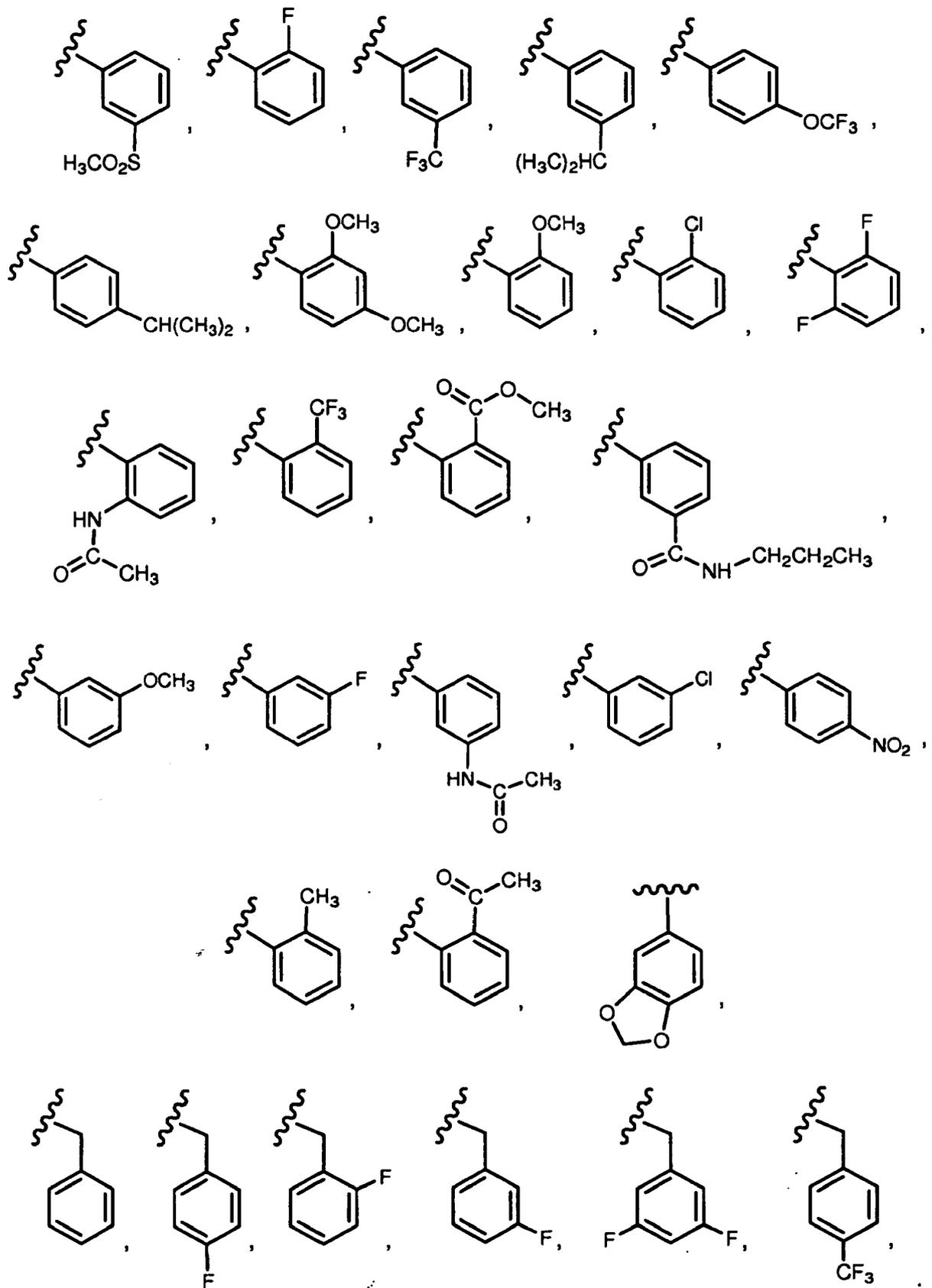
5



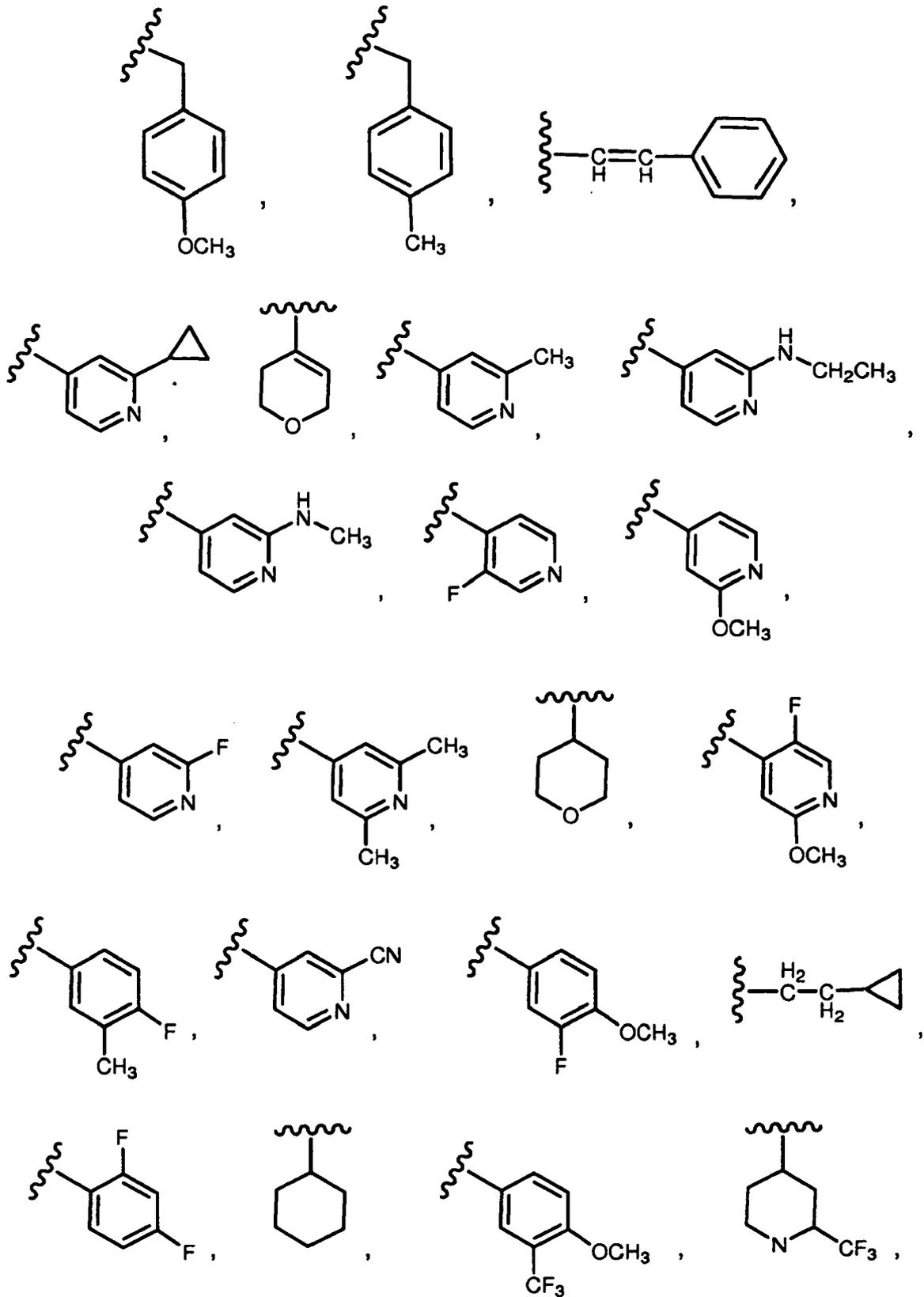




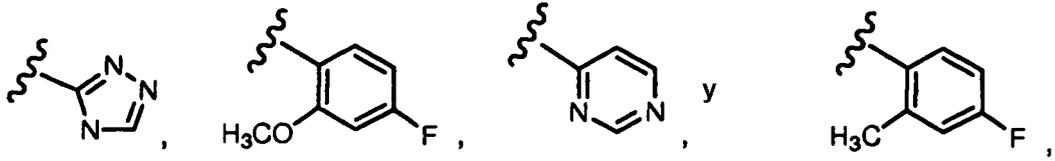
