

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 413 806**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/5025** (2006.01)

**A61K 31/53** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2009 E 09723292 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 2288611**

54 Título: **Moduladores de la aurora cinasa y método de uso**

30 Prioridad:

**20.03.2008 US 70333 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**17.07.2013**

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)  
One Amgen Center Drive  
Thousand Oaks, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**WHITE, RYAN y  
HUMAN, JASON, B.**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

**ES 2 413 806 T3**

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).

## DESCRIPCIÓN

Moduladores de la aurora cinasa y método de uso

La invención se refiere al campo de agentes farmacéuticos y, más específicamente, se dirige a compuestos y composiciones útiles para la modulación de aurora cinasa y a usos y métodos para controlar la proliferación celular y para tratar el cáncer.

El cáncer es una de las enfermedades más extendidas que padece la humanidad y una causa principal de muerte en todo el mundo. En un esfuerzo para encontrar un tratamiento eficaz o una cura para uno o más de los muchos tipos diferentes de cáncer, a lo largo de las últimas dos décadas, numerosos grupos han invertido una gran cantidad de tiempo, esfuerzo y recursos financieros. Sin embargo, hasta la fecha, de los tratamientos y terapias contra el cáncer disponibles, sólo unos pocos ofrecen algún grado considerable de éxito.

A menudo, el cáncer se caracteriza por proliferación celular no regulada. El daño a uno o más genes, responsables de las rutas celulares, que controlan el progreso de la proliferación a través del ciclo celular, normalmente provoca la pérdida de la regulación normal de la proliferación celular. Estos genes codifican para diversas proteínas, que participan en una cascada de acontecimientos, incluyendo fosforilación de proteínas, que conducen a la progresión del ciclo celular y la proliferación celular. Se han identificado diversas proteínas cinasas que desempeñan papeles en la cascada del ciclo celular y en la fosforilación de proteínas en particular.

Una clase de proteínas que se ha hallado que desempeñan un papel en el ciclo celular y, por tanto, en la proliferación celular, es la familia de proteínas de la aurora cinasa. Las auroras cinasas son enzimas de la familia de proteínas de serina/treonina cinasa, que desempeñan un papel importante en la fosforilación de proteínas durante la fase mitótica del ciclo celular. Existen tres miembros conocidos de la familia de la aurora cinasa, aurora A, aurora B y aurora C, también denominadas comúnmente aurora 2, aurora 1 y aurora 3, respectivamente.

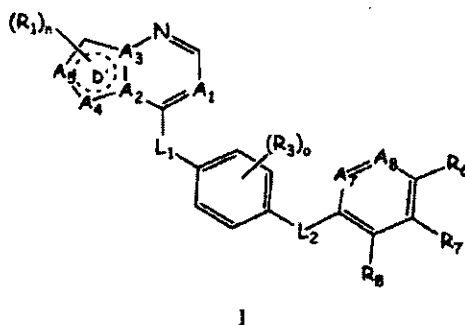
Se ha estudiado la función específica de cada miembro de la aurora cinasa en el ciclo celular de mamíferos. La aurora A se localiza en el centrosoma durante la interfase y es importante para la maduración del centrosoma y para mantener la separación durante el ensamblaje del huso. La aurora B se localiza en el cinetocoro en la fase G2 del ciclo celular hasta la metafase y se vuelve a localizar en el cuerpo intermedio tras la anafase. Se pensó que la aurora C actuaba sólo en la meiosis, pero más recientemente se ha hallado que está relacionada más estrechamente con la aurora B, mostrando algunas funciones solapantes y patrones de localización similares en la mitosis. Cada aurora cinasa parece compartir una estructura común, incluyendo un dominio catalítico altamente conservado y un dominio N-terminal muy corto que varía en tamaño. (Véase R. Giet y C. Prigent, *J. Cell. Sci.*, 112:3591-3601 (1999)).

Las aurora cinasas parecen ser dianas viables para el tratamiento de cáncer. Las aurora cinasas se sobreexpresan en diversos tipos de cánceres, incluyendo cánceres de colon, mama, pulmón, páncreas, próstata, vejiga, cabeza, cuello, cuello uterino y ovárico. El gen de aurora A es parte de un amplicón hallado en un subconjunto de tumores de mama, colon, ovárico, hígado, gástrico y pancreático. También se ha hallado que la aurora B se sobreexpresa en la mayoría de tipos de tumor principales. La sobreexpresión de la aurora B en fibroblastos de roedores induce la transformación, lo que sugiere que la aurora B es oncogénica. Más recientemente, se ha asociado la expresión de ARNm de aurora B con inestabilidad cromosómica en cáncer de mama humano. (Y. Miyoshi *et al.*, *Int. J. Cancer*, 92:370-373 (2001)).

Adicionalmente, se ha mostrado que la inhibición de una o más de las auroras cinasas mediante por partes inhibe la proliferación celular y desencadena la apoptosis en varias líneas celulares tumorales. Particularmente, se ha hallado que la inhibición de la aurora detiene el ciclo celular y promueve la muerte celular programada mediante apoptosis. Por consiguiente, existe un gran interés en encontrar inhibidores de proteínas aurora cinasa.

Por tanto, la inhibición de aurora cinasas se ha considerado como un enfoque prometedor para el desarrollo de agentes anticancerosos novedosos. Por ejemplo, el documento WO 04/039774 describe aza-quinazolinonas para el tratamiento de cáncer mediante la inhibición de la aurora cinasa, el documento WO 04/037814 describe indazolinonas para el tratamiento de cáncer mediante la inhibición de la aurora 2 cinasa, el documento WO 04/016612 describe derivados de purina 2,6,9-sustituidos para el tratamiento de cáncer mediante la inhibición de la aurora cinasa, el documento WO 04/000833 describe compuestos de pirimidina tri y tetra sustituidos útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por la aurora, el documento WO 04/092607 describe cristales útiles para la exploración, diseño y evaluación de compuestos como agonistas o antagonistas de la aurora cinasa y la patente estadounidense n.º 6.919.338 y el documento WO 03/055491 describen cada uno derivados de quinazolina sustituidos como inhibidores de la aurora 2 cinasa.

La presente invención proporciona una nueva clase de compuestos útiles para la modulación de una o más de las enzimas de aurora cinasa y para el tratamiento de estados y/o enfermedades mediadas por aurora cinasa, incluyendo el cáncer. En una realización de la invención, los compuestos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen generalmente mediante la fórmula I



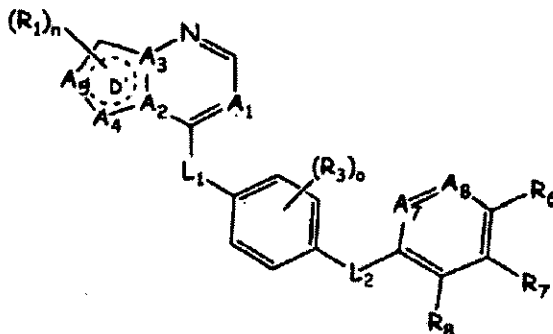
I

en la que  $A^{1-5}$  y  $7-8$ ,  $D^1$ ,  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^{6-8}$ ,  $n$  y  $o$  se definen en el presente documento.

5 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmulas II, II-A, II-B y III, que son similares en cuanto a la estructura a la fórmula I anterior. La invención también proporciona procedimientos para preparar compuestos de fórmulas I - III, así como productos intermedios útiles en tales procedimientos.

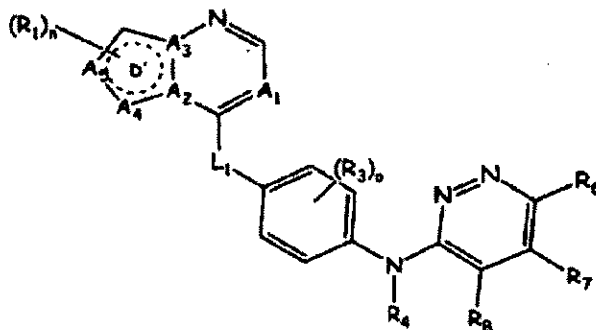
10 Los compuestos proporcionados por la invención tienen actividad moduladora de la aurora cinasa y, en particular, actividad inhibidora. Para este fin, la invención proporciona adicionalmente el uso de estos compuestos, como base libre o como forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la preparación y fabricación de una composición farmacéutica (también denominada en el presente documento "medicamento") para el tratamiento terapéutico, profiláctico, agudo o crónico de cáncer. Por tanto, los compuestos de la invención son útiles en la fabricación de medicamentos anticancerosos y de medicamentos para atenuar o evitar trastornos mediante la inhibición de la actividad de aurora cinasa. Por ejemplo, en una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, II, II-A, II-B o III en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 En una realización de la invención, compuestos útiles para el tratamiento de aurora cinasa y trastornos relacionados, incluyendo cáncer e inflamación, se definen mediante la fórmula I:



I

en la que  $L_2$  es  $-NR_4$ ,  $A_7$  es N y  $A_8$  es N, es decir, compuestos definidos mediante la fórmula II:



II

20 o un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un hidrato, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

A<sup>1</sup> es N o CR<sup>2</sup>;

D' es un anillo de heteroarilo condensado en el que uno de A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup>, independientemente, es N y el otro de A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> es C, y cada uno de A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup>, independientemente, es N o CR<sup>1</sup>, siempre que ambos de A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup>, no sean N;

5 L<sup>1</sup> es -O-, -NR<sup>4</sup>-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>- o -CR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>-, en el que cada R<sup>4</sup>, independientemente, es H, halo, OH, alcóxilo C<sub>1-6</sub>, NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN o alquilo C<sub>1-6</sub>

10 cada R<sup>1</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcóxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub>, -SR<sup>9</sup>, -OR<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -C(O)C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>(COOR<sup>9</sup>), -OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> o un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcóxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

15 R<sup>2</sup> es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcóxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> o -C(O)R<sup>9</sup>;

20 cada R<sup>3</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcóxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> o -C(O)R<sup>9</sup>;

R<sup>5</sup> es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcóxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> o -C(O)R<sup>9</sup>;

cada uno de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente, es R<sup>9</sup>;

25 alternativamente, o bien R<sup>6</sup> o bien R<sup>8</sup>, independientemente, tomados junto con R<sup>7</sup> y los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de átomos de carbono completamente saturado o parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-4 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

30 cada R<sup>9</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcóxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub>, SR<sup>10</sup>, OR<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, COOR<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>(COOR<sup>10</sup>), S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup> o un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcóxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>10</sup>, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcóxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo;

40 R<sup>10</sup> es H, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcóxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> o un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcóxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcóxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo;

n es 0, 1 ó 2; y

50 o es 0, 1 ó 2,

siempre que el compuesto no sea 4-fenil-N-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-oxi)fenil)ftalazin-1-amina.

Merece la pena observar que la presente invención no incluyen el compuesto de 4-fenil-N-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-oxi)fenil)ftalazin-1-amina, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que

A<sup>1</sup> es N o CR<sup>2</sup>;

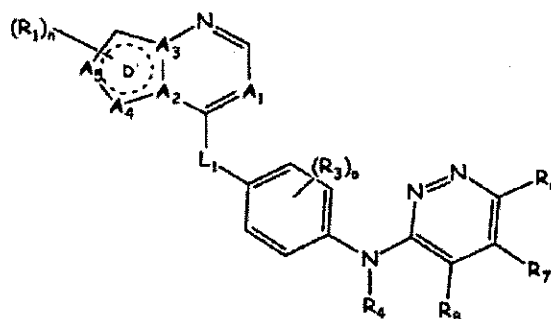
L<sup>1</sup> es -O-, -S- o -NR<sup>4</sup>-;

L<sup>2</sup> es -NR<sup>4</sup>-; y

5 R<sup>6</sup> es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, piazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tienopirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, hexahidropirrololo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>10</sup>, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo; y

15 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de átomos de carbono completamente saturado o parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-4 sustituyentes de R<sup>9</sup>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

20 En otra realización de la invención, compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, útiles para el tratamiento de aurora cinasa y trastornos relacionados, incluyendo cáncer e inflamación, se definen generalmente mediante la fórmula II:



II

en la que

cuando A<sup>1</sup> es N, entonces D' es un anillo de heteroarilo condensado en el que A<sup>2</sup> es C, A<sup>3</sup> es N y cada uno de A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup>, independientemente, es CR<sup>1</sup>, o

25 cuando A<sup>1</sup> es CR<sup>2</sup>, entonces D' es un anillo de heteroarilo condensado en el que A<sup>2</sup> es N, A<sup>3</sup> es C, A<sup>4</sup> es N y A<sup>5</sup> es CR<sup>1</sup>;

L<sup>1</sup> es -O-, -S- o -NR<sup>4</sup>-;

30 cada R<sup>1</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub>, -SR<sup>9</sup>, -OR<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -C(O)C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>(COOR<sup>9</sup>), -OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> o un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

40 R<sup>2</sup> es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub> o -C(O)R<sup>9</sup>;

cada R<sup>3</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> o -C(O)R<sup>9</sup>;

R<sup>4</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>6</sup> es un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>10</sup>, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo;

10 cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente, es R<sup>9</sup>;

alternativamente, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de átomos de carbono completamente saturado o parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-4 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

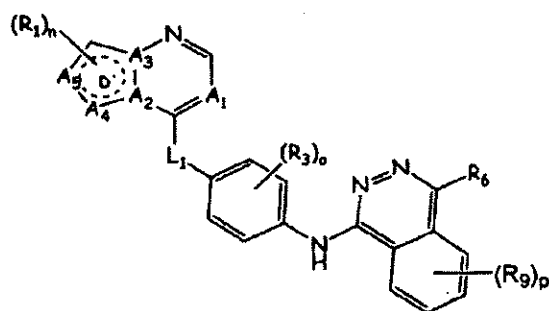
15 cada R<sup>9</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub>, SR<sup>10</sup>, OR<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, COOR<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>(COOR<sup>10</sup>), S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup> o un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>10</sup>, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo;

20 R<sup>10</sup> es H, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> o un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo;

35 n es 0, 1, 2 ó 3; y

o es 0, 1 ó 2.

En otra realización, los compuestos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula III:



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

40 A<sup>1</sup> es N o CR<sup>2</sup>;

D' es un anillo de heteroarilo condensado en el que uno de A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup>, independientemente, es N y el otro de A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> es C, y cada uno de A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup>, independientemente, es N o CR<sup>1</sup>, siempre que ambos de A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup>, independientemente, no sean N;

L<sup>1</sup> es -O-, -NR<sup>4</sup>-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>- o -CR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>-;

5 cada R<sup>1</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub>, -SR<sup>9</sup>, -OR<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -C(O)C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9</sup>,  
10 -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>(COOR<sup>9</sup>), -OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> o un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>,  
10 alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

R<sup>2</sup> es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub> o -C(O)R<sup>9</sup>;

15 cada R<sup>3</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> o -C(O)R<sup>9</sup>;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

20 R<sup>6</sup> es un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>10</sup>, halo, haloalquilo,  
25 haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo;

30 cada R<sup>9</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub>, SR<sup>10</sup>, OR<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, COOR<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>(COOR<sup>10</sup>), S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup> o un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>10</sup>, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo,  
35 alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo;

40 R<sup>10</sup> es H, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> o un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo,  
45 alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo;

n es 0, 1, 2 ó 3;

o es 0, 1 ó 2; y

p es 0, 1 ó 2.

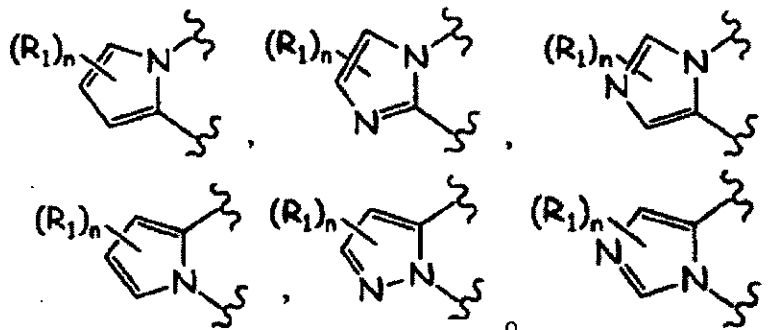
50 Por consiguiente, el anillo D' de las fórmulas I, II y III es un anillo heteroaromático que comprende al menos uno y hasta tres (3) átomos de nitrógeno.