5



5

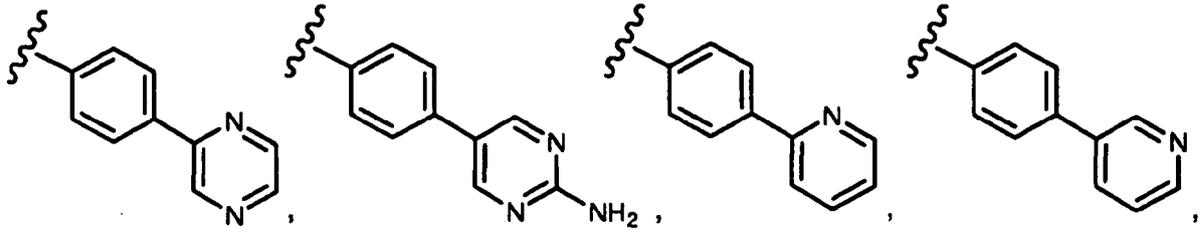
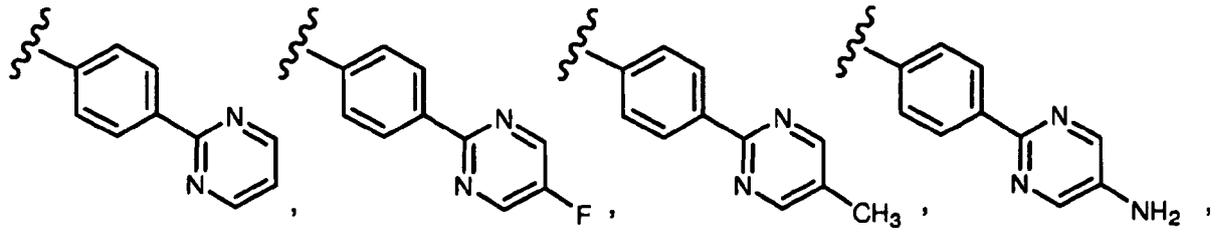


5

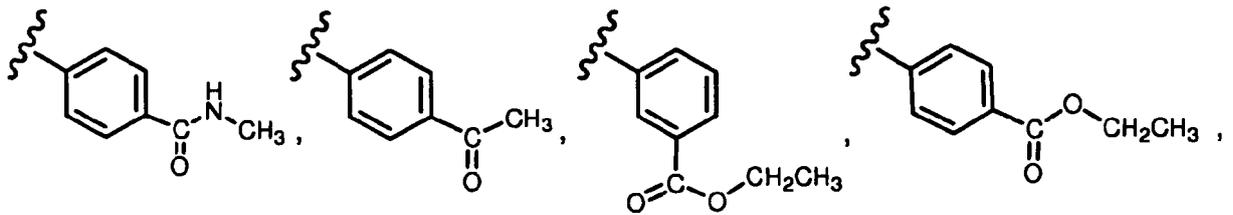
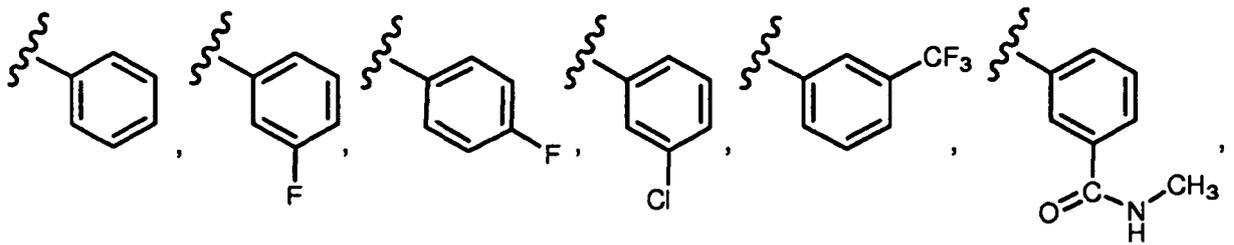
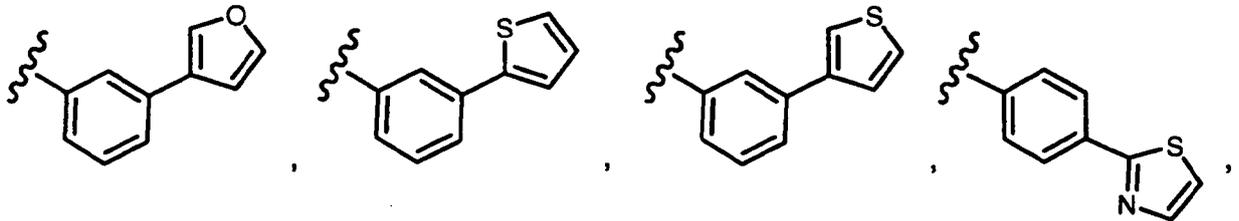