En otra realización, los compuestos de fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que A<sup>1</sup> es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

55 En otra realización, los compuestos de fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que A<sup>1</sup> es CR<sup>2</sup>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

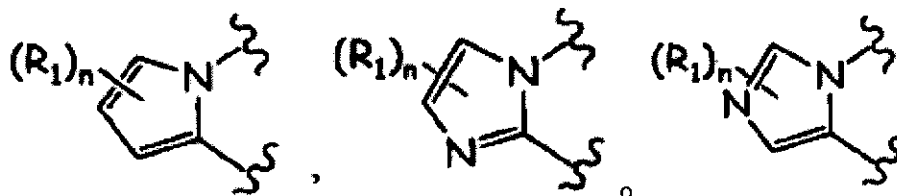
En otra realización, los compuestos de fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que A<sup>1</sup> es CR<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> es o bien H o bien un halógeno, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que D' es



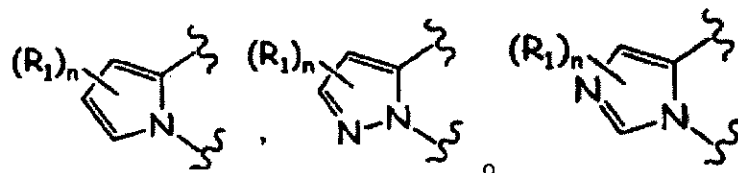
en los que R<sup>1</sup> y n son tal como se definieron en las fórmulas I, II y III anteriores, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que D' es



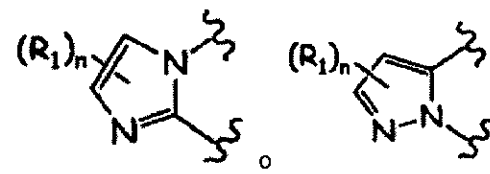
se definieron en las fórmulas I, II y III, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que D' es



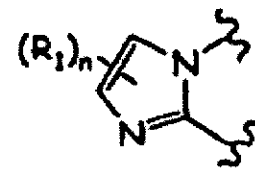
en los que R<sup>1</sup> y n son tal como se definieron en las fórmulas I, II y III, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que D' es



en los que R<sup>1</sup> y n son tal como se definieron en las fórmulas I, II y III, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

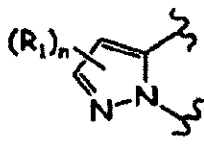
En otra realización, los compuestos de fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que D' es



en el que R<sup>1</sup> y n son tal como se definieron en las fórmulas I, II y III, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

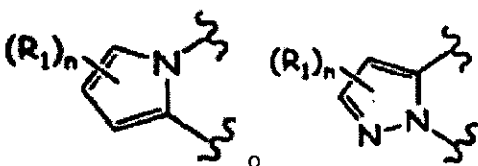
En otra realización, los compuestos de fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que D' es





en el que  $R^1$  y  $n$  son tal como se definieron en las fórmulas I, II y III, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que  $D'$  es



5 junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que cuando  $A^1$  es N, entonces  $D'$  es un anillo de heteroarilo condensado en el que  $A^2$  es C,  $A^3$  es N y cada uno de  $A^4$  y  $A^5$ , independientemente, es  $CR^1$  o cuando  $A^1$  es  $CR^2$ , entonces  $D'$  es un anillo de heteroarilo condensado en el que  $A^2$  es N,  $A^3$  es C,  $A^4$  es N y  $A^5$  es  $CR^1$ , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

10 En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que cuando  $A^1$  es N, entonces  $D'$  es un anillo de heteroarilo condensado en el que  $A^2$  es C,  $A^3$  es N y cada uno de  $A^4$  y  $A^5$ , independientemente, es  $CR^1$ , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

15 En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que cuando  $A^1$  es  $CR^2$ , entonces  $D'$  es un anillo de heteroarilo condensado en el que  $A^2$  es N,  $A^3$  es C,  $A^4$  es N y  $A^5$  es  $CR^1$ , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que  $L^1$  es -O-, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que  $L^1$  es  $-NR^4$ -, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

20 En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que  $L^1$  es -NH-, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que  $L^1$  es -S-, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

25 En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que  $L^1$  es -C(O)-, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que  $L^1$  es -S(O)-, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que  $L^1$  es -SO<sub>2</sub>-, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

30 En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que  $L^1$  es  $-CR^4R^4$ -, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que  $R^1$  es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub>, -SR<sup>9</sup>, -OR<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup> o -C(O)R<sup>9</sup>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

35 En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que cada  $R^1$ , independientemente, es COOR<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -C(O)C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>(COOR<sup>9</sup>), -OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup> o -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

40 En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que cada  $R^1$ , independientemente, es un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si

es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>9</sup>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 5 En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que cada R<sup>1</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub>, -SR<sup>9</sup>, -OR<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -C(O)C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>(COOR<sup>9</sup>), -OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> o un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>9</sup>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 10 En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que cada R<sup>1</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub>, -SR<sup>9</sup>, -OR<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -C(O)C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>(COOR<sup>9</sup>), -OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>9</sup>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 25 En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que cada R<sup>1</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)R<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -C(O)C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>(COOR<sup>9</sup>), -OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>9</sup>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 30 En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que cada R<sup>1</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> o -C(O)R<sup>9</sup>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 35 En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que R<sup>2</sup> es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> o -C(O)R<sup>9</sup>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 40 En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que R<sup>2</sup> es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que R<sup>2</sup> es H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, haloalquilo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, metilo, etilo, propilo, metoxilo, etoxilo, ciclopropilo o acetilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 45 En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que cada R<sup>3</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> o -C(O)R<sup>9</sup>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 50 En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que cada R<sup>3</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que cada R<sup>3</sup>, independientemente, es H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, haloalquilo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, metilo, etilo, propilo, metoxilo, etoxilo, ciclopropilo o acetilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 55 En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que cada R<sup>3</sup>, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, haloalquilo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, ciclopropilo, aminometilo o acetilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que cada  $R^4$ , independientemente, es H, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , acetilo o alquilo  $\text{C}_{1-6}$  junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que cada  $R^4$ , independientemente, es H o alquilo  $\text{C}_{1-6}$  junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 5 En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que cada  $R^4$ , independientemente, es H o metilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que cada  $R^4$ , independientemente, es H, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 10 En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que  $R^6$  es un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-10}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-10}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ , cicloalquenilo  $\text{C}_{4-10}$ , alquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , dialquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , alcoxilo  $\text{C}_{1-10}$ , tioalcoxilo  $\text{C}_{1-10}$  y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de  $R^{10}$ , halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , OH, oxo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ , alquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , dialquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , bencilo o fenilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 20 En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que  $R^6$  es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, piazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tienopirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, hexahidropirrolilo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de  $R^{10}$ , halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , OH, oxo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ , alquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , dialquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , bencilo o fenilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 30 En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que  $R^6$  es fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, piazinilo, triazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, hexahidropirrolilo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de  $R^{10}$ , halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , OH, oxo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ , alquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , dialquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , bencilo o fenilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 40 En otra realización, las fórmulas I, II y III incluyen compuestos en los que  $R^6$  es fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, piazinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, hexahidropirrolilo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo o ciclobutilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de  $R^{10}$ , halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , OH, oxo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ , alquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , dialquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , bencilo o fenilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 45 En otra realización, las fórmulas I y II incluyen compuestos en los que cada uno de  $R^7$  y  $R^8$ , independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , acetilo, alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-10}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-10}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ , cicloalquenilo  $\text{C}_{4-10}$ , alquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , dialquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , alcoxilo  $\text{C}_{1-10}$ , tioalcoxilo  $\text{C}_{1-10}$ ,  $\text{SR}^{10}$ ,  $\text{OR}^{10}$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^{10}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 50 En otra realización, las fórmulas I y II incluyen compuestos en los que o bien  $R^7$  o bien  $R^8$ , independientemente, es un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-10}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-10}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ , cicloalquenilo  $\text{C}_{4-10}$ , alquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , dialquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , alcoxilo  $\text{C}_{1-10}$ , tioalcoxilo  $\text{C}_{1-10}$  y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de  $R^{10}$ , halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , OH, oxo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ , alquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , dialquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , bencilo o fenilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, las fórmulas I y II incluyen compuestos en los que  $R^8$  tomado junto con  $R^7$  y los átomos de

carbono a los que están unidos forman un anillo de átomos de carbono completamente saturado o parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-4 sustituyentes de R<sup>9</sup>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 5 En otra realización, las fórmulas I y II incluyen compuestos en los que R<sup>8</sup> tomado junto con R<sup>7</sup> y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de fenilo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-4 sustituyentes de R<sup>9</sup>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 10 En otra realización, las fórmulas I y II incluyen compuestos en los que R<sup>6</sup> es un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>10</sup>, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo; y

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de átomos de carbono completamente saturado o parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-4 sustituyentes de R<sup>9</sup>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 20 En otra realización, las fórmulas I y II incluyen compuestos en los que A<sup>1</sup> es N y D' es un anillo de heteroarilo condensado en el que A<sup>2</sup> es C, A<sup>3</sup> es N y cada uno de A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup>, independientemente, es CR<sup>1</sup>;

- 25 R<sup>6</sup> es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, piazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tienopirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, hexahidropirrololo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>10</sup>, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo; y

- 30 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de átomos de carbono completamente saturado o parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-4 sustituyentes de R<sup>9</sup>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, las fórmulas I y II incluyen compuestos en los que A<sup>1</sup> es CR<sup>2</sup> y D' es un anillo de heteroarilo condensado en el que A<sup>2</sup> es N, A<sup>3</sup> es C, A<sup>4</sup> es N y A<sup>5</sup> es CR<sup>1</sup>;

- 35 R<sup>6</sup> es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, piazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tienopirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, hexahidropirrololo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>10</sup>, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo; y

- 40 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de fenilo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-4 sustituyentes de R<sup>9</sup>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula III incluye compuestos en los que

A<sup>1</sup> es N y D' es un anillo de heteroarilo condensado en el que A<sup>2</sup> es C, A<sup>3</sup> es N y cada uno de A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup>, independientemente, es CR<sup>1</sup>; y

- 45 R<sup>6</sup> es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, piazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tienopirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo,

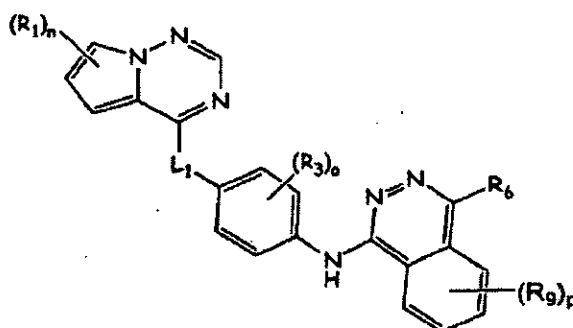
5 benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, hexahidropirrololo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>10</sup>, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula III incluye compuestos en los que

10 A<sup>1</sup> es CR<sup>2</sup> y D' es un anillo de heteroarilo condensado en el que A<sup>2</sup> es N, A<sup>3</sup> es C, A<sup>4</sup> es N y A<sup>5</sup> es CR<sup>1</sup>; y

R<sup>6</sup> es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, piazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tienopirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, hexahidropirrololo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>10</sup>, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

Aún en otra realización, la invención proporciona compuestos generalmente definidos mediante la fórmula IV-A:



IV-A

o estereoisómero, tautómero, solvato, sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

25 L<sup>1</sup> es -O-, -NR<sup>4</sup>-, -S- en los que R<sup>4</sup> es H, halo, OH, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN o alquilo C<sub>1-6</sub>;

30 cada R<sup>1</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub>, -SR<sup>9</sup>, -OR<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -C(O)C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>(COOR<sup>9</sup>), -OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> o un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

35 cada R<sup>3</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> o -C(O)R<sup>9</sup>;

40 R<sup>6</sup> es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, piazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tienopirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo,

benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>9</sup>, bencilo o fenilo;

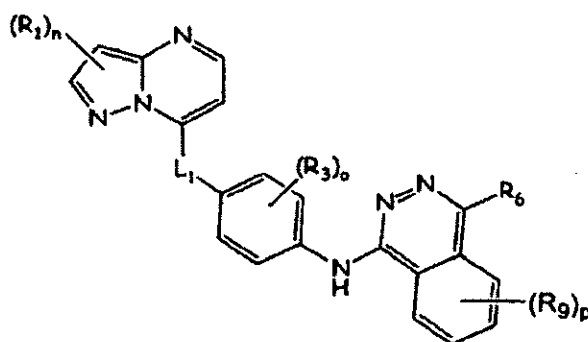
- 5 cada R<sup>9</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub>, C(O)-alquilo C<sub>1-10</sub>, COO-alquilo C<sub>1-10</sub>, C(O)NR<sup>4</sup>-alquilo C<sub>1-10</sub>, NR<sup>4</sup>C(O)-alquilo C<sub>1-10</sub>;

n es 0, 1, 2 ó 3;

o es 0, 1 ó 2; y

- 10 p es 0, 1 ó 2.

Aún en otra realización, la invención proporciona compuestos generalmente definidos mediante la fórmula IV-B:



IV-B

o estereoisómero, tautómero, solvato, sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

L<sup>1</sup> es -O-, -NR<sup>4</sup>-, -S- en los que R<sup>4</sup> es H, halo, OH, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN o alquilo C<sub>1-6</sub>;

- 15 cada R<sup>1</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub>, -SR<sup>9</sup>, -OR<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -C(O)C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>(COOR<sup>9</sup>), -OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> o un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

25 cada R<sup>3</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> o -C(O)R<sup>9</sup>;

- 30 R<sup>6</sup> es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, piazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tienopirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>9</sup>, bencilo o fenilo;

- 35 cada R<sup>9</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub>, C(O)-alquilo C<sub>1-10</sub>, COO-alquilo C<sub>1-10</sub>, C(O)NR<sup>4</sup>-alquilo C<sub>1-10</sub>, NR<sup>4</sup>C(O)-alquilo C<sub>1-10</sub>;

n es 0, 1, 2 ó 3;

o es 0, 1 ó 2; y

p es 0, 1 ó 2.

5 Las muchas realizaciones diferentes para diversos elementos, restos químicos o grupos R o L descritos y definidos anteriormente en el presente documento con respecto a los compuestos de fórmula I también pueden aplicarse a compuestos de fórmulas II, III y IV-A y IV-B cuando sea apropiado, tal como aprecian los expertos habituales en la técnica.

10 Aún en otra realización, las fórmulas I, II, III y IV-A y IV-B incluyen los compuestos a modo de ejemplo y derivados, profármacos, solvatos, tautómeros y formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, productos intermedios relacionados con los mismos, de los cuales se describen ejemplos en los ejemplos en el presente documento. En una realización, la invención proporciona los siguientes compuestos, y formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, seleccionados de 4-(5-cloro-2-piridinil)-N-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)fenil)-1-ftalazinamina;

4-(5-metil-2-piridinil)-N-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)fenil)-1-ftalazinamina;

4-(4-clorofenil)-N-(4-((2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina;

15 N-(4-((2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina;

N-(4-((2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tio)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina;

4-(4-clorofenil)-N-(4-(pirrolo[1,2-b]piridazin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina;

4-(4-clorofenil)-N-(4-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina;

4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina;

20 4-(4-clorofenil)-N-(4-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina;

4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina;

4-(4-clorofenil)-N-(4-((2-(2-propen-1-iloxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)sulfanil)fenil)-1-ftalazinamina;

N-(4-((2-((2-(metiloxi)etil)oxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina;

N-(4-((2-((2-(metiloxi)etil)oxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tio)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina;

25 4-(4-clorofenil)-N-(4-((2-((2-(metiloxi)etil)oxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina;

7-((4-((4-(4-clorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)tio)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ol;

N-(4-((5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina; y

4-(4-clorofenil)-N-(4-((5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina.

#### Definiciones

30 Las siguientes definiciones deben ayudar adicionalmente a entender el alcance de la invención descrita en el presente documento.

35 Los términos "cáncer" y "canceroso" cuando se usan en el presente documento se refieren al, o describen el, estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza normalmente por crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen, sin limitación, carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma y leucemia. Ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, carcinoma de colon y cáncer de cabeza y cuello. Aunque el término "cáncer" tal como se usa en el presente documento no se limita a ninguna forma específica de la enfermedad, se cree que los métodos de la invención serán particularmente eficaces para cánceres que se ha encontrado que están acompañados por niveles no regulados de aurora cinasa(s) en el mamífero.

40 Los términos "trata", "tratar" y "tratamiento" tal como se usan en el presente documento se refieren a terapia, incluyendo, sin limitación, terapia curativa, terapia profiláctica y terapia preventiva. El tratamiento profiláctico constituye generalmente o bien prevenir completamente la aparición de trastornos o bien retrasar la aparición de un estadio preclínico evidente de trastornos en individuos.

45 El término "mamífero" tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier mamífero clasificado como un mamífero, incluyendo seres humanos, vacas, caballos, perros y gatos. En una realización de la invención, el mamífero es un ser humano.

Un "derivado farmacéuticamente aceptable" indica cualquier sal (también denominada "sal farmacéuticamente aceptable"), cualquier profármaco tal como un fosfato o un éster de un compuesto de esta invención, o cualquier otro compuesto que tras la administración a un paciente puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención, o un metabolito o residuo del mismo, caracterizado por la capacidad para inhibir la aurora cinasa.

- 5 La frase "terapéuticamente eficaz" pretende cuantificar la cantidad de cada agente que logrará el objetivo de mejora en la gravedad del trastorno y la frecuencia de la incidencia con respecto al tratamiento de cada agente por sí mismo, mientras que se evitan efectos secundarios adversos asociados normalmente con terapias alternativas.

- 10 Los términos "anillo" y "sistema de anillos" se refieren a uno o más anillos, normalmente condensados entre sí cuando hay más de un anillo, que comprenden el número indicado de átomos, siendo dichos átomos carbono o, cuando se indique, un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. El propio anillo, así como cualquier sustituyente en el mismo, puede estar unido en cualquier átomo que permita formar un compuesto estable. El término anillo o sistema de anillos "no aromático" se refiere al hecho de que al menos uno, pero no necesariamente todos, los anillos en un sistema de anillos bicíclico o tricíclico no está completamente saturado.

- 15 "Grupos salientes" se refiere de manera general a grupos que pueden desplazarse por un nucleófilo. Tales grupos salientes se conocen en la técnica. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, haluros (por ejemplo, I, Br, F, Cl), sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato), sulfuros (por ejemplo, SCH<sub>3</sub>), N-hidroxysuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, y similares. Los nucleófilos son especies que pueden atacar una molécula en el punto de unión del grupo saliente provocando el desplazamiento del grupo saliente. Los nucleófilos se conocen en la técnica. Los ejemplos de grupos nucleófilos incluyen, pero no se limitan a, aminas, tioles, alcoholes, reactivos de Grignard, especies aniónicas (por ejemplo, alcóxidos, amidas, carbaniones) y similares.
- 20

El término "H" indica un único átomo de hidrógeno. Este radical puede estar unido, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo.

- 25 Cuando se usa el término "alquilo", o bien solo o bien dentro de otros términos tales como "haloalquilo" y "alquilamino", abarca radicales lineales o ramificados que tienen preferiblemente un número de alfa a beta de átomos de carbono. Por ejemplo un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> es un alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo y similares. Se contempla en el presente documento que los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con diversos sustituyentes, cuando se indique.

- 30 El término "alqueno", solo o en combinación, abarca radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono y que tienen dos o más átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alqueno incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. El término "alqueno" abarca radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z", tal como aprecian los expertos habituales en la técnica. Se contempla en el presente documento que los radicales alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos con diversos sustituyentes, cuando se indique.

- 35 El término "alquino", solo o en combinación, indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen dos o más átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquino incluyen, sin limitación, etinilo, propinilo (propargilo), butinilo y similares. Se contempla en el presente documento que los radicales alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con diversos sustituyentes, cuando se indique.

El término "halo", solo o en combinación, significa halógenos tales como átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

- 40 El término "haloalquilo", solo o en combinación, abarca radicales en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono de alquilo está sustituido con halo tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, este término incluye radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo tales como un perhaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes radicales halo. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. "Perfluoroalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales alquilo que tienen todos los átomos de hidrógeno sustituidos por átomos de flúor. Los ejemplos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo.
- 45

- 50 El término "hidroxialquilo", solo o en combinación, abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen uno o más átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo.

- 55 El término "alcoxilo", solo o en combinación, abarca radicales lineales o ramificados que contienen oxígeno que tienen cada uno partes de alquilo con un número de alfa a beta de átomos de carbono. Por ejemplo, un radical alcoxilo C<sub>1-10</sub> indica un alcóxido que tiene de uno a diez átomos de carbono, dispuestos de una manera lineal o ramificada, unido a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y terc-butoxilo. Los radicales alcoxilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más átomos de halo, tales como



fluoro, cloro o bromo, para proporcionar radicales "haloalcoxilo". Los ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxilo, clorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo y fluoropropoxilo.

El término "parcial o completamente saturado" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto, de naturaleza lineal, ramificada o cíclica, que no tiene ningún doble o triple enlace átomo-átomo (completamente saturado) o que tiene uno o más dobles o triples enlaces átomo-átomo que están dispuestos de tal manera que cuando el resto estructural es cíclico, el ciclo no está completamente insaturado (no aromático), tal como aprecian los expertos en la técnica.

El término "completamente insaturado" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto que tiene dobles o triples enlaces, dispuestos de tal manera que la estructura es de naturaleza aromática, tal como aprecian los expertos en la técnica.

El término "arilo", solo o en combinación, significa un resto aromático carbocíclico que contiene uno, dos o incluso tres anillos en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de una manera condensada. Por tanto el término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo, antraceno e indanilo. Dicho grupo "arilo" puede tener 1 o más sustituyentes tales como alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxilo y alquilamino inferior, y similares. Fenilo sustituido con -O-CH<sub>2</sub>-O- forma un sustituyente arilo benzodioxolilo. Arilo tal como se usa en el presente documento, implica un anillo completamente insaturado.

El término "heterociclos" o "radicales heterocíclicos", solo o en combinación, abarca radicales de anillo que contienen heteroátomos saturados, parcialmente saturados y parcialmente insaturados, en los que los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno. Este término no incluye anillos que contienen partes -O-O-, -O-S- o -S-S-. Dicho "heterociclo" puede tener 1 o más sustituyentes tales como hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo inferior, aralquilo inferior, oxo, alcoxilo inferior, amino y alquilamino inferior.

Los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, piperazinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo morfolinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo]. Los ejemplos de radicales heterocíclicos parcialmente saturados (o parcialmente insaturados) incluyen dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

El término radicales "heteroarilo", solo o en combinación, abarca radicales de anillo que contienen heteroátomos completamente insaturados, en los que los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos de radicales heteroarilo incluyen grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

Los términos "heterociclo" y "heteroarilo" también abarcan radicales que están fusionados/condensados con radicales arilo: grupos heterocíclico o heteroarilo condensados insaturados que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizino, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo]; y grupo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado e insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno o de azufre [por ejemplo benzofurilo, benzotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo y dihidrobenzofurilo]. Los ejemplos de radicales heterocíclico incluyen radicales de cinco a diez miembros condensados o no condensados. Los ejemplos adicionales de radicales heteroarilo incluyen quinolilo, isoquinolilo, imidazolilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, furilo y pirazinilo. Otros ejemplos de radicales heteroarilo son heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de azufre, nitrógeno y oxígeno, tal como radicales tienilo, furilo, pirrolilo, indazolilo, pirazolilo, oxazolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piperidinilo y pirazinilo.

Los ejemplos de heteroarilo que no contiene nitrógeno incluyen, sin limitación, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo, benzotienilo y similares.

Los ejemplos de heterocíclico parcial y completamente saturado incluyen, sin limitación, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, dihidrotienilo, 2,3-dihidro-

benzo[1,4]dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofurilo, isocromanilo, cromanilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-azafluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzo[1,4]dioxanilo, 2,3-dihidro-1H-1λ'-benzo[d]isotiazol-6-ilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo, y similares.

- 5 El término "sulfonilo", tanto si se usa solo como unido a otros términos tales como alquilsulfonilo, indica respectivamente radicales -SO<sub>2</sub>- divalentes.

El término "carbonilo", tanto si se usa solo como con otros términos, tales como "aminocarbonilo", indica -(C=O)-.

El término "alquiltio C<sub>1-10</sub>" abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de "alquiltio" es metiltio, (CH<sub>3</sub>S-).

- 10 El término "aminoalquilo" y "diaminoalquilo" abarca "N-alquilamino C<sub>1-10</sub>" y "N,N-dialquilamino C<sub>1-10</sub>", respectivamente, en los que los grupos amino están, independientemente, sustituidos con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente. Los ejemplos de radicales alquilamino incluyen radicales "alquilamino inferior" que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. Los radicales alquilamino adecuados pueden ser mono o dialquilamino tales como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino y similares.

El término "cicloalquilo" incluye grupos carbocíclicos saturados. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen anillos C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, tales como compuestos que incluyen ciclopentilo, ciclopropilo y ciclohexilo.

- 20 El término "cicloalquenilo" incluye grupos carbocíclicos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono incluyendo compuestos "cicloalquildienilo". Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen anillos C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, tales como compuestos que incluyen, sin limitación, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo y cicloheptadienilo.

Se pretende que el término "que comprende" sea abierto, incluyendo el/los componente(s) indicado(s) pero sin excluir otros elementos.

Los términos "fórmula I", "fórmula II", "fórmula III" y "fórmula IV" incluyen cualquier subfórmula. Por ejemplo "fórmula IV" incluye las fórmulas tanto IV-A como IV-B.

- 25 La presente invención comprende procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmulas I, II, III y IV.

También se incluyen en la familia de compuestos de fórmulas I - IV las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales comúnmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Pueden prepararse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmulas I - IV a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Los ejemplos de tales ácidos inorgánicos incluyen, sin limitación, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, sin limitación, clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, arilalifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, adipico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, benzenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxi-etanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pícrico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, tiocianico, mesílico, undecanoico, esteárico, algénico, β-hidroxi-butírico, salicílico, galactárico y galacturónico.

- 45 Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmulas I - IV incluyen, sin limitación, sales metálicas tales como sales preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales preparadas a partir de bases orgánicas incluyendo aminas primarias, secundarias, terciarias y aminas sustituidas incluyendo aminas cíclicas tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etil-piperidina, aistidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etil-morfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, trimetilamina. Todas las sales contempladas en el presente documento pueden prepararse mediante medios convencionales a partir del compuesto correspondiente haciendo reaccionar, por ejemplo, la base o el ácido apropiado con el compuesto de fórmulas I - IV. Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en la misma molécula, un compuesto de fórmulas I - IV también puede formar sales internas.

#### Procedimientos sintéticos generales

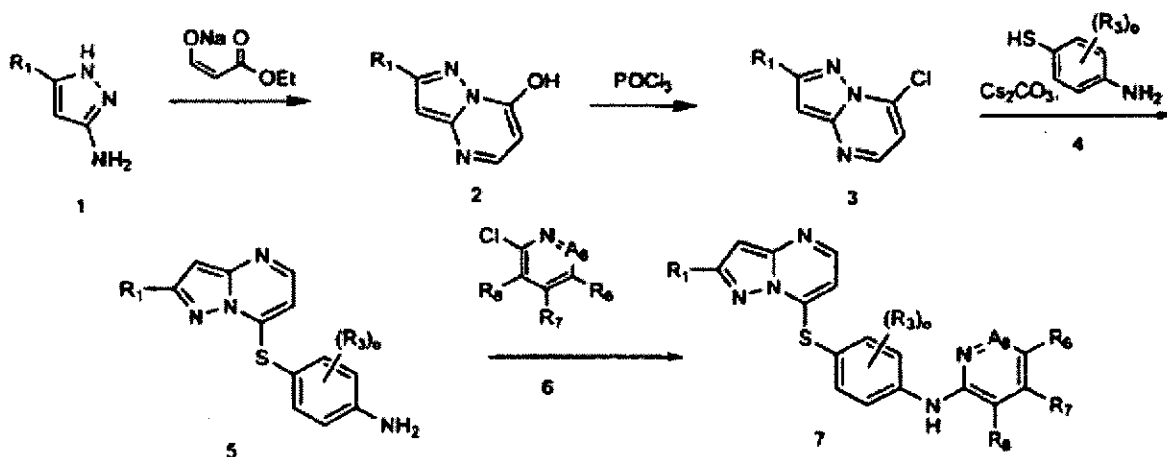
- 55 Los compuestos de la invención pueden sintetizarse según los siguientes procedimientos de los esquemas 1-8, en los que los sustituyentes son tal como se definieron para las fórmulas I - IV, anteriores, excepto cuando se indique lo contrario. Los métodos sintéticos descritos a continuación son simplemente a modo de ejemplo, y los compuestos de la invención pueden sintetizarse mediante rutas alternativas tal como aprecian los expertos habituales en la técnica.

La siguiente lista de abreviaturas usadas a lo largo de toda la memoria descriptiva representa lo siguiente:

	ACN, AcCN, MeCN	-	acetonitrilo
	BSA	-	albúmina de suero bovino
	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	carbonato de cesio
5	CHCl <sub>3</sub>	-	cloroformo
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DCM	-	diclorometano, cloruro de metileno
	DIBAL	-	hidruro de diisobutilaluminio
	DIEA, (iPr <sub>2</sub> Net)	-	diisopropiletilamina
	DME	-	dimetoxietano
10	DMF	-	dimetilformamida
	DMAP	-	4-dimetilaminopiridina
	DMSO	-	dimetilsulfóxido
	dppa	-	difenilfosforil-azida
	EDC	-	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
15	Et <sub>2</sub> O	-	dietil éter
	EtOAc	-	acetato de etilo
	FBS	-	suero bovino fetal
	g	-	gramo
	h	-	hora
20	HBr	-	ácido bromhídrico
	HCl	-	ácido clorhídrico
	HOBT	-	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	H <sub>2</sub>	-	hidrógeno
	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	-	peróxido de hidrógeno
25	HATU	-	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HPLC	-	cromatografía de líquidos a alta presión
	IPA, IpOH	-	alcohol isopropílico
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	carbonato de potasio
	MCPBA	-	ácido meta-cloroperbenzoico
30	MgSO <sub>4</sub>	-	sulfato de magnesio
	MeOH	-	metanol
	N <sub>2</sub>	-	nitrógeno
	NaHCO <sub>3</sub>	-	bicarbonato de sodio
	NaOH	-	hidróxido de sodio
35	NaH	-	hidruro de sodio
	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	-	sulfato de sodio
	NH <sub>4</sub> Cl	-	cloruro de amonio

	NH <sub>4</sub> OH	-	cloruro de amonio
	NMP	-	N-metilpirrolidinona
	P(f-bu) <sub>3</sub>	-	tri(terc-butil)fosfina
	PBS	-	solución salina tamponada con fosfato
5	Pd/C	-	paladio sobre carbono
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-	tetrakis-trifenilfosfina-paladio (0)
	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	dicloruro di-cianofenil-paladio
	Pd(OAc) <sub>2</sub>	-	acetato de paladio
	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	-	bis(dibencilidenacetona)-paladio
10	PyBop	-	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidino-fosfonio
	TA, ta	-	temperatura ambiente
	MFR	-	matraz de fondo redondo
	rac-BINAP	-	2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo
	TBTU	-	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
15	TEA, Et <sub>3</sub> N	-	triethylamina
	TFA	-	ácido trifluoroacético
	THF	-	tetrahidrofurano

Esquema 1 (método A)



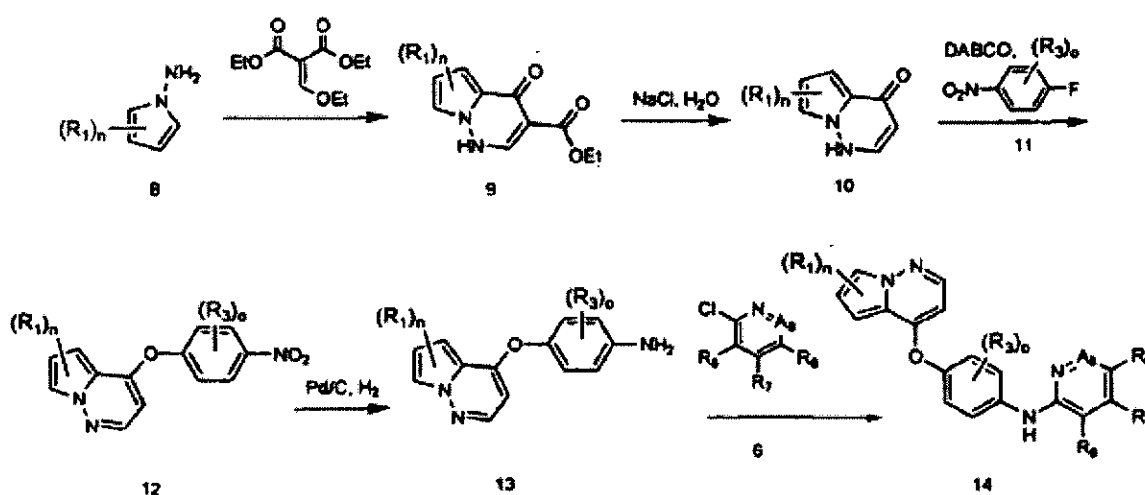
20 Pueden prepararse compuestos 7 de fórmula I-IV (en la que L<sup>1</sup> es S y L<sup>2</sup> es NH) según el método generalmente descrito en el esquema 1. Tal como se muestra, una reacción asistida con base de acrilato de hidroxietilo con un amino-pirazol 1 proporciona la hidroxil-pirazolo-pirimidina 2 (en la que A1 es CH, A3 es C, A2 y A4 son cada uno N y A5 es CR1, del anillo D', son cada uno CR1, respectivamente). El grupo hidroxilo de los compuestos 2 puede

25 funcionalizarse o convertirse en un grupo útil, tal como un cloruro, para formar el producto intermedio de cloruro 3 correspondiente, con métodos conocidos convencionales tales como con oxiclورو de fósforo (POCl<sub>3</sub>) tal como se muestra. Método(s) adicional(es) de preparación de un producto intermedio de cloro-pirazolo-pirimidina 3 (R1 = H) es/son el/los descrito(s) en Senga, K.; *et al.* J. Med. Chem. 1981, 24, 610-613.

30 Entonces puede hacerse reaccionar el cloruro del compuesto 3 con una especie de anilina nucleófila adecuada, tal como un tiol 4 (en el que L<sup>1</sup> es un azufre y L<sup>2</sup> es un NH; obsérvese que también pueden usarse fenoles para preparar productos intermedios similares en los que L<sup>1</sup> es O), en condiciones básicas tales como el uso de una base adecuada, incluyendo una base de cesio tal como se muestra. Entonces puede hacerse reaccionar el producto intermedio 5 resultante con un material de cloruro 6 en condiciones adecuadas para proporcionar los compuestos 7 deseados.

Generalmente el tior 4 es lo suficientemente nucleófilo, en condiciones adecuadas, para desplazar el cloruro del compuesto 3. El compuesto 4 también puede ser un alcohol, una amina primaria o secundaria o una especie de carbono nucleófila (ninguno de los cuales se muestra) para realizar la transformación en el compuesto 5, tal como aprecian los expertos en la técnica. El grupo amina en el compuesto 4 puede protegerse según sea necesario o dejarse sin proteger, tal como aprecian los expertos en la técnica. Las bases adecuadas para proporcionar el compuesto 5 incluyen, sin limitación, bases de carbonato tales como carbonato de cesio ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y similares en un disolvente adecuado, cuyas propiedades dependerán generalmente de la solubilidad de los materiales de partida, la polaridad y otros factores fácilmente apreciados en la técnica. La amina 5, si está protegida, puede generalmente desprotegerse en primer lugar, y después hacerse reaccionar con una cloro-piridina, cloro-piridazina (en la que  $\text{A}^8$  es N), cloro-ftalazina (en la que  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  tomados juntos forman un anillo de fenilo) y similares opcionalmente sustituidos en condiciones adecuadas, incluyendo, sin limitación, en condiciones básicas, condiciones ácidas y condiciones con calentamiento, en un disolvente adecuado o combinación de disolventes para proporcionar el compuesto 7, de fórmulas I-IV. A continuación en el presente documento se describen adicionalmente ejemplos representativos de tales reacciones.

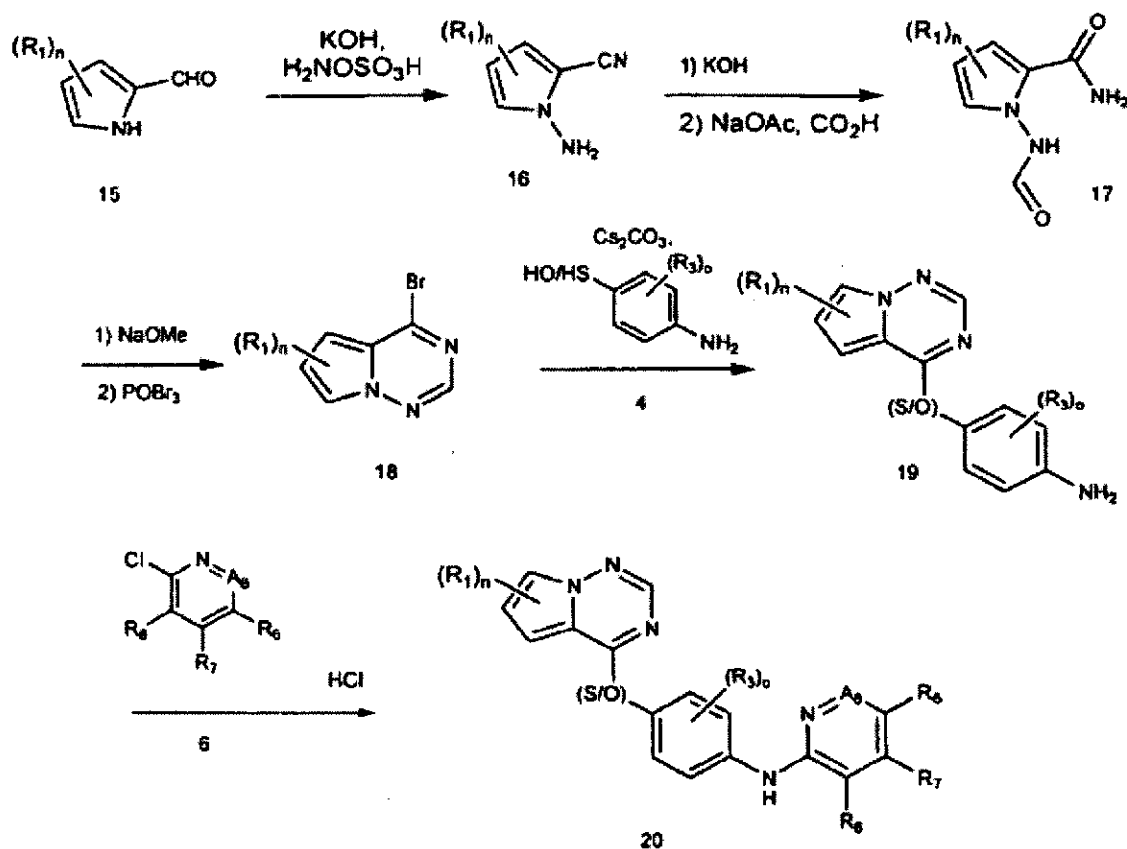
Esquema 2 (método B)



Pueden prepararse compuestos 14 de fórmulas I-IV (en las que  $\text{L}^1$  es O y  $\text{L}^2$  es NH) según el método generalmente descrito en el esquema 2. Tal como se muestra, puede hacerse reaccionar 2-(etoximetileno)malonato de dietilo con una 1H-pirroló-amina 8 para proporcionar oxo-pirroló-piridazina sustituida con éster etílico de anillo cerrado 9 (en la que  $\text{A}^1$  es CH,  $\text{A}^3$  es N,  $\text{A}^2$  es C y  $\text{A}^4$  y  $\text{A}^5$ , del anillo D', son cada uno  $\text{CR}^1$ , respectivamente). El grupo éster de los compuestos 9 puede hidrolizarse y descarboxilarse, o eliminarse de otro modo, en condiciones convencionales, tales como cloruro de sodio acuoso, para formar el producto intermedio de cetona 10 correspondiente, tal como se muestra. Puede lograrse la arilación del compuesto 10 con una base adecuada, tal como DABCO, y el grupo arilo activado correspondiente, tal como fluoro-nitro-benceno 11, tal como se muestra. En primer lugar puede reducirse el grupo nitro del producto intermedio 12 resultante para dar el producto intermedio de amino 13 correspondiente en condiciones convencionales, tales como hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como se muestra. Entonces puede hacerse reaccionar la amina 13 correspondiente con un cloruro 6 en condiciones adecuadas para proporcionar los compuestos 14 deseados.