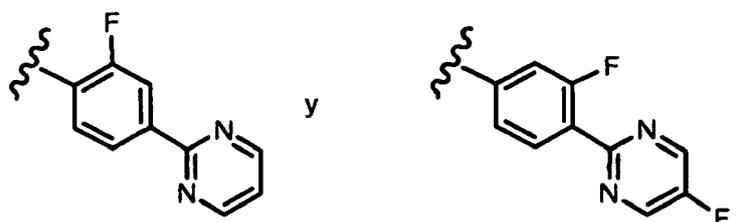
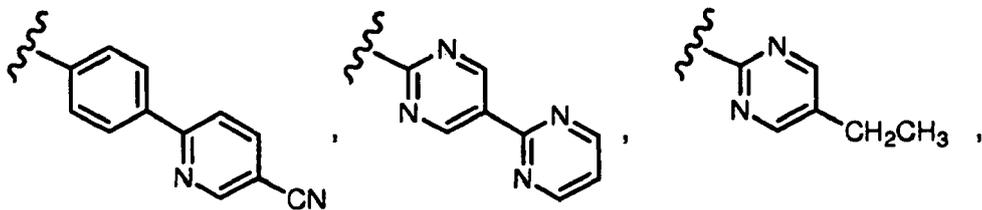
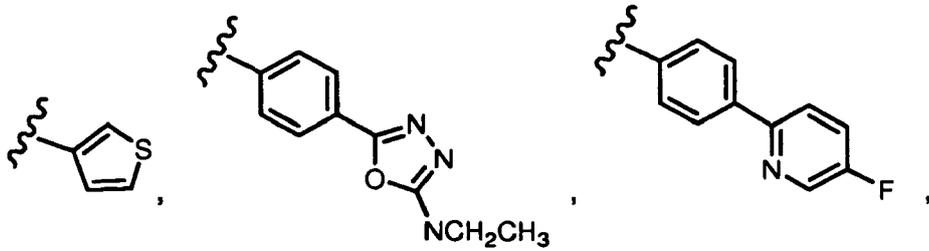
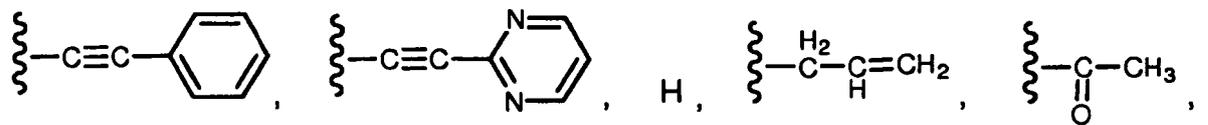
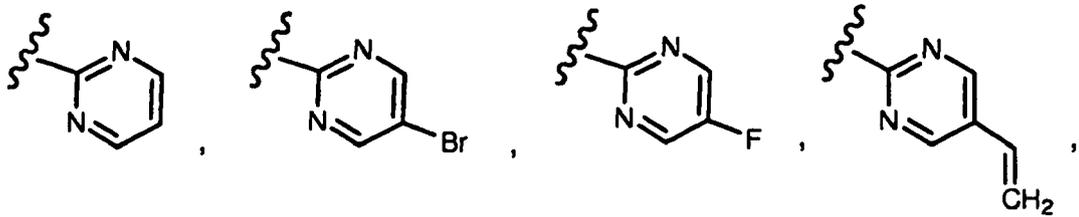
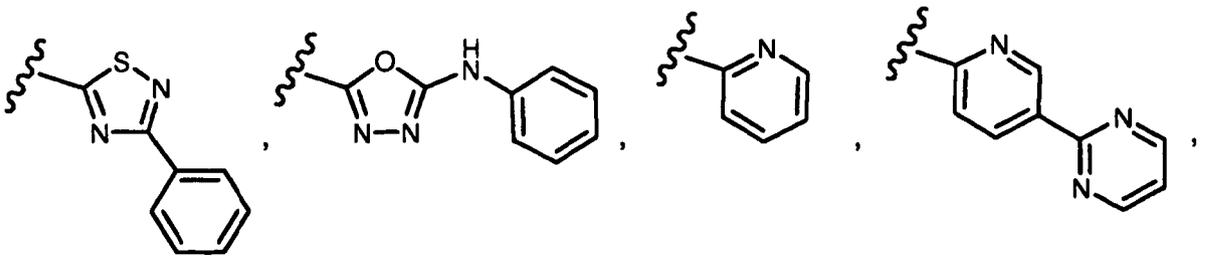
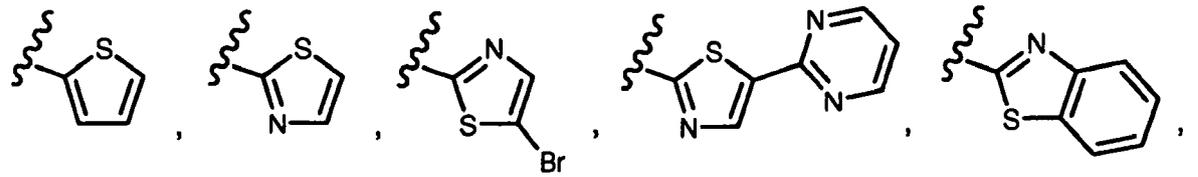
y