A continuación en el presente documento se describen adicionalmente ejemplos representativos de tales reacciones. Los expertos en la técnica conocen métodos de transformación adecuados, y se describen de manera general en Jerry March's Advanced Organic Chemistry, 4ª edición (1992), cuya descripción se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

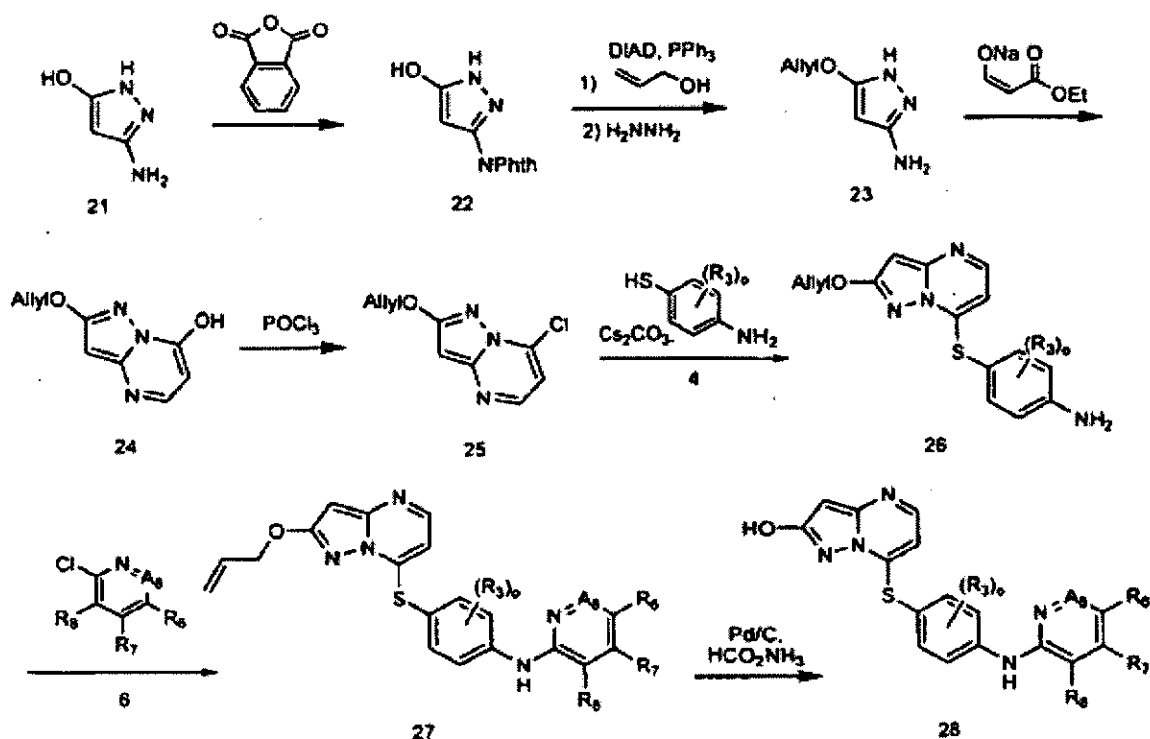
## Esquema 3 (método C)



5 Pueden prepararse compuestos 20 de fórmulas I-IV (en las que  $L^1$  es S o O y  $L^2$  es NH) según el método generalmente descrito en el esquema 3. Tal como se muestra, pueden hacerse reaccionar el grupo aldehído y el grupo amino del carboxaldehído-pirrol 15, respectivamente, con  $\text{KOH}$  y ácido hidroxilamina-sulfónico para proporcionar el producto intermedio de ciano-1-amino-pirrol 16 correspondiente. Los grupos ciano y amino del compuesto 16 pueden hidrolizarse y formilarse respetuosamente mediante tratamiento con base seguido por ácido fórmico en presencia de acetato de sodio para proporcionar el producto intermedio 17. El cierre del anillo del producto intermedio 18 puede obtenerse haciendo reaccionar 17 con metóxido de sodio. Puede hacerse reaccionar el bromuro del compuestos 18, obtenido mediante bromación con oxibromuro de fósforo, con un tiol o alcohol 4, en condiciones convencionales, para proporcionar el producto intermedio 19. Entonces puede hacerse reaccionar el producto intermedio de anilina 19 resultante con un cloruro de heteroarilo 6 en condiciones adecuadas para proporcionar los compuestos 20 deseados.

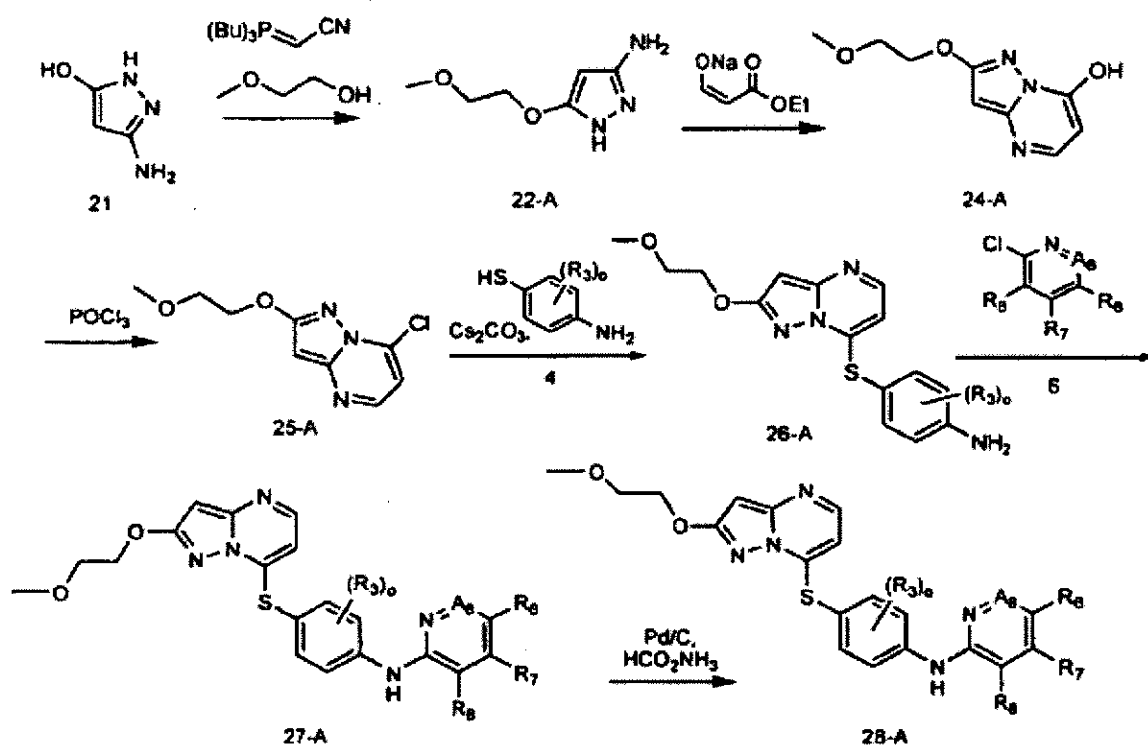
10

## Esquema 4 (método D)



5 Pueden prepararse compuestos 28 de fórmula I-IV (en la que L<sup>1</sup> es S y L<sup>2</sup> es NH) según el método generalmente descrito en el esquema 4. Tal como se muestra, puede hacerse reaccionar anhídrido ftálico con un hidroxil-amino-  
 10 pirazol 21 para proteger el grupo amina y proporcionar el producto intermedio 22. Puede desplazarse el grupo hidroxilo de 22 en una reacción de tipo Mitsunobu, tal como se muestra para proporcionar el éter alílico 23. Puede hacerse reaccionar el producto intermedio 23 con acrilato de hidroxietilo en condiciones básicas, o la sal de sodio correspondiente tal como se muestra, para proporcionar la hidroxil-pirazolo-pirimidina 24 (en la que A<sup>1</sup> es CH, A<sup>3</sup> es C, A<sup>2</sup> y A<sup>4</sup> son cada uno N y A<sup>5</sup> es CR<sup>1</sup>, del anillo D', son cada uno CR<sup>1</sup>, respectivamente). Tal como se describió en  
 15 el esquema 1 anteriormente, el grupo hidroxilo de los compuestos 24 puede funcionalizarse o convertirse en un grupo útil, tal como un cloruro, para formar el producto intermedio de cloruro 25 correspondiente, con métodos conocidos convencionales, tales como con oxiclورو de fósforo (POCl<sub>3</sub>) tal como se muestra. Entonces puede hacerse reaccionar el cloruro del compuesto 25 con una especie nucleófila adecuada, tal como un tiol 4 (en el que L<sup>1</sup> es un azufre y L<sup>2</sup> es un NH; obsérvese que también pueden usarse fenoles para preparar productos intermedios similares en los que L<sup>1</sup> es O), en condiciones básicas tales como el uso de una base adecuada, incluyendo una base de cesio tal como se muestra. Entonces puede hacerse reaccionar el producto intermedio de anilina 26 resultante con un cloruro 6 en condiciones adecuadas para proporcionar los compuestos 27 protegidos con éter deseados. Entonces puede desprotegerse el éter 27 en condiciones convencionales para proporcionar el alcohol 28 correspondiente, que entonces puede funcionalizarse para preparar grupos R<sup>1</sup> con enlace éter deseados.

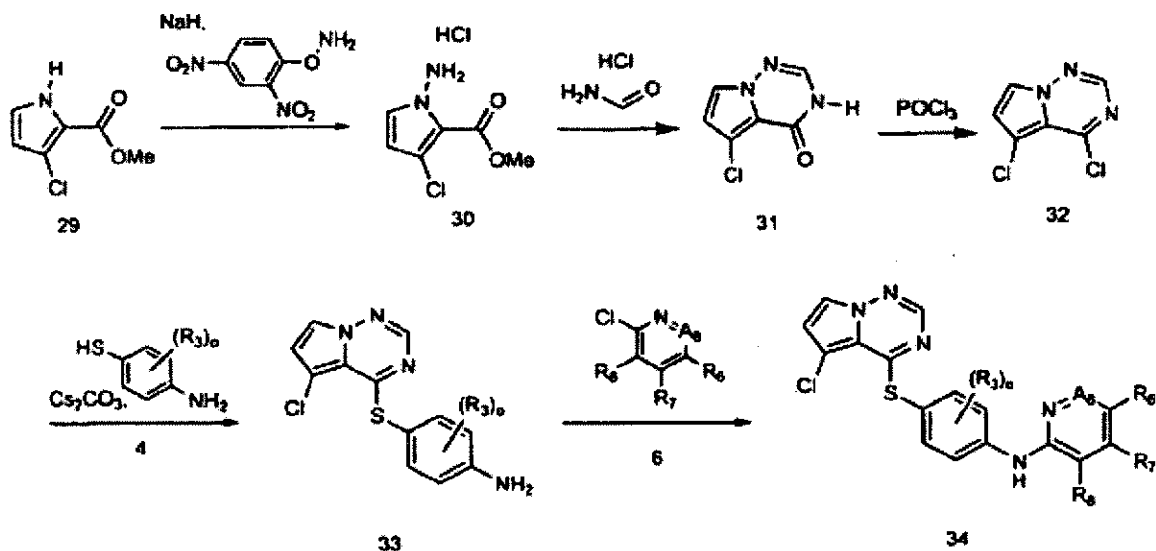
## Esquema 5 (método E)



Pueden prepararse compuestos 28A de fórmula I-IV (en la que  $\text{L}^1$  es S y  $\text{L}^2$  es NH) según el método generalmente descrito en el esquema 5. Tal como se muestra, puede hacerse reaccionar 2-hidroxietil metil éter con un hidroxil-amino-pirazol 21-A para funcionalizar el grupo hidroxilo y proporcionar el producto intermedio 22-A. Puede hacerse reaccionar el producto intermedio 22-A con acrilato de hidroxietilo en condiciones básicas, o la sal de sodio correspondiente tal como se muestra, para proporcionar la hidroxil-pirazolo-pirimidina 24-A (en la que  $\text{A}^1$  es CH,  $\text{A}^3$  es C,  $\text{A}^2$  y  $\text{A}^4$  son cada uno N y  $\text{A}^5$  es  $\text{CR}^1$ , del anillo D', son cada uno  $\text{CR}^1$ , respectivamente). Tal como se describió en el esquema 1 anteriormente, el grupo hidroxilo de los compuestos 24-A puede funcionalizarse o convertirse en un grupo útil, tal como un cloruro, para formar el producto intermedio de cloruro 25-A correspondiente, con métodos conocidos convencionales tales como con oxiclورو de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) tal como se muestra. Entonces puede hacerse reaccionar el cloruro del compuesto 25-A con una especie nucleófila adecuada, tal como un tiol 4 (en el que  $\text{L}^1$  es un azufre y  $\text{L}^2$  es un NH; obsérvese que también pueden usarse fenoles para preparar productos intermedios similares en los que  $\text{L}^1$  es O), en condiciones básicas tales como el uso de una base adecuada, incluyendo una base de cesio tal como se muestra. Entonces puede hacerse reaccionar el producto intermedio de anilina 26-A resultante con un cloruro 6 en condiciones adecuadas para proporcionar los compuestos de éter 27-A deseados.

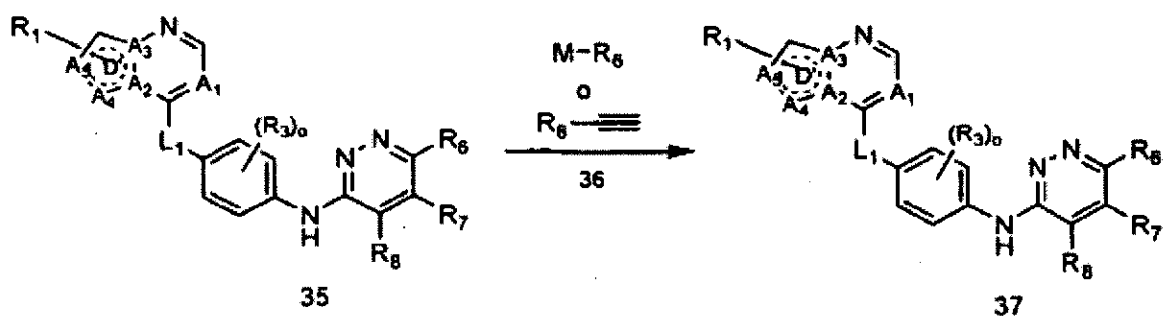


## Esquema 6 (método F)



Pueden prepararse compuestos 34 de fórmula I-IV (en la que  $L^1$  es S y  $L^2$  es NH) según el método generalmente descrito en el esquema 6. Tal como se muestra, puede hacerse reaccionar cloro-pirrol-carboxilato de metilo 29 con dinitrofenilhidroxilamina en presencia de una base fuerte, tal como hidruro de sodio en un disolvente adecuado, para proporcionar aminopirrol 30. Puede hacerse reaccionar amino-pirrol 30 con formamida (en este caso también puede usarse como disolvente) para realizar el cierre del anillo y proporcionar el producto intermedio 31. Puede convertirse el compuesto 31 en el cloruro 32 correspondiente en condiciones convencionales, tales como  $POCl_3$  mostrado en el esquema 1. Además, y tal como se muestra en el esquema 1, puede hacerse reaccionar el cloruro 32 con, y desplazarse por, un tiol 4 adecuado, tal como se muestra, para proporcionar el aducto acoplado 33. Entonces puede hacerse reaccionar el producto intermedio de anilina 33 resultante con un cloruro 6 en condiciones adecuadas para proporcionar los compuestos 34 deseados. Entonces puede hacerse reaccionar el cloruro 34 en condiciones convencionales con especies nucleófilas adecuadas para proporcionar las pirrolo-triazinas sustituidas con  $R^1$  deseadas correspondientes (no mostradas).