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



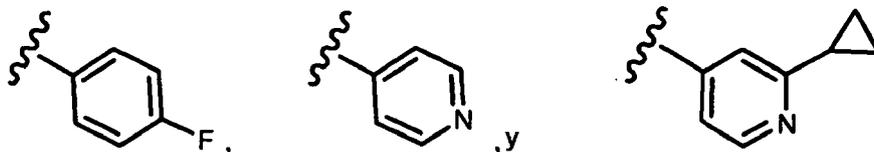
5



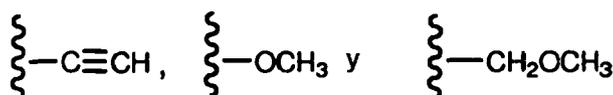


5

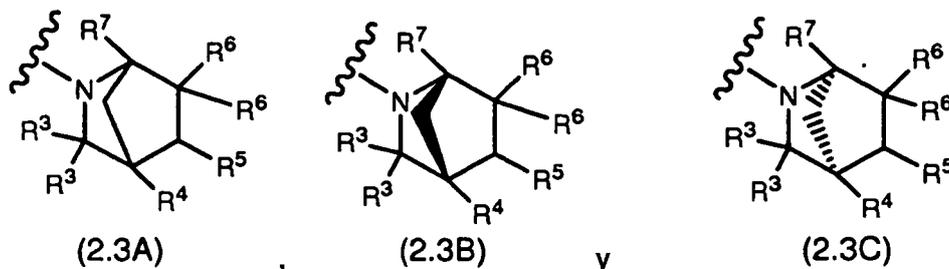
42. El compuesto según la reivindicación 41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



5 43. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



44. El compuesto según la reivindicación 41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q se selecciona del grupo que consiste en: 2.1, 2.2 y 2.3, y 2.3 se selecciona del grupo que consiste en:

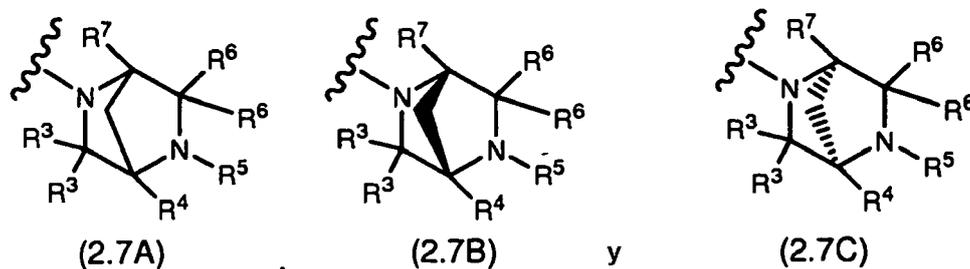


10 y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo.

45. El compuesto según la reivindicación 44, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno H.

46. El compuesto según la reivindicación 45, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es 2.1.

15 47. El compuesto según la reivindicación 41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q se selecciona del grupo que consiste en: 2.6 y 2.7, y 2.7 se selecciona del grupo que consiste en:



y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo.

48. El compuesto según la reivindicación 47, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno H.

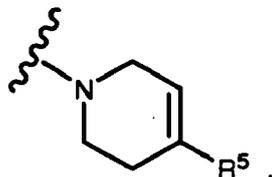
20 49. El compuesto según la reivindicación 48, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es 2.6.

50. El compuesto según la reivindicación 48, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es 2.7B.

51. El compuesto según la reivindicación 41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q se selecciona del grupo que consiste en: 2.17, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21 y 2.22, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona cada uno

independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo.

52. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es

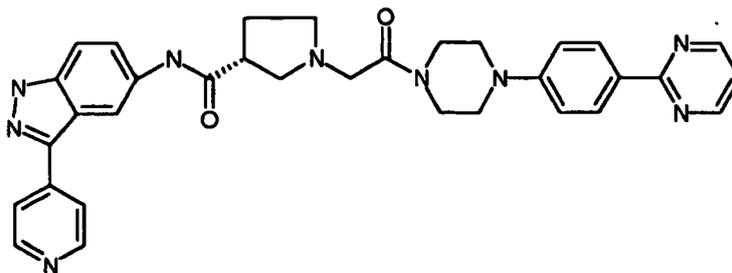


53. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 (A) los compuestos finales de los ejemplos 1-84, 86-125, 141-418, 420-429, 431, 432 y 434-611;  
 (B) los compuestos finales de los ejemplos 1, 2, 4-61, 65-73, 77-84, 86, 88-98, 100, 102-114, 116-118, 120, 121, 124, 125, 151-155, 159-179, 183, 184, 186, 188-193, 196-199, 202-205, 250, 253-259, 260-299, 301-318, 320-323, 332-347, 356 (isómero Z), 356 (isómero E), 357-360, 362, 362 (compuesto 9P), 364, 368-418, 420-429, 431, 432, 434-436, 440-509, 511-602, 606, 607 y 609-611; y  
 10 (C) los compuestos finales de los ejemplos 6, 100, 183, 184, 186, 188-192, 261, 440-450, y 510-517;

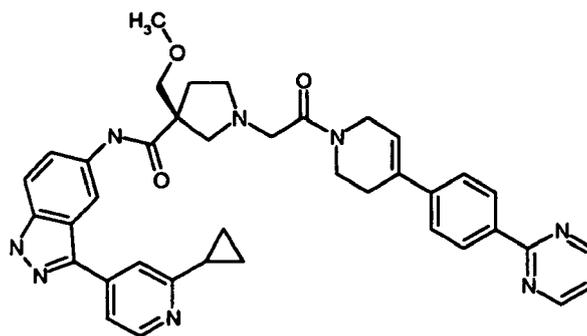
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

54. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



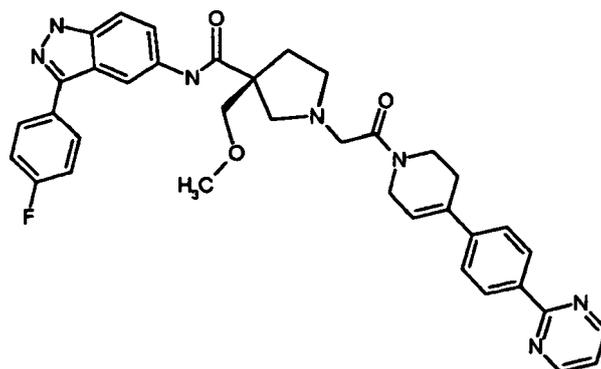
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 55. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



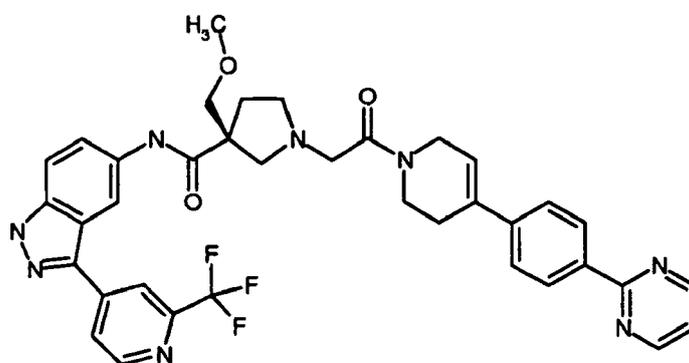
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

56. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



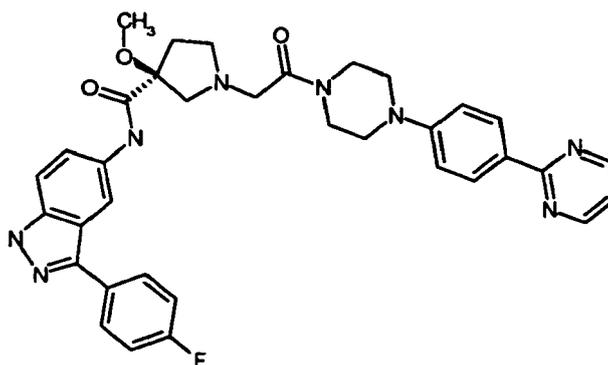
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

57. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



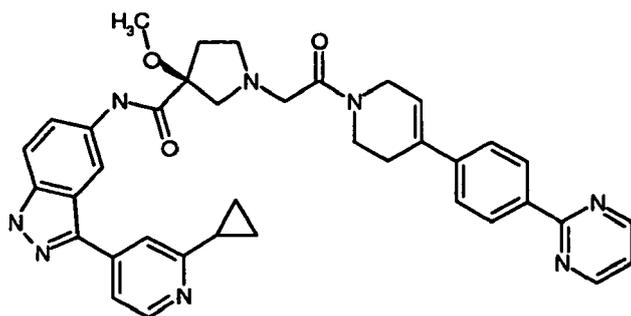
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

58. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



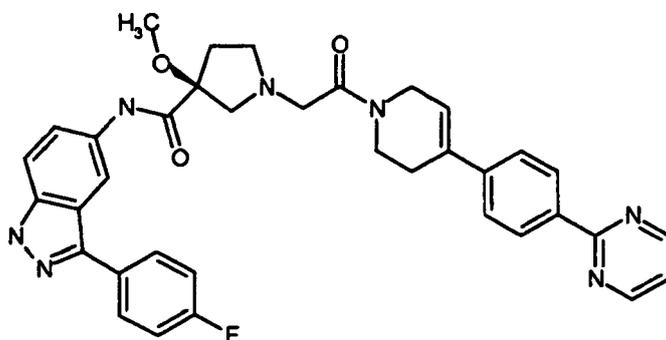
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

59. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



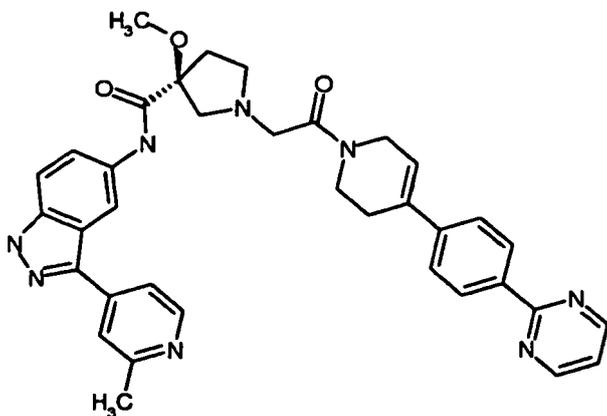
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



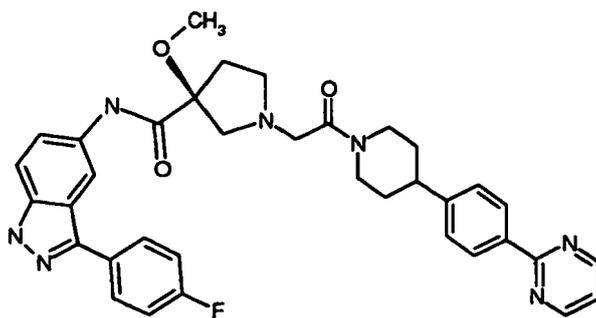
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

61. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



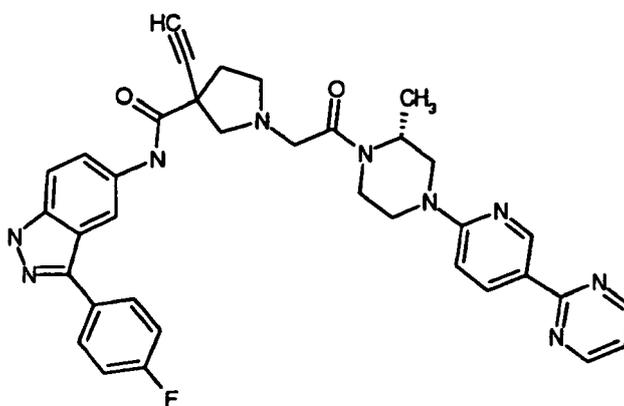
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

62. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

63. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

64. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

10 66. Un uso de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

- (A) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer;
- (B) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración con al menos un agente quimioterápico; o
- 15 (C) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración con al menos un agente quimioterápico, y radioterapia.

67. Un uso de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración con al menos un agente quimioterápico seleccionado del grupo que consiste en: (1) taxanos, (2) compuestos de coordinación de platino, (3) inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF) que son anticuerpos, (4) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas, (5) inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que son anticuerpos, (6) inhibidores de quinasa del VEGF que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas de receptores de estrógenos o moduladores de receptores de estrógenos selectivos (SERM), (8) derivados nucleósidos antitumorales, (9) epotilonas, (10) inhibidores de topoisomerasa, (11) alcaloides de la vinca, (12) anticuerpos que son inhibidores de integrinas  $\alpha V\beta 3$ , (13) antagonistas de folato, (14) inhibidores de ribonucleótido reductasa, (15) antraciclínas, (16) sustancias biológicas; (17) inhibidores de la angiogénesis y/o supresores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) tal como talidomida (o imida relacionada), (18) inhibidores de quinasa de Bcr/abl, (19) inhibidores de MEK1 y/o MEK 2 que son moléculas pequeñas, (20) inhibidores de IGF-1 y IGF-2 que son moléculas pequeñas, (21) inhibidores de moléculas pequeñas de quinasas de RAF y BRAF, (22) inhibidores de moléculas pequeñas de quinasas dependientes del ciclo celular tales como CDK1, CDK2, CDK4 y CDK6, (23) agentes alquilantes, y (24) inhibidores de la farnesil proteína transferasa.