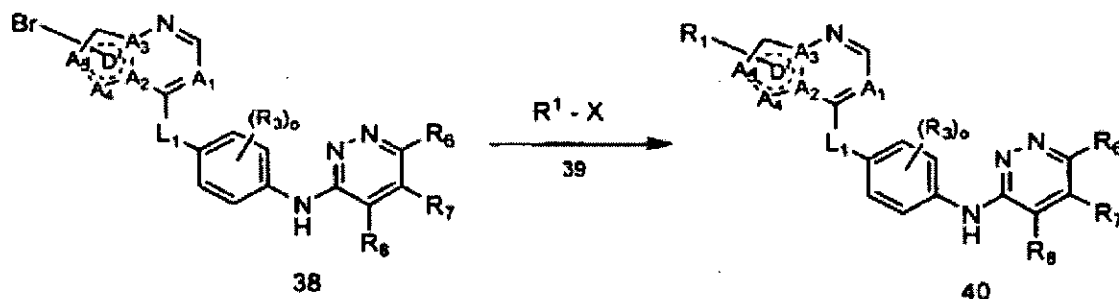
## Esquema 7



Pueden prepararse compuestos 37 tratando compuestos 35 (en los que  $L^1$  es tal como se define en el presente documento) con cualquiera de los reactivos 36 en una reacción de tipo Suzuki, Stille o Sonagashira, en condiciones adecuadas para cada reacción, respectivamente. Tales reacciones funcionan bien cuando  $R^6$  es un grupo aromático. Cada método de reacción se conoce en la técnica y lo aprecian generalmente los expertos en la técnica. A continuación en el presente documento se describen con más detalle ejemplos de tales reacciones. Además, pueden encontrarse métodos para reacciones de Sonagashira en Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5993-5996.

El método del esquema 7 permite que grupos  $R^6$  deseados sean la etapa final de la síntesis de compuestos 37. Debe tenerse cuidado en limitar  $R^1$ ,  $R^7$  y  $R^8$  en este método a aquellos grupos que no interfieran con, o reaccionen con métodos de reacción y/o en condiciones adecuados para formar los compuestos 37, tal como aprecian los expertos habituales en la técnica.

Esquema 8



5 Pueden prepararse compuestos 40 mediante una única reacción entre un compuesto sustituido con bromo 38 y un grupo  $R^1$  deseado sustituido de manera apropiada con un nucleófilo u otro grupo adecuado para preparar el compuesto 40. Tales transformaciones pueden lograrse usando una variedad de métodos diferentes, tal como aprecian los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden instalarse grupos amino- $R^1$  deseados en una posición adecuada en un anillo D' tratando el bromuro 38 en presencia de una especie de paladio adecuada y un haluro de  $R^1$ ,  $R^1$ -amina u otro reactivo de  $R^1$  deseado adecuados en condiciones adecuadas. Por ejemplo, condiciones de Suzuki modificadas que implican el uso de un acoplamiento mediado por Pd(0) con un boronato de arilo en presencia de una base débil, tal como carbonato o bicarbonato de sodio o potasio, en tolueno también pueden proporcionar compuestos 40. También pueden prepararse compuestos 40 usando estannatos o zincatos correspondientes, tal como se conoce en la técnica. Alternativamente, pueden instalarse grupos  $R^1$  deseados en el anillo D' usando métodos convencionales (no mostrados), tal como aprecian los expertos en la técnica.

10 Los ejemplos descritos a continuación en el presente documento representan métodos a modo de ejemplo de sintetizar o preparar compuestos deseados de fórmulas I-IV, productos intermedios y diversos materiales de partida y/o elementos estructurales de los mismos. Debe apreciarse que estos métodos son simplemente métodos representativos y también pueden usarse otros métodos alternativos convencionales, conocidos o desarrollados. También debe apreciarse que los compuestos a modo de ejemplo son simplemente para fines ilustrativos únicamente y no deben interpretarse como que limitan el alcance de la presente invención de ninguna manera.

#### 20 Métodos analíticos:

A menos que se indique lo contrario, todos los análisis de HPLC se realizaron en un sistema de Agilent modelo 1100 con una columna de fase inversa Zorbax SB-C<sub>8</sub> (5  $\mu$ ) de Agilent Technologies (4,6 x 150 mm; pieza n.º 883975-906) que se usó a 30°C con una velocidad de flujo de aproximadamente 1,50 ml/min. La fase móvil usó disolvente A (H<sub>2</sub>O/el 0,1% de TFA) y disolvente B (AcCN/el 0,1% de TFA) con un gradiente de 11 min. de desde el 5% hasta el 100% de AcCN. El gradiente fue seguido por un regreso de 2 min. al 5% de AcCN y un reequilibrado (lavado) de aproximadamente 2,5 minutos.

#### 25 Método de CL-EM:

Se hicieron pasar muestras en un sistema de CL-DSM de Agilent modelo 1100 sistema con una columna de fase inversa XDB-C<sub>8</sub> (3,5  $\mu$ ) de Agilent Technologies (4,6 x 75 mm) a 30°C. La velocidad de flujo fue constante y osciló entre aproximadamente 0,75 ml/min. y aproximadamente 1,0 ml/min.

La fase móvil usó una mezcla de disolvente A (H<sub>2</sub>O/el 0,1% de HOAc) y disolvente B (AcCN/el 0,1% de HOAc) con un periodo de tiempo de 9 min. para un gradiente de desde el 10% hasta el 90% de disolvente B. El gradiente fue seguido por un periodo de 0,5 min. para regresar al 10% de disolvente B y un reequilibrado (lavado) de 2,5 min. al 10% de disolvente B de la columna.

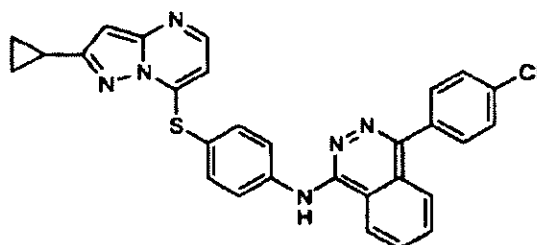
#### 35 Método de HPLC preparativa:

Cuando se indique, se purificaron los compuestos de interés mediante HPLC de fase inversa usando una estación de trabajo Gilson con una columna de 30 x 50 mm a 40 ml/min. La fase móvil usó una mezcla de disolvente A (H<sub>2</sub>O/el 0,1% de TFA) y disolvente B (AcCN/el 0,1% de TFA) con un gradiente de 15 min. de desde el 10% hasta el 95% de disolvente B. El gradiente fue seguido por un regreso de 2 min. al 10% de AcCN.

#### 40 Espectro RMN de protón:

A menos que se indique lo contrario, todos los espectros <sup>1</sup>H-RMN se realizaron con un instrumento Varian serie Mercury 300 MHz o con un instrumento Bruker 400 MHz. Cuando se caracterice de este modo, todos los protones observados se notifican como partes por millón (ppm) campo abajo de tetrametilsilano (TMS) u otra referencia interna en el disolvente apropiado indicado.

#### 45 Ejemplo 1



Síntesis de 4-(4-Clorofenil)-N-(4-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)fenil)ftalazin-1-amina (según el método A)

Etapa 1: 3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de sodio

5 A una mezcla de hidruro de sodio, al 60% (1,07 g, 26,7 mmol) e  $iPr_2O$  (40 ml) a TA se le añadió acetato de etilo (2,36 ml, 24,1 mmol) en una porción. Se ajustó la temperatura interna hasta 40°C. Tras 5 minutos, se añadió gota a gota formiato de etilo (3,87 ml, 48,1 mmol) de manera que la temperatura interna no se levó por encima de 42°C. Tras completarse la adición, se agitó la disolución a TA durante 16 h. Se filtró la mezcla bajo argón y se enjuagó el sólido con hexanos. Se continuó con el sólido de color blanco resultante, (Z)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de sodio, sin purificación adicional.

10 Etapa 2: 2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol

15 Se calentó una mezcla de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (415 mg, 3,37 mmol) y (Z)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de sodio (0,791 g, 5,73 mmol) en EtOH (3 ml) y tolueno (1 ml) hasta 80°C en un tubo resellable. Tras 16 h se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo resultante en una cantidad mínima de agua caliente y se trituró con HCl 1 N con enfriamiento (0°C) hasta pH ~ 1. Se filtró el sólido resultante y se lavó con agua para proporcionar 2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol como un sólido de color blanquecino con el que se continuó sin purificación adicional.  $M+H^+$  hallado= 176,2.

Etapa 3: 7-cloro-2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina

20 Se calentó una mezcla de 2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol (0,400 g, 2,28 mmol) y oxiclورو de fósforo (4,26 ml, 45,7 mmol) en un tubo resellable hasta 100°C. Tras 4 h se enfrió la disolución hasta TA y se vertió lentamente sobre hielo. Se basificó la mezcla usando NaOH 2 N y  $NaHCO_3$  saturado y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera y se secaron con sulfato de sodio. Se hizo pasar la disolución de fase orgánica sobre un tapón de gel de sílice y se concentró a vacío para proporcionar 7-cloro-2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina como un aceite de color marrón con el que se continuó sin purificación adicional. EM: hallado  $M+H^+$  = 194,1.

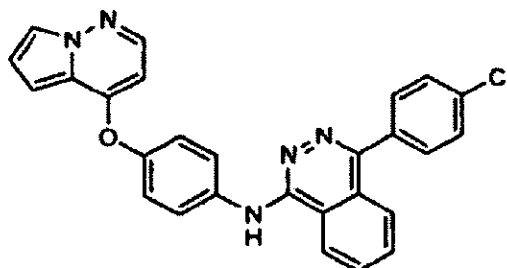
25 Etapa 4: 4-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)bencenamina

30 A una mezcla de carbonato de cesio (0,606 g, 1,86 mmol) y 4-aminobencenotiol (116 mg, 0,930 mmol) en DMF (3 ml) a TA se le añadió 7-cloro-2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina (0,180 g, 0,930 mmol). Se calentó la mezcla hasta 60°C. Tras 2 h se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Tras secar la fracción orgánica con sulfato de sodio, se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar 4-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)bencenamina, con la que se continuó sin purificación adicional. EM: hallado  $M+H^+$  = 283,1.

Etapa 5: 4-(4-clorofenil)-N-(4-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)fenil)ftalazin-1-amina

35 Se calentó un tubo resellable cargado con un mezcla de 4-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)bencenamina (100 mg, 0,354 mmol) y 1-cloro-4-(4-clorofenil)ftalazina (97 mg, 0,354 mmol) en tBuOH (2 ml) hasta 100°C. Tras 3 h, se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con  $CH_2Cl_2$  y se lavó con agua y salmuera. Tras secar la fracción orgánica con sulfato de sodio, se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice usando el 20-90% de hexanos:EtOAc para proporcionar 4-(4-clorofenil)-N-(4-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)fenil)ftalazin-1-amina. EM: hallado  $M+H^+$  = 521,2.

Ejemplo 2



Síntesis de 4-(4-clorofenil)-N-(4-(pirrolo[1,2-b]piridazin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina (según el método B)

Etapa 1: 4-oxo-1,4-dihidropirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo

5 Se calentaron 2-(etoximetileno)malonato de dietilo (1,82 g, 8,4 mmol) y 1H-pirrol-1-amina (575 mg, 7,0 mmol) a 125°C durante 2 horas. Se añadió difenil éter y se calentó la mezcla a 220°C durante dos horas, dejando que el etanol se eliminara por destilación. Entonces se purificó la mezcla mediante cromatografía en gel de sílice usando el 100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar 4-oxo-1,4-dihidropirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo. EM: hallado M+H<sup>+</sup> = 161.

Etapa 2: pirrolo[1,2-b]piridazin-4(1H)-ona

10 Se calentaron 4-oxo-1,4-dihidropirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (412 mg, 2,00 mmol), cloruro de sodio (200 mg), agua (1 ml) y DMSO (1 ml) a 150°C durante 3 horas. Se concentró el disolvente a vacío y se purificó el residuo usando el 0-50% de EtOAc/hexanos para proporcionar pirrolo[1,2-b]piridazin-4(1H)-ona. EM: hallado M+H<sup>+</sup> = 135.

Etapa 3: 4-(4-nitrofenoxi)H-pirrolo[1,2-b]piridazina

15 Se combinaron pirrolo[1,2-b]piridazin-4(1H)-ona (110 mg, 820 μmol), 1-fluoro-4-nitrobenceno (174 mg, 1,23 mmol) y 1,4-diaza-biciclo[2.2.2]octano (184 mg, 1,64 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y se calentaron durante 72 horas a 80°C. Se concentró la mezcla y se purificó usando el 100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar 4-(4-nitrofenoxi)H-pirrolo[1,2-b]piridazina.

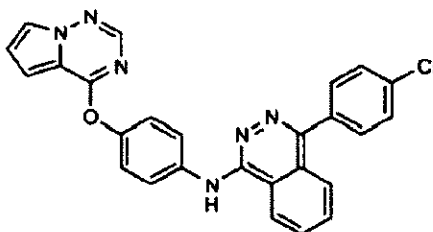
Etapa 4: 4-(H-pirrolo[1,2-b]piridazin-4-iloxi)bencenamina

20 A una disolución de 4-(4-nitrofenoxi)H-pirrolo[1,2-b]piridazina (100 mg, 392 μmol) en MeOH (5 ml) a TA se le añadió paladio al 10% sobre carbono (42 mg). Tras 18 h, se filtró la mezcla y se concentró para proporcionar 4-(H-pirrolo[1,2-b]piridazin-4-iloxi)bencenamina en bruto con la que se continuó sin purificación adicional. EM: hallado M+H<sup>+</sup> = 226.

Etapa 5: 4-(4-clorofenil)-N-(4-(pirrolo[1,2-b]piridazin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina

25 Se preparó el compuesto del título a partir de 4-(H-pirrolo[1,2-b]piridazin-4-iloxi)bencenamina mediante un método análogo al descrito en el ejemplo 1, etapa 5.

### Ejemplo 3



Síntesis de 4-(4-clorofenil)-N-(4-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina (según el método C)

Etapa 1: 1-amino-1H-pirrol-2-carbonitrilo

30 Se combinaron 1H-pirrol-2-carbaldehído (12,5 g, 131 mmol) y ácido hidroxilamina-O-sulfónico (52,0 g, 460 mmol) en agua (400 ml) y se agitaron a TA durante 1 h. Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió una disolución de hidróxido de potasio (147,0 g, 2,62 mol) en agua (500 ml) a lo largo de 1 h. Tras 18 h a 0°C, se filtró la mezcla. Se lavaron los sólidos con agua y se extrajo el filtrado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, se combinó con el sólido recogido y se concentró a vacío. Se purificó el sólido mediante cromatografía en gel de sílice usando el 0-40% de EtOAc/hexanos para proporcionar 1-amino-1H-pirrol-2-carbonitrilo. EM: hallado M+H<sup>+</sup> = 108.

## Etapa 2: 1-amino-1H-pirrol-2-carboxamida

Se agitó una disolución de 1-amino-1H-pirrol-2-carbonitrilo (100 mg, 0,934 mmol) e hidróxido de potasio (1,26 g, 22,5 mmol) en agua (3 ml) a TA durante 6 horas. Entonces se enfrió la mezcla resultante hasta 0°C y se filtró. Se lavó el sólido recogido con agua fría hasta que los lavados tuvieron pH neutro y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando el 0-100 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 90/10/1 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar 1-amino-1H-pirrol-2-carboxamida.

## Etapa 3: 1-formamido-1H-pirrol-2-carboxamida

A una mezcla de 1-amino-1H-pirrol-2-carboxamida (1,00 g, 8,0 mmol) y acetato de sodio (1,60 g, 20,0 mmol) se le añadió ácido fórmico (11,0 ml, 287 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a TA. Tras eliminar el ácido fórmico en exceso a vacío, se añadió agua (5 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0°C. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido con agua y se secó a vacío para proporcionar 1-formamido-1H-pirrol-2-carboxamida con la que se continuó sin purificación adicional.

## Etapa 4: pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

A una disolución de metóxido de sodio (5,8 mg, 0,11 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió 1-formamido-1H-pirrol-2-carboxamida (50,0 mg, 0,327 mmol) y se sometió la mezcla a reflujo durante la noche. Tras enfriar hasta TA, se neutralizó la base con un equivalente de HCl en dioxano (4 M). Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice usando el 0-40% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona.

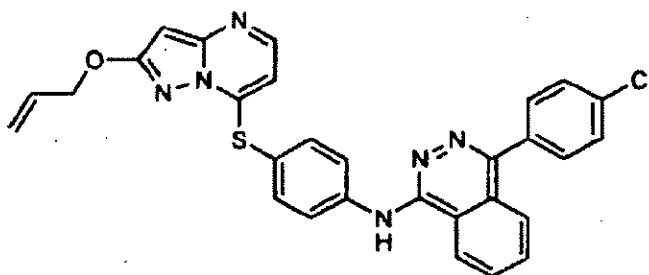
## Etapa 5: 4-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinas

Se combinaron pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (50 mg, 0,37 mmol) y oxibromuro de fósforo (250 mg, 0,87 mmol) y se calentó a 60°C durante 30 minutos. Se enfrió el semisólido resultante y se mezcló lentamente con agua con hielo con agitación vigorosa. Se neutralizó la mezcla con carbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fracciones orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentraron a vacío para proporcionar 4-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinas en bruto con las que se continuó sin purificación adicional.

## Etapa 6: 4-(4-clorofenil)-N-(4-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina

Se preparó el compuesto del título a partir de 4-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina mediante un método análogo al descrito en el ejemplo 1, etapas 4 y 5.

## Ejemplo 4



30 Síntesis de N-(4-(2-(aliloxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)fenil)-4-(4-clorofenil)ftalazin-1-amina (según el método D)

## Etapa 1: 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-3-il)isoindolina-1,3-diona

A una disolución de 3-amino-1H-pirazol-5-ol (10,00 g, 101 mmol) en THF (300 ml) a TA se le añadió anhídrido de ácido ftálico (14,9 g, 101 mmol) seguido por ácido acético (69,3 ml, 1,21 mol). Se calentó la mezcla hasta reflujo. Tras 4 días, se concentró la mezcla a vacío para proporcionar una suspensión espesa que se enfrió hasta 0°C y se filtró. Se enjuagó el sólido con Et<sub>2</sub>O y se secó a vacío para proporcionar 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-3-il)isoindolina-1,3-diona como un sólido de color amarillo con el que se continuó sin purificación adicional. EM: hallado M+H<sup>+</sup> = 230,2.

## Etapa 2A: 5-(aliloxi)-1H-pirazol-3-amina

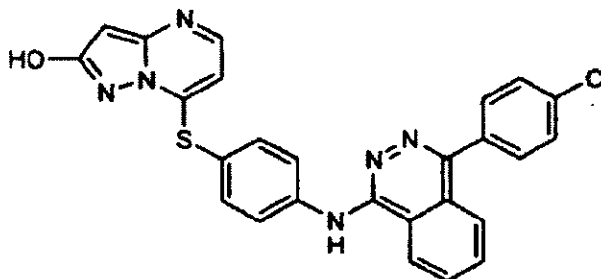
A una mezcla de trifetilfosfina (2,75 g, 10,5 mmol), alcohol alílico (0,714 ml, 10,5 mmol) y 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-3-il)isoindolina-1,3-diona (2,000 g, 8,73 mmol) en DMF (25 ml) a TA se le añadió lentamente DIAD (2,04 ml, 10,5 mmol). Tras 18 h se concentró la disolución a vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fracción orgánica con sulfato de sodio, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando el 40-70% de hexanos:EtOAc para proporcionar 2-(5-(aliloxi)-1H-pirazol-3-il)isoindolina-1,3-diona como un sólido de color amarillo claro. MH<sup>+</sup> = 270,1.

Etapa 2B: A una mezcla de 2-(5-(aliloxi)-1H-pirazol-3-il)isoindolina-1,3-diona (0,684 g, 2,54 mmol) en EtOH (10 ml) a TA se le añadió hidrazina anhidra (0,319 ml, 10,2 mmol). Se calentó la disolución a 50°C durante 18 h antes de enfriar hasta 0°C. Se separó el precipitado resultante por filtración. Se concentró el filtrado a vacío para proporcionar 5-(aliloxi)-1H-pirazol-3-amina en bruto con la que se continuó sin purificación adicional. EM: hallado  $M+H^+$  = 147,2.

5 Etapas 3-7: N-(4-(2-(aliloxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)fenil)-4-(4-clorofenil)ftalazin-1-amina

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a la descrita en el ejemplo 1, Etapas 2-6.

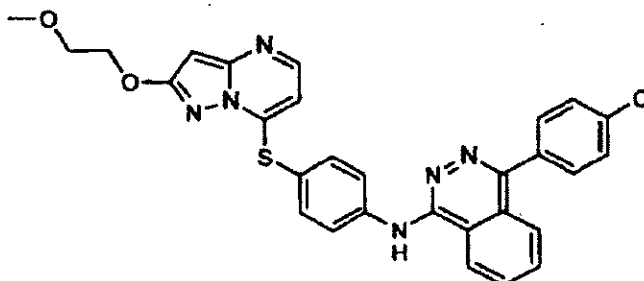
Ejemplo 5



Síntesis de 7-(4-(4-(4-clorofenil)ftalazin-1-ilamino)feniltio)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ol (según el método D)

- 10 A una mezcla de N-(4-(2-(aliloxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)fenil)-4-(4-clorofenil)ftalazin-1-amina (0,110 g, 0,20 mmol, ejemplo 4) y formiato de amonio (130 mg, 2,0 mmol) en MeOH (7 ml) se le añadió una suspensión espesa de paladio al 10% sobre carbono (44 mg) en EtOAc (1 ml). Se calentó la mezcla hasta 65°C. Tras 8 h, se enfrió la mezcla hasta TA, se filtró sobre Celite, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando el 5-15% de MeOH en  $CH_2Cl_2$  con el 1% de  $NH_4OH$  para proporcionar 7-(4-(4-(4-clorofenil)ftalazin-1-ilamino)feniltio)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ol como un sólido de color amarillo claro. EM: hallado  $M+H^+$  = 497,0.
- 15

Ejemplo 6



Síntesis de 4-(4-clorofenil)-N-(4-(2-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)fenil)ftalazin-1-amina (según el método E)

20 Etapa 1: 5-(2-metoxietoxi)-1H-pirazol-3-amina

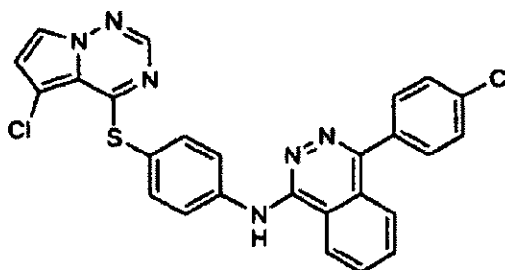
A una mezcla de 2-metoxietanol (0,664 ml, 8,41 mmol) y 3-amino-5-hidroxipirazol (1,00 g, 10,1 mmol) en  $C_6H_6$  (50 ml) a TA se le añadió cianometileno-tri-n-butilfosforano (2,03 g, 8,41 mmol). Se calentó la mezcla hasta 90°C en un recipiente a presión. Tras 16 h, se eliminó el disolvente a vacío. Se llevó el residuo a  $CH_2Cl_2$  y se adsorbió sobre gel de sílice antes de purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando el 2-10% de MeOH en  $CH_2Cl_2$  con el 1% de  $NH_4OH$  para proporcionar 5-(2-metoxietoxi)-1H-pirazol-3-amina como un aceite de color amarillo.  $MH^+$  = 158,2.

25

Etapas 2-7: 4-(4-clorofenil)-N-(4-(2-(2-(metiloxi)etil)oxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)fenil)-1-ftalazinamina

Se preparó el compuesto del título, 4-(4-clorofenil)-N-(4-(2-(2-(metiloxi)etil)oxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)fenil)ftalazin-1-amina, mediante un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

30 Ejemplo 7



Síntesis de 4-(4-clorofenil)-N-(4-5-cloropirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina (según el método F)

Etapa 1: clorhidrato de 1-amino-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

5 A una mezcla de 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (2,50 g, 15,7 mmol) y DMF (10 ml) a 0°C se le añadió hidruro de sodio al 60% (0,816 g, 20,4 mmol). Tras 15 min., se añadió O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (3,74 g, 18,8 mmol) y se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h antes de calentar hasta TA. Tras 18 h, se diluyó la mezcla con NaCl al 10% y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fracciones orgánicas con sulfato de sodio y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice usando el 10-30% de hexanos:EtOAc para proporcionar un aceite de color marrón, en bruto. Se llevó el aceite a Et<sub>2</sub>O y se trató con HCl 4 N en dioxano. Se recogió el precipitado de color blanquecino resultante mediante filtración para proporcionar clorhidrato 1-amino-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo.

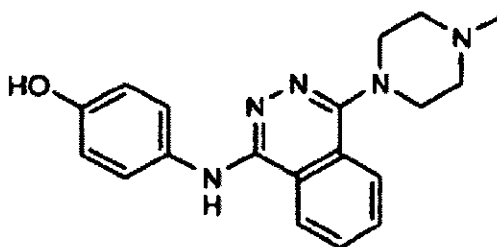
Etapa 2: 5-cloropirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

15 Se expuso una disolución de clorhidrato 1-amino-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (2,00 g, 9,48 mmol) y formamida (11,3 ml, 284 mmol) a radiación microondas a 170°C durante 45 min. Tras enfriamiento hasta TA se solidificó la disolución. Se diluyó la suspensión espesa con EtOAc y se calentó hasta que se disolvieron todos los sólidos. Tras enfriamiento y concentración a vacío, cristalizó 5-cloropirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona en la disolución como un sólido de color blanquecino. EM: hallado M+H<sup>+</sup> = 170,1.

Etapas 3-7: 4-(4-clorofenil)-N-(4-(5-cloropirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina

20 Se preparó el compuesto del título mediante un método análogo al descrito en el ejemplo 1. Se proporcionan los datos de EM en la tabla 1.

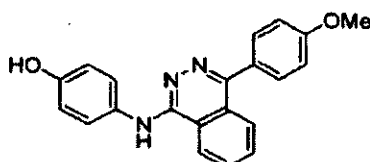
#### Ejemplo 8



Síntesis de 4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-ilamino)fenol

25 Se calentó una mezcla de 4-aminofenol (42 mg, 0,38 mmol), 1-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)ftalazina (100 mg, 0,381 mmol) y TFA (29 µl, 0,38 mmol) en 2-butanol (3 ml) en un tubo sellado a 90°C durante la noche. Al día siguiente CL/EM muestra que se completó la reacción. Se enfrió la reacción y se diluyó con DCM. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso y se recogió la fase orgánica. Se neutralizó la fase acuosa con HCl 1 N y se extrajo el producto con DCM. Se combinaron las fase orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-ilamino)fenol como material sólido de color marrón. EM: hallado M+H<sup>+</sup> = 336,2. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O: 335,4.

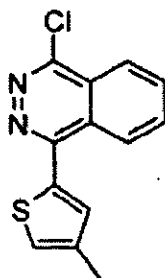
#### Ejemplo 9



## Síntesis de clorhidrato de 4-(4-(4-metoxifenil)ftalazin-1-ilamino)fenol

- Se combinaron 4-aminofenol (340 mg, 3,1 mmol), 1-cloro-4-(4-metoxifenil)ftalazina (837 mg, 3,1 mmol) y sec-butanol (12 ml, 3,1 mmol) en a tubo resellable y se calentaron hasta 100°C durante la noche. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CLEM, y una vez que se completó, se enfrió la reacción de color naranja diluida con dietil éter. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con dietil éter y se secó el sólido a vacío para proporcionar clorhidrato de 4-(4-(4-metoxifenil)ftalazin-1-ilamino)fenol (1,17 g, rendimiento del 100%) como un sólido de color naranja. EM: hallado  $M+H^+ = 344,0$ . Calc. para  $C_{19}H_{21}N_5O$ : 343,13.

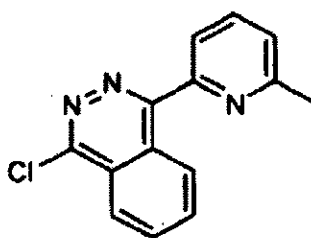
## Ejemplo 10



## 10 Síntesis de 1-cloro-4-(4-metiltiofen-2-il)ftalazina

- Se añadieron 1,4-dicloroftalazina (1,40 g, 7,03 mmol), ácido 4-metiltiofen-2-ilborónico (999 mg, 7,03 mmol) y  $PdCl_2(DPPF)$  (721 mg, 985  $\mu$ mol) en un tubo sellado. Se purgó el tubo con argón. Entonces se añadieron carbonato de sodio (2,0 M en agua) (7,74 ml, 15,5 mmol) y 1,4-dioxano (35,2 ml, 7,03 mmol). Se selló el tubo, se agitó a TA durante 5 min. y se colocó en un baño de aceite precalentado a 110°C. Tras 1 h, CL-EM mostró producto y subproducto (acoplamiento doble) y el MP dicloroftalazina. Se enfrió la reacción hasta TA, se filtró a través de un lecho de Celite con ayuda de EtOAc, se concentró y se cargó en columna. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna usando hex. para eliminar el punto superior, luego hex:EtOAc 80:20 para recoger el producto. Se obtuvo el producto, 1-cloro-4-(4-metiltiofen-2-il)ftalazina como un sólido de color amarillo. CL-EM mostró que el producto estaba contaminado con una pequeña cantidad del MP dicloroftalazina y subproducto de acoplamiento bis. EM  $m/z = 261 [M+1]^+$ . Calc. para  $C_{13}H_9ClN_2S$ : 260,12.

## Ejemplo 11



## Síntesis de 1-cloro-4-(6-metilpiridin-2-il)ftalazina

Etapas 1: 2-(dimetilamino)isoindolina-1,3-diona.

- 25 Se preparó el compuesto del título según métodos descritos en los siguiente artículos:

(a) Deniau, E.; Enders, D.; Couture, A.; Grandclaudon, P. *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, 14, 2253. (b) Saito, Y.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. *Synthesis* 2001, 221. (c) Deniau, E.; Enders, D. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 2347.

- A una disolución de isobenzofuran-1,3-diona (5,00 g, 34 mmol) y N,N-dimetilhidrazina (2,9 ml, 37 mmol) en tolueno (75 ml, 34 mmol) en un MFR se le añadió p-TsOH·H<sub>2</sub>O (0,32 g, 1,7 mmol). Se unieron un aparato de Dean-Stark y un condensador al MFR. Se sometió la mezcla a reflujo. Tras 4 h, CLEM mostró principalmente producto. Se enfrió la reacción hasta TA. Se eliminó el tolueno a presión reducida y se disolvió el producto en bruto en  $CH_2Cl_2$ , se lavó con  $NaHCO_3$  sat., agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. Se obtuvo un sólido de color amarillo claro. <sup>1</sup>H-RMN mostró principalmente producto, 2-(dimetilamino)isoindolina-1,3-diona. EM calc. para  $C_{10}H_{10}N_2O_2$ :  $[M]^+ = 190$ . Hallado:  $[M+H]^+ = 191$ .

- 35 Etapas 2: 2-(dimetilamino)-3-hidroxi-3-(6-metilpiridin-2-il)isoindolin-1-ona

En un MFR seco, se añadieron 2-bromo-6-metilpiridina (66  $\mu$ l, 581  $\mu$ mol) y THF (1.211  $\mu$ l, 581  $\mu$ mol). Se purgó la



reacción con argón y se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió BuLi (244  $\mu\text{l}$ , 610  $\mu\text{mol}$ ) mediante jeringuilla. Tras 30 min., se añadió a través de un cánula el anión en una disolución de 2-(dimetilamino)isoindolina-1,3-diona (166 mg, 872  $\mu\text{mol}$ ) en 2 ml de THF sumergida previamente en un baño frío a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2 min. (el material de partida precipitó de la disolución a baja temp.). Tras 15 min. a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se calentó la temperatura hasta  $-30^{\circ}\text{C}$ . Tras 1 h, CLEM mostró principalmente producto a 1,535 min. Se extinguió la reacción lentamente con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. Se extrajo el producto con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un aceite de color amarillo. Se purificó el producto usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:(\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$  90:10:1) 85:15. Se obtuvo un aceite viscoso de color amarillo.  $^1\text{H-RMN}$  mostró principalmente producto, 2-(dimetilamino)-3-hidroxi-3-(6-metilpiridin-2-il)isoindolin-1-ona. EM calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ :  $[\text{M}]^+ = 283$ . Hallado:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284$ .

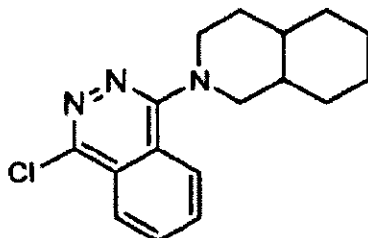
10 Etapa 3: 4-(6-metilpiridin-2-il)ftalazin-1(2H)-ona

Se preparó el compuesto del título según un método descrito en Saito, Y.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. *Synthesis* 2001, 2, 221. Se añadieron 2-(dimetilamino)-3-hidroxi-3-(6-metilpiridin-2-il)isoindolin-1-ona (3,18 g, 11,0 mmol), EtOH (11,0 ml, 11,0 mmol) e hidrazina (5,30 ml, 168 mmol) en un MFR equipado con un condensador de reflujo. Se unió un globo de nitrógeno en la parte superior del condensador. Se sometió la reacción a reflujo durante la noche. CLEM mostró que se completó la reacción. Se enfrió la reacción hasta ta. Precipitó un sólido de color blanquecino de la disolución. Se añadió agua y se enfrió la mezcla hasta  $0^{\circ}\text{C}$ . Se separó el sólido por filtración con ayuda de agua y se secó a vacío. Se obtuvo un sólido de color blanco. CLEM del sólido mostró producto, 4-(6-metilpiridin-2-il)ftalazin-1(2H)-ona. EM calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ :  $[\text{M}]^+ = 237$ . Hallado:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238$ .

Etapa 4: 1-cloro-4-(6-metilpiridin-2-il)ftalazina

20 Se cargó un MFR seco equipado con barra de agitación y condensador de reflujo con 4-(6-metilpiridin-2-il)ftalazin-1(2H)-ona (780 mg, 3,29 mmol) y  $\text{POCl}_3$  (10,7 ml, 115 mmol). Esto se agitó a reflujo durante 18 h. Se eliminó el  $\text{POCl}_3$  en exceso a vacío con ayuda de tolueno. Se enfrió el residuo hasta  $0^{\circ}\text{C}$  y se basificó con  $\text{NaOH}$  6 N frío hasta  $\text{pH}=9$ . Ocasionalmente, se añadió hielo para mantener la mezcla fría para evitar la hidrólisis. Finalmente, agitando, removiendo y sonicando se proporcionó un material sólido a  $\text{pH}$  básico. Se filtraron los sólidos, se lavaron con cantidad abundante de agua y se secaron a vacío para proporcionar un sólido de color blanco. EM calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3$ :  $[\text{M}]^+ = 255$ . Hallado:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 256$ .

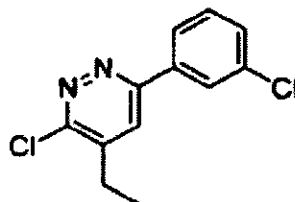
Ejemplo 12



Síntesis de 1-cloro-4-(octahidroisoquinolin-2(1H)-il)ftalazina

30 Se cargó una botella a presión resellable con 1,4-dicloroftalazina (1258 mg, 6,28 mmol), decahidroisoquinolina (588  $\mu\text{l}$ , 3,95 mmol), carbonato de potasio (546 mg, 3,95 mmol) y DMSO (20 ml, 0,2 M). Se agitó la reacción a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 16 h, entonces se enfrió hasta TA y se diluyó con 5 ml de DMSO. Se purificó la disolución mediante HPLC de Gilson (del 10% al 90% de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ /el 0,1% de TFA) para proporcionar 1-cloro-4-(octahidroisoquinolin-2(1H)-il)ftalazina. EM  $[\text{M}+\text{H}] = 302,1$ . Calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_3$ : 301,8.

35 Ejemplo 13



Síntesis de 3-cloro-6-(3-clorofenil)-4-etilpiridazina

Etapa 1: ácido 4-(3-clorofenil)-2-etil-2-hidroxi-4-oxobutanoico

40 Se cargó un MFR con ácido 2-oxobutanoico (2,50 g, 24,5 mmol) y 3,2 ml de agua y se enfrió la mezcla hasta  $0^{\circ}\text{C}$ . Se neutralizó el ácido mediante adición lenta de  $\text{KOH}$  acuoso al 20%. Se añadió 3'-cloroacetofenona (3,79 g,

24,5 mmol), seguido por una disolución 1,3 M de KOH (2,20 g, 39,2 mmol) en MeOH. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 48 h. Se llevó la mezcla a pH 2 mediante adición gota a gota de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. Se eliminó el MeOH a vacío y se añadieron 25 ml de agua. Se filtró la mezcla heterogénea a través de Celite y se lavó la torta de filtro con agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se separaron las fases del filtrado y se extrajo la parte acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> adicional. Se secaron las fases orgánicas combinadas con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta un volumen de ~25 ml. Se añadió hexano hasta que la mezcla se volvió turbia y tras dejar reposar se formó un sólido cristalino de color blanco. Se decantaron las aguas madres y se lavaron los sólidos con hexano y se secaron para proporcionar ácido 4-(3-clorofenil)-2-etil-2-hidroxi-4-oxobutanoico como un sólido cristalino de color blanco. EM m/z = 279 [M+Na]<sup>+</sup>. Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>4</sub>: 256,69.

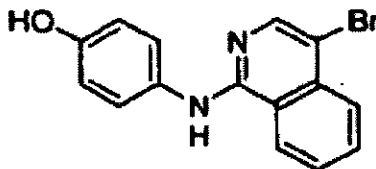
#### 10 Etapa 2: 6-(3-clorofenil)-4-etilpiridazin-3(2H)-ona

Se cargó un MFR con ácido 4-(3-clorofenil)-2-etil-2-hidroxi-4-oxobutanoico (2,78 g, 10,8 mmol), hidrazina (0,510 ml, 16,2 mmol) y 11 ml de n-BuOH. Se unió un aparato de Dean-Stark equipado con un condensador de reflujo y se calentó la mezcla bajo nitrógeno a 130°C durante 15 h. Tras enfriamiento se formó un precipitado, que se filtró, se lavó con EtOH frío y se secó. Se aisló 6-(3-clorofenil)-4-etilpiridazin-3(2H)-ona como un sólido de color blanco. EM m/z = 235 [M+H]<sup>+</sup>. Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O: 234,68.

#### Etapa 3: 3-cloro-6-(3-clorofenil)-4-etilpiridazina

Se cargó un MFR con 6-(3-clorofenil)-4-etilpiridazin-3(2H)-ona (1,50 g, 6,4 mmol) y oxiclورو de fósforo (6,0 ml, 64 mmol). Se añadió base de Hunig (1,2 ml, 7,0 mmol) a la mezcla gota a gota (ligeramente exotérmica). Se equipó el matraz con un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno y se calentó la mezcla a 110°C durante 3 h. Tras enfriamiento se vertió la mezcla de reacción en hielo. Se añadió gota a gota NaOH 6 N hasta pH 9 manteniendo la mezcla fría mediante adición gradual de hielo. Se filtraron los sólidos, se lavaron con agua y se secaron para proporcionar 3-cloro-6-(3-clorofenil)-4-etilpiridazina como un sólido de color melocotón. EM m/z = 253 [M]<sup>+</sup>. Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: 253,13.

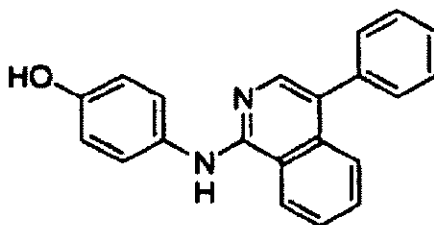
#### Ejemplo 14



#### Síntesis de clorhidrato de 4-(4-bromoisoquinolin-1-ilamino)fenol

Se calentó una mezcla de 4-aminofenol (225 mg, 2062 μmol) y 4-bromo-1-cloroisoquinolina (500 mg, 2062 μmol) en sec-butanol (15 ml) en un tubo sellado a 100°C durante 2 horas. Se añadió TFA (477 μl, 6186 μmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción a 100°C durante la noche. El análisis de CLEM mostró la conversión en clorhidrato de 4-(4-bromoisoquinolin-1-ilamino)fenol. Se enfrió la mezcla de reacción de color rojo oscuro y se añadió dietil éter. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con dietil éter y se secó el sólido a vacío para proporcionar clorhidrato 4-(4-bromoisoquinolin-1-ilamino)fenol como un sólido de color púrpura.

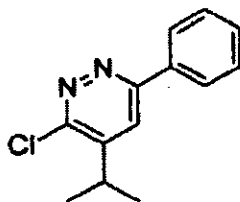
#### Ejemplo 15



#### 35 Síntesis de 4-(4-fenilisoquinolin-1-ilamino)fenol

A una disolución de 4-(4-bromoisoquinolin-1-ilamino)fenol (578 mg, 1834 μmol), ácido fenilborónico (335 mg, 2751 μmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (212 mg, 183 μmol) en tolueno (10480 μl, 1834 μmol) y etanol (2620 μl, 1834 μmol) se le añadió carbonato de sodio (6281 μl, 12563 μmol) en agua (2 M). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C durante la noche. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CLEM, que mostró la conversión en 4-(4-fenilisoquinolin-1-ilamino)fenol. Se purificó el producto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: el 0-50% de hexanos:EtOAc) para proporcionar 4-(4-fenilisoquinolin-1-ilamino)fenol.

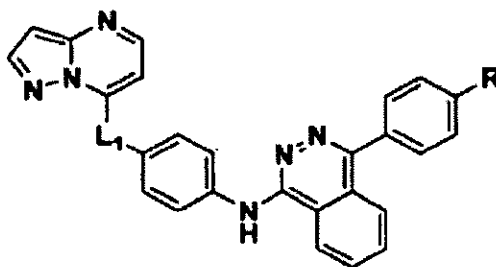
#### Ejemplo 16



## Síntesis de 3-cloro-4-isopropil-6-fenilpiridazina

- 5 Se cargó un MFR con 3-cloro-4-etil-6-fenilpiridazina (250 mg, 1,143 mmol) y 5,7 ml de THF y se enfrió la mezcla hasta -78°C bajo nitrógeno. Se añadió diisopropilamida de litio, disolución 2,0 M en heptano / tetrahidrofurano / etilbenceno (0,686 ml, 1,372 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 min. a -78°C, seguido por 1 h a temperatura ambiente. Se volvió a enfriar la mezcla hasta -78°C y se añadió gota a gota yoduro de metilo (195 mg, 1,372 mmol) que se había hecho pasar a través de un tapón de alúmina básica antes de su uso. Se agitó la reacción a esta temperatura durante 5 min., seguido por TA durante 0,5 h. Tras extinguir con agua, se diluyó la disolución con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se separaron las fases. Se extrajo la parte acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> adicional y se secaron las fases orgánicas combinadas con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – el 10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 3-cloro-4-isopropil-6-fenilpiridazina como un aceite incoloro, que cristalizó tras reposar. EM m/z = 233 [M+H]<sup>+</sup>. Calc. para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>: 232,71.

## Ejemplos 17-19



- 15 Se preparó el producto intermedio de cloro-pirazolo-pirimidina, para la preparación de los ejemplos 17-19, mediante un procedimiento análogo al descrito en Senga, K.; *et al.* J. Med. Chem. 1981, 24, 610-613.
- El ejemplo 17 es el compuesto anterior en el que L<sup>1</sup> = O y R es H.
- El ejemplo 18 es el compuesto anterior en el que L<sup>1</sup> = S y R es H.
- El ejemplo 19 es el compuesto anterior en el que L<sup>1</sup> = S y R es Cl.
- 20 Los ejemplos dados a conocer en la tabla I a continuación son ejemplos representativos adicionales de la presente invención. Los ejemplos se prepararon mediante los métodos indicados en la tabla I, que se correlacionan generalmente con los métodos A, B, C, D, E y F de los esquemas 1-6 y los ejemplos 1-7 en el presente documento. Los datos de EM son los valores de ión de M+H<sup>+</sup> hallados para el ejemplo. Se proporcionan datos biológicos para aquellos compuestos mostrados como ejemplo en la tabla I. Los huecos indican que no había datos disponibles.

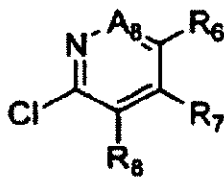
25

TABLA I

n.º ej.	Nombre	Datos de EM	Método	AurA Cl <sub>50</sub> _IP (Promedio)	AurB Cl <sub>50</sub> _IP (Promedio)	24h_ploidía 4N Cl <sub>50</sub> _IP (Promedio)
20	4-(5-cloro-2-piridinil)-N-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	482,0	A	++++	++++	++++
21	4-(5-metil-2-piridinil)-N-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	462,1	A	++++	++++	++++
1	4-(4-clorofenil)-N-(4-((2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	521,2	A	+	++++	++++
22	N-(4-((2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	487,1	A	+++	++++	++++
23	N-(4-((2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tio)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	507,1	A	++++	+++	++++

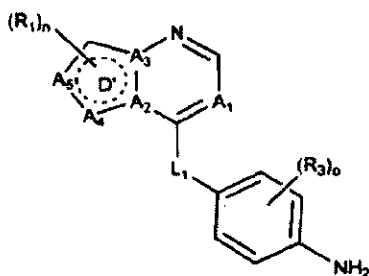
2	4-(4-clorofenil)-N-(4-(pirrolo[1,2-b]piridazin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	464,0	B	+++	++++	+++
3	4-(4-clorofenil)-N-(4-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	465,1	C	++	++++	++
24	4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	451,1	C	+++	++++	+++
25	4-(4-clorofenil)-N-(4-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	481,1	C	+	++++	+++
26	4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	467,0	C	++	++++	+++
4	4-(4-clorofenil)-N-(4-((2-(2-propen-1-iloxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)sulfanil)fenil)-1-ftalazinamina	537,0	D			+++
27	N-(4-((2-((2-(metiloxi)etil)oxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	521,2	E	+++	++++	++++
28	N-(4-((2-((2-(metiloxi)etil)oxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tio)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	541,2	E	++++	++++	++++
6	4-(4-clorofenil)-N-(4-((2-((2-(metiloxi)etil)oxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	555,1	E	++++	++++	++++
5	7-((4-((4-(4-clorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)tio)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ol	497,0	D	++++	++++	+++
29	N-(4-((5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	481,2	F	+	++++	+++
7	4-(4-clorofenil)-N-(4-((5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	515,0	F	+	++++	+++

La invención proporciona adicionalmente métodos para preparar compuestos de las fórmulas I-IV. Por ejemplo, y en una realización, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 1, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar compuestos de fórmula A



A

5 con un compuesto de fórmula B



B

en las que A<sup>8</sup> y R<sup>6-8</sup> del compuesto de fórmula A y A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup>, L<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, A<sup>3</sup> y n y o del compuesto de fórmula B son tal como se definen en el presente documento, para preparar un compuesto de fórmula I. Este método también puede usarse para preparar un compuesto de las fórmulas II, III y IV.

10 Aunque los ejemplos descritos anteriormente proporcionan procedimientos para sintetizar compuestos de las fórmulas I - IV, pueden utilizarse otros métodos para preparar tales compuestos. En los procedimientos descritos en el presente documento, las etapas pueden realizarse en un orden alternativo y pueden estar precedidas, o seguidas,

por etapas de protección/desprotección adicionales si es necesario.

Pueden usarse métodos que implican el uso de grupos protectores. Particularmente, si se protegen o necesitan protegerse uno o más grupos funcionales, por ejemplo grupos carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto, en la preparación de los compuestos de la invención, ya que no se pretende que participen en una reacción o transformación química específica, pueden usarse diversos grupos protectores convencionales conocidos. Por ejemplo, pueden usarse grupos protectores utilizados normalmente en la síntesis de compuestos naturales y sintéticos, incluyendo péptidos, ácidos nucleicos, derivados de los mismos y azúcares, que tienen múltiples centros reactivos, centros quirales y otros sitios potencialmente sensibles a los reactivos y/o condiciones de reacción.

La protección de grupos funcionales mediante grupos protectores, los propios grupos protectores y sus reacciones de eliminación (comúnmente denominadas "desprotección") se describen, por ejemplo, en trabajos de referencia convencionales tales como J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, Londres y Nueva York (1973), en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York (1981), en *The Peptides*, volumen 3, E. Gross and J. Meienhofer editors, Academic Press, Londres y Nueva York (1981), en *Methoden der Organischen Chemie (Métodos de química orgánica)*, Houben Weyl, 4ª edición, volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974), en H.D. Jakubke y H. Jescheit, *Aminosäuren, Peptide, Proteine (Aminoácidos, péptidos, proteínas)*, Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basilea (1982) y en Jochen Lehmann, *Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate (Química de los hidratos de carbono: monosacáridos y derivados)*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974).

Los procedimientos pueden usar adicionalmente condiciones de reacción apropiadas, incluyendo disolventes inertes, reactivos adicionales, tales como bases (por ejemplo, LDA, DIEA, piridina,  $K_2CO_3$  y similares), catalizadores y formas de sal de los anteriores. Los productos intermedios pueden aislarse o mantenerse *in situ*, con o sin purificación. En la técnica se conocen métodos de purificación e incluyen, por ejemplo, cristalización, cromatografía (en fase líquida y gaseosa, y similares), extracción, destilación, trituración, HPLC de fase inversa y similares, muchos de los cuales se utilizaron en los ejemplos anteriores. En la técnica se conocen condiciones de reacciones tales como temperatura, duración, presión y atmósfera (gas inerte, ambiental) y pueden ajustarse según sea apropiado para la reacción.

Todos los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo o bien en ausencia o en presencia (habitualmente) de disolventes o diluyentes. Tal como apreciarán los expertos habituales en la técnica, los disolventes deben ser inertes con respecto a, y deben poder disolver, los materiales de partida y otros reactivos usados. Los disolventes deben poder solubilizar parcial o completamente los reactantes en ausencia o en presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes de neutralización, por ejemplo intercambiadores iónicos, normalmente intercambiadores catiónicos por ejemplo en forma de  $H^+$ . La capacidad del disolvente para permitir y/o influir sobre el avance o la velocidad de la reacción depende generalmente del tipo y las propiedades del/de los disolvente(s), las condiciones de reacción incluyendo temperatura, presión, condiciones atmosféricas tales como en una atmósfera inerte bajo argón o nitrógeno, y de los propios reactantes.

Los disolventes adecuados para llevar a cabo reacciones para sintetizar compuestos de la invención incluyen, sin limitación, agua; ésteres, incluyendo alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, EtOAc; éteres incluyendo éteres alifáticos, por ejemplo,  $Et_2O$  y etilenglicol dimetil éter o éteres cíclicos, por ejemplo, THF; hidrocarburos aromáticos líquidos, incluyendo benceno, tolueno y xileno; alcoholes, incluyendo MeOH, EtOH, 1-propanol, IPOH, n- y t-butanol; nitrilos incluyendo  $CH_3CN$ ; hidrocarburos halogenados, incluyendo  $CH_2Cl_2$ ,  $CHCl_3$  y  $CCl_4$ ; amidas ácidas incluyendo DMF; sulfóxidos, incluyendo DMSO; bases, incluyendo bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina; ácidos carboxílicos, incluyendo ácidos alcanocarboxílicos inferiores, por ejemplo, AcOH; ácidos inorgánicos incluyendo HCl, HBr, HF,  $H_2SO_4$  y similares; anhídridos de ácido carboxílico, incluyendo anhídridos de ácido de alcano inferior, por ejemplo, anhídrido acético; hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, incluyendo ciclohexano, hexano, pentano, isopentano y similares, y mezclas de estos disolventes, tales como combinaciones de disolventes puramente orgánicos, o combinaciones de disolventes que contienen agua por ejemplo, disoluciones acuosas. Estos disolventes y mezclas de disolventes también pueden usarse en el "tratamiento final" de la reacción así como en el procesamiento de la reacción y/o aislamiento del /de los producto(s) de reacción, tal como en cromatografía.

La invención incluye adicionalmente formas de sal de compuestos de las fórmulas I, II, III y IV. Pueden prepararse sales de un compuesto de la invención que tienen un grupo de formación de sal de manera convencional o de manera conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden obtenerse sales de adición de ácido de compuestos de la invención mediante el tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Una sal con dos moléculas de ácido (por ejemplo un dihalogenuro) también puede convertirse en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo un monohalogenuro); estos puede hacerse calentando hasta obtener una masa fundida, o por ejemplo calentando como un sólido a alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo de desde  $50^\circ C$  hasta  $170^\circ C$ , expulsándose una molécula del ácido por molécula de compuesto.

Las sales de ácido pueden convertirse habitualmente en compuestos de base libre, por ejemplo tratando la sal con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metal alcalino, hidrogenocarbonatos de metal alcalino o hidróxidos de metal alcalino, normalmente carbonato de potasio o hidróxido de sodio. Sales de adición de ácido y de base adecuadas se describen adicionalmente en la sección definición en el presente documento.

- 5 La invención abarca adicionalmente profármacos de compuestos de las fórmulas I, II, III y IV. Por ejemplo, un grupo fosfato puede ser un derivado de profármaco de un grupo alcohol o un grupo amina, o un éster puede ser un profármaco de un grupo funcional de ácido carboxílico. Pueden incorporarse grupos fosfato en compuestos deseados de las fórmulas I, II, III y IV con el fin de mejorar biodisponibilidad *in vivo* y/u otras propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas del compuesto.
- 10 La invención abarca adicionalmente compuestos "intermedios", incluyendo estructuras producidas a partir de procedimientos sintéticos descritos, tanto aisladas como no, antes de obtener finalmente el compuesto deseado. Las estructuras que resultan de llevar a cabo etapas a partir de un material de partida transitorio, las estructuras que resultan de la divergencia del/de los método(s) descrito(s) en cualquier fase y la estructuras que forman materiales de partida en las condiciones de reacción, son todas "productos intermedios" incluidos en la invención. Además, las estructuras producidas usando materiales de partida en forma de un derivado o sal reactivos, o producidas mediante un compuesto que puede obtenerse por medio del procedimiento según la invención y estructuras que resultan de procesar los compuestos de la invención *in situ* también están dentro del alcance de la invención.
- 15 Los materiales de partida de la invención se conocen, están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse en analogía a, o según, métodos que se conocen en la técnica. Muchos materiales de partida pueden prepararse según procedimientos conocidos y, en particular, pueden prepararse usando procedimientos descritos en los ejemplos. En la síntesis de materiales de partida, pueden protegerse grupos funcionales con grupos protectores adecuados cuando sea necesario. Los grupos protectores, su introducción y eliminación se describieron anteriormente.
- 20 Los compuestos de la presente invención pueden tener, en general, uno o más átomos de carbono asimétricos y por tanto pueden existir en forma de isómeros ópticos así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos. Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas según procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas, mediante el tratamiento con un ácido o un base ópticamente activos. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico y luego separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante cristalización seguida por la liberación de las bases ópticamente activas de esas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral elegida de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Aún otro método disponible implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar compuestos de la invención con reactivos quirales, tales como un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diastereoisómeros sintetizados pueden separarse por medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y luego hidrolizarse para administrar el compuesto enantioméricamente puro. Los compuestos ópticamente activos de la invención también pueden obtenerse usando materiales de partida ópticamente activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.
- 25 30 35 Los compuestos de esta invención también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas. La invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento.
- Los compuestos también pueden producirse en formas isoméricas del doble enlace *cis* o *trans* o *E* o *Z*. Todas las formas isoméricas de este tipo de tales compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento se incluyen expresamente en la presente invención.
- 40 Los sustituyentes en restos de anillo (por ejemplo, fenilo, tienilo, etc.) pueden estar unidos a átomos específicos, mediante lo cual se pretende que se fijen a ese átomo, o pueden dibujarse no unidos a ningún átomo específico, mediante lo cual se pretende que estén unidos a cualquier átomo disponible que no esté ya sustituido con un átomo distinto de H (hidrógeno).
- 45 La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los citados en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número atómico diferente de la masa atómica o del número atómico hallado habitualmente 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  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ .
- 50 Los compuestos de la presente invención que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Determinados compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de distribución en tejido de sustrato y/o de fármaco. Se prefieren particularmente isótopos tritados, es decir,  $^3\text{H}$ , y de carbono 14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , por su facilidad de preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de estabilidad metabólica superior, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Generalmente pueden prepararse compuestos marcados con isótopo de esta invención sustituyendo un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.
- 55

Las transformaciones químicas sintéticas, así como metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) descritas anteriormente y útiles en la síntesis de compuestos inhibidores descritos en el presente documento, se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas tal como se describen en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky y A. Pozharski, Handbook of Heterocyclic Chemistry, 2ª edición (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984); J. Seyden-Penne, Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis, 2ª edición, Wiley-VCH, (1997); y L. Paquette, editor, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995).

## 10 Evaluación biológica

Los compuestos de la invención pueden modificarse añadiendo funcionalidades apropiadas para potenciar propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones se conocen en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción. A modo de ejemplo, puede modificarse un compuesto de la invención para incorporar un grupo hidrófobo o resto "graso" en un intento de potenciar el paso del compuesto a través de una membrana hidrófoba, tal como una pared celular.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención (fórmulas I - IV) varían con el cambio estructural, en general, puede demostrarse actividad presentada por compuestos de fórmulas I - IV tanto *in vitro* como *in vivo*. Los siguientes ensayos farmacológicos a modo de ejemplo se han llevado a cabo con los compuestos según la invención. En resumen, se encontró que compuestos representativos de la invención inhibían la actividad de aurora cinasa de manera selectiva o no selectiva. Esta actividad demuestra la utilidad de los compuestos en la profilaxis y el tratamiento de trastornos proliferativos celulares, incluyendo cáncer, tal como se describe en el presente documento.

### 25 Ensayos HTRF de aurora cinasa

#### Ensayo de cinasa mediante fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF) de aurora A-TPX2:

El ensayo HTRF de aurora A comienza con aurora A en presencia de ATP que fosforila el péptido biotinilado PLK. Se incuba la reacción durante aproximadamente 120 min. Se añaden reactivos de detección para extinguir la reacción. Estos agentes detienen la reacción diluyendo la enzima y quelando los metales debido a la presencia de EDTA. Tras la adición, se incuba el ensayo durante la noche para permitir que se equilibren los reactivos de detección.

El ensayo HTRF de aurora A comprende 1  $\mu$ l de compuesto en DMSO al 100%, 20  $\mu$ l de ATP y PLK biotinilado y 20  $\mu$ l de aurora A-TPX2 KD GST para un volumen final de aproximadamente 41  $\mu$ l. La concentración final de PLK es de aproximadamente 1  $\mu$ M. La concentración final de ATP es de aproximadamente 1  $\mu$ M ( $K_m(ap) = 1 \mu M \pm 0,1$ ) y la concentración final de aurora A es de aproximadamente 5 nM. Las condiciones de tampón son tal como sigue: HEPES 60 mM pH 7,5, NaCl 25 mM, MgCl 10 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,05%.

Se extingue el ensayo y se detiene con 160  $\mu$ l de reactivo de detección. Los reactivos de detección son tal como sigue: tampón preparado a partir de Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, EDTA 3 mM, BSA al 0,05%, Tween20 al 0,1%. A este tampón se le añade, antes de la lectura, estreptavidina-aloficocianina (SA-APC) a una conc. final en el ensayo de 0,0005 mg/ml, y Ac europilado anti-fosfoPLK (Eu-anti-PLK) a una conc. final de 0,02 nM.

Se lee la placa de ensayo en un instrumento o bien Discovery o bien RubyStar. El eu-anti-PLK se excita a 320 nm y emite a 615 nm para excitar SA-APC que a su vez emite a 655 nm. La razón de SA-APC a 655 nm (excitada debido a su estrecha proximidad a Eu-anti-PLK debido a la fosforilación del péptido) con respecto a Eu-anti-PLK libre a 615 nm proporcionará la fosforilación del sustrato.

Se sometieron a prueba muchos de los ejemplos descritos en el presente documento y se encontró que eran compuestos activos. La tabla I incluye datos biológicos relacionados, que pueden interpretarse usando la siguiente calibración de actividad:

"+" representa una actividad ( $CI_{50}$ ) de  $>2,5 \mu M$ ;

"++" representa una actividad ( $CI_{50}$ ) en el intervalo de 2,5  $\mu M$  - 500 nM;

"+++" representa una actividad ( $CI_{50}$ ) en el intervalo de 500 - 100 nM; y

"++++" representa una actividad ( $CI_{50}$ ) de menos de 100 nM.

Los ejemplos seleccionados 1-7 y 17-29 mostraron buena potencia en el ensayo HTRF de aurora cinasa A.

#### Ensayo de cinasa mediante fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF) de aurora B:

El ensayo HTRF de aurora B comienza con aurora B en presencia de ATP que fosforila el péptido biotinilado histona H3. Se incuba la reacción durante aproximadamente 90 min. Se extingue la reacción mediante adición de reactivos de detección, que detienen la reacción diluyendo la enzima y quelando los metales debido a la presencia de EDTA. Tras la adición, se incuba el ensayo durante aproximadamente 60 min. para permitir que se equilibren los reactivos de detección.

El ensayo HTRF de aurora B comprende 1  $\mu$ l de compuesto en DMSO al 100%, 20  $\mu$ l de ATP e histona H3 biotinilada y 20  $\mu$ l de aurora B FL His para un volumen final de 41  $\mu$ l. La concentración final de histona H3 es de 0,1  $\mu$ M. La concentración final de ATP es de 23  $\mu$ M ( $K_m(ap) = 23 \mu M \pm 2,6$ ) y la concentración final de aurora B es de 400 pM. Las condiciones de tampón son tal como sigue: HEPES 50 mM pH 7,5, NaCl 5 mM, MgCl 0,5 mM, MnCl 0,5 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,05%.

Se extingue el ensayo y se detiene con 160  $\mu$ l de reactivo de detección. Los reactivos de detección son tal como sigue: tampón preparado a partir de Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, EDTA 3 mM, BSA al 0,05%, Tween20 al 0,1%. A este tampón se le añade, antes de la lectura, estreptavidina-alofococianina (SA-APC) a una conc. final en el ensayo de 0,001 mg/ml, y Ac europilado anti-fosfohistona H3 (Eu-anti-HisH3) a una conc. final de 0,064 nM.

Se lee la placa de ensayo en un instrumento o bien Discovery o bien RubyStar. El eu-anti-HisH3 se excita a 320 nm y emite a 615 nm para excitar SA-APC que a su vez emite a 655 nm. La razón de SA-APC a 655 nm (excitada debido a su estrecha proximidad al Eu-anti-HisH3 debido a la fosforilación del péptido) con respecto a Eu-anti-HisH3 libre a 615 nm proporcionará la fosforilación del sustrato.

Se sometieron a prueba muchos de los ejemplos descritos en el presente documento y se encontró que eran compuestos activos. La tabla I incluye datos biológicos relacionados, que pueden interpretarse usando la siguiente calibración de actividad:

“+” representa una actividad ( $CI_{50}$ ) de  $>2,5 \mu M$ ;

“++” representa una actividad ( $CI_{50}$ ) en el intervalo de 2,5  $\mu M$  - 500 nM;

“+++” representa una actividad ( $CI_{50}$ ) en el intervalo de 500 - 100 nM; y

“++++” representa una actividad ( $CI_{50}$ ) de menos de 100 nM.

Los ejemplos seleccionados 1-7 y 17-29 mostraron buena potencia en el ensayo HTRF de aurora cinasa B.

#### Ensayo basado en células de aurora cinasa

##### Protocolo de ensayo de ploidia de 24 h con células HeLa

El propósito de este ensayo es evaluar la capacidad de compuestos individuales seleccionados para inducir contenido (ploidia) de ácido desoxirribonucleico (ADN) en células mediante división celular fallida. El análisis de ciclo celular es una manera rápida y eficaz de evaluar el estado del contenido (ploidia) de ADN de una célula dada. Se sembraron células HeLa ( $1 \times 10^4$  células HeLa/pocillo) en 100  $\mu$ l de medios (MEM+FBS al 10%) en placas de 96 pocillos (Packard View) y se cultivaron durante 24 h a 37°C mantenidas en una atmósfera de  $CO_2$  al 5%. Al día siguiente, se trataron las células durante 24 h con compuestos inhibidores (10 pt. Dosis que oscila entre 0,0024 - 1,25  $\mu$ mol/l). Se diluyeron los compuestos en serie en DMSO (concentración final del 0,25%). Se fijaron las células (formaldehído al 3,7% y glutaraldehído al 1%) y se permeabilizaron (1x PBS con BSA al 1% y Triton X-100 al 0,2%) en preparación para tinción nuclear. Se tiñeron las placas de pocillos durante 45 minutos a TA en la oscuridad usando tinte nuclear Hoechst 33342 a 0,5  $\mu$ g/ml (disolución madre de 10 mg/ml, Invitrogen, CA, n.º de cat. H3570). Se eliminó el tinte nuclear mediante aspiración y se lavaron las células con tampón de lavado. Se usó un lector de placas Cellomics Array Scan Vti para adquirir los datos de ploidia de ADN de las células usando el software Cell Cycle BioApplication. Se calcularon números para cada uno de "recuento de células válidas/pocillo", "% de células 4N" y "% de células  $>4N$ " con ayuda de un software Activity Base 5.1ca y se generaron curvas de dosis usando un software XLFit. Con XLFit, se calcularon valores de tránsito de  $CE_{50}$  y  $CE_{50}$  IP final, así como el máximo y el mínimo, para cada curva. Se sometieron a prueba muchos de los ejemplos descritos en el presente documento y se encontró que eran compuestos activos. La tabla I incluye datos biológicos relacionados en el ensayo de contenido de ploidia celular de 24 h, que pueden interpretarse usando la siguiente calibración de actividad:

“+” representa una actividad ( $CI_{50}$ ) de  $>2,5 \mu M$ ;

“++” representa una actividad ( $CI_{50}$ ) en el intervalo de 2,5  $\mu M$  - 500 nM;

“+++” representa una actividad ( $CI_{50}$ ) en el intervalo de 500 - 100 nM; y

“++++” representa una actividad ( $CI_{50}$ ) de menos de 100 nM.

Los ejemplos seleccionados 1-7 y 17-29 mostraron buena potencia en este ensayo basado en células.



## Indicaciones

Los compuestos de la invención tienen actividad moduladora de la aurora cinasa en general, y actividad inhibidora en particular. En una realización de la invención, se proporciona un método de modulación de enzima aurora cinasa en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de fórmulas I - IV. Como tales, pueden usarse los compuestos de la invención para tratar trastornos de proliferación celular, incluyendo regulación de ciclo celular aberrante y crecimiento celular no controlado. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con hiperproliferación de células en tejido normal, incluyendo, sin limitación, tejido metastásico y que no lleva tumor. Por ejemplo, un uso puede ser para proteger folículos pilosos normales frente a alopecia inducida por quimioterapia.

Además, los compuestos de la invención son útiles para, pero no se limitan a, la prevención o el tratamiento del cáncer y otros trastornos o enfermedades mediados por aurora cinasa. Por ejemplo, los compuestos de la invención serán útiles para el tratamiento de diversos tumores sólidos y derivados hematológicamente, tales como carcinomas, incluyendo, sin limitación, cáncer de la vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, de tiroides, próstata y piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos de linaje linfoide (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos de linaje mielóide (incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo de tejido blando y hueso); tumores del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi).

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de indicaciones relacionadas con el cáncer tales como tumores sólidos, sarcomas (especialmente sarcoma de Ewing y osteosarcoma), retinoblastoma, rhabdomyosarcomas, neuroblastoma, tumores malignos hematopoyéticos, incluyendo leucemia y linfoma, efusiones pericárdica o pleural inducidas por tumor, y ascitis maligna.

El compuesto de la invención también puede usarse para tratar trombocitopenia inducida por quimioterapia, ya que los compuestos pueden aumentar el recuento de plaquetas aumentando la tasa de maduración de megacariocitos.

Los compuestos también serán útiles para el tratamiento de estados oftalmológicos tales como rechazo de injerto de córnea, neovascularización ocular, neovascularización retiniana incluyendo neovascularización tras lesión o infección, retinopatía diabética, fibroplasia retrolental y glaucoma neovascular; isquemia retiniana; hemorragia vítrea; enfermedades ulcerosas tales como úlcera gástrica; estados patológicos, pero no malignos, tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular ósea; y trastornos del sistema reproductor femenino tal como endometriosis. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de edema y estados de hiperpermeabilidad vascular.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de estados en los que se produce angiogénesis, edema o deposición estromal no deseadas en infecciones virales tales como herpes simple, herpes Zoster, SIDA, sarcoma de Kaposi, infecciones por protozoos y toxoplasmosis, tras traumatismo, radiación, accidente cerebrovascular, endometriosis, síndrome de hiperestimulación ovárica, lupus sistémico, sarcoidosis, sinovitis, enfermedad de Crohn, anemia drepanocítica, enfermedad de Lyme, penfigoide, enfermedad de Paget, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osier-Weber-Rendu, inflamación crónica, enfermedad pulmonar oclusiva crónica, asma y enfermedad reumática o reumatoide inflamatoria. Los compuestos también son útiles en la reducción de grasa subcutánea y para el tratamiento de la obesidad. Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de estados oculares tales como edema ocular y macular, enfermedad neovascular ocular, escleritis, queratotomía radial, uveítis, vitritis, miopía, foveas ópticas, desprendimiento de retina crónico, complicaciones tras tratamiento con láser, glaucoma, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt y enfermedad de Eales además de retinopatía y degeneración macular.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de estados cardiovasculares tales como aterosclerosis, reestenosis, arteriosclerosis, oclusión vascular y enfermedad obstructiva de la carótida.

Basándose en la capacidad para modular cinasas que tienen impacto sobre la angiogénesis, los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y la terapia de enfermedades proliferativas. Particularmente, estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de una enfermedad reumática o reumatoide inflamatoria, especialmente de manifestaciones en el aparato locomotor, tales como diversas enfermedades reumatoides inflamatorias, especialmente poliartritis crónica incluyendo artritis reumatoide, artritis juvenil o artropatía psoriásica; síndrome para neoplásico o enfermedades inflamatorias inducidas por tumor, efusiones turbias, colagenosis, tal como lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, esclerodermia sistémica o colagenosis mixta; artritis posinfecciosa (en la que no puede encontrarse ningún organismo patógeno vivo en o dentro de la parte afectada del organismo), espondiloartritis seronegativa, tal como espondilitis anquilosante; vasculitis, sarcoidosis o artrosis; o además cualquier combinación de las mismas.

Los compuestos de la invención también pueden usarse como agentes activos contra tumores sólidos incluyendo, sin limitación, un tumor de mama, un tumor de pulmón, un tumor de colon, un tumor pancreático, un tumor cerebral, un tumor ovárico, un tumor de vesícula biliar, un tumor esofágico, un tumor de cuello uterino, un tumor de estómago, un tumor de próstata, un tumor de tiroides o una combinación de los mismos; ascitis maligna; cánceres hematopoyéticos y trastornos hiperproliferativos tales como hiperplasia del tiroides (especialmente enfermedad de Grave); y quistes (tales como hipervascularidad de estroma ovárico, característica de síndrome de ovarios poliquísticos (síndrome de Stein-Leventhal)) dado que tales enfermedades requieren una proliferación de células de vasos sanguíneos para su crecimiento y/o metástasis.

Los compuestos de la invención también pueden usarse como agentes activos contra quemaduras, enfermedad pulmonar crónica, accidente cerebrovascular, pólipos, anafilaxia, inflamación crónica y alérgica, síndrome de hiperestimulación ovárica, edema cerebral asociado con tumor cerebral, edema pulmonar o cerebral inducido por alta altitud, traumatismo o hipoxia, edema ocular y macular, ascitis y otras enfermedades en las que la hiperpermeabilidad vascular, efusiones, exudados, extravasación de proteínas o edema es una manifestación de la enfermedad. Los compuestos también serán útiles en el tratamiento de trastornos en los que la extravasación de proteínas conduce a la deposición de fibrina y matriz extracelular, fomentando la proliferación del estroma (por ejemplo fibrosis, cirrosis y síndrome de túnel carpiano).

Además de ser útiles para tratamiento de seres humanos, estos compuestos son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Por ejemplo, pueden tratarse animales incluyendo caballos, perros y gatos con compuestos proporcionados por la invención.

#### Formulaciones

También se abarca dentro de esta invención una clase de composiciones farmacéuticas, también denominadas medicamentos, que comprende los compuestos activos de las fórmulas I - III en asociación con uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables no tóxicos (denominados colectivamente en el presente documento materiales "portadores") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse según métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicamentosos para su administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un sujeto mediante cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica, adaptada para tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, por vía mucosa, por vía tópica, por vía rectal, por vía pulmonar tal como mediante pulverización de inhalación, o por vía parenteral incluyendo por vía intravascular, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intraesternal y mediante técnicas de infusión, en formulaciones de unidad de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma, por ejemplo, de un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Ejemplos de tales unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, y normalmente de desde aproximadamente 1 hasta 500 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero, una vez más, puede determinarse usando prácticas y métodos de rutina.

La cantidad de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para el tratamiento de estado patológico con los compuestos y/o las composiciones de esta invención dependen de una variedad de factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo y el estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de manera rutinaria usando métodos convencionales. Una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 500 mg/kg, ventajosamente de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg, y más ventajosamente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal puede ser apropiada. La dosis diaria puede administrarse en de una a cuatro dosis al día.

Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes o "excipientes