68. Un uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración con al menos un inhibidor de la transducción de señales.

5 69. Un uso de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

(A) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de colon, leucemias mieloides, cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico, carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico, melanoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de ovario, cánceres cerebrales, cánceres de origen mesenquimatoso, sarcomas, tetracarcinomas, neuroblastomas, carcinomas de riñón, hepatomas, linfoma de no Hodgkin, mieloma múltiple, y carcinoma anaplásico de tiroides;

10 (B) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en: melanoma, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, y cáncer de ovario; o

15 (C) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con al menos un agente quimioterápico, y en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en: melanoma, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, y cáncer de ovario.

20 70. Un uso de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

(A) para la fabricación de un medicamento para tratar el melanoma;

(B) para la fabricación de un medicamento para tratar el melanoma, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con al menos un agente quimioterápico;

(C) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer pancreático;

25 (D) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer pancreático, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración con al menos un agente quimioterápico;

(E) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de tiroides;

(F) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de tiroides, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con al menos un agente quimioterápico;

30 (G) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer colorrectal;

(H) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer colorrectal, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con al menos un agente quimioterápico;

(I) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de pulmón;

35 (J) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de pulmón, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con al menos un agente quimioterápico;

(K) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de mama;

(L) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de mama, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con al menos un agente quimioterápico;

(M) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de ovario;

40 (N) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de ovario, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con al menos un agente quimioterápico;

(O) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de mama dependiente de hormonas, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con agentes antihormonales;

45 (P) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de mama dependiente de hormonas, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con agentes antihormonales, y junto con al menos un agente quimioterápico;

(Q) para la fabricación de un medicamento para prevenir el cáncer de mama dependiente de hormonas, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con agentes antihormonales;

50 (R) para la fabricación de un medicamento para prevenir el cáncer de mama dependiente de hormonas, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con agentes antihormonales, y junto con al menos un agente quimioterápico;

(S) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer cerebral;

(T) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer cerebral, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con al menos un agente quimioterápico;

55 (U) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer cerebral, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con un agente quimioterápico en el que dicho agente quimioterápico es temozolomida;

(V) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de próstata;

60 (W) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de próstata, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con al menos un agente quimioterápico;

(X) para la fabricación de un medicamento para tratar el síndrome mielodisplásico;

(Y) para la fabricación de un medicamento para tratar el síndrome mielodisplásico, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con al menos un agente quimioterápico;

- (Z) para la fabricación de un medicamento para tratar leucemias mieloides;
- (AA) para la fabricación de un medicamento para tratar leucemias mieloides, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con al menos un agente quimioterápico;
- 5 (AB) para la fabricación de un medicamento para tratar la leucemia mielógena aguda;
- (AC) para la fabricación de un medicamento para tratar la leucemia mielógena aguda, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con al menos un agente quimioterápico;
- (AD) para la fabricación de un medicamento para tratar la leucemia mielomonocítica crónica;
- 10 (AE) para la fabricación de un medicamento para tratar la leucemia mielomonocítica crónica, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con al menos un agente quimioterápico;
- (AF) para la fabricación de un medicamento para tratar la leucemia mielógena crónica;
- (AG) para la fabricación de un medicamento para tratar la leucemia mielógena crónica, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con al menos un agente quimioterápico;
- (AH) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de vejiga;
- 15 (AI) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de vejiga, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con al menos un agente quimioterápico;
- (AJ) para la fabricación de un medicamento para tratar el linfoma de no Hodgkin;
- (AK) para la fabricación de un medicamento para tratar el linfoma de no Hodgkin, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración junto con al menos un agente quimioterápico;
- 20 (AL) para la fabricación de un medicamento para tratar el mieloma múltiple; o
- (AM) para la fabricación de un medicamento para tratar el mieloma múltiple, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma para la administración en combinación al menos un agente quimioterápico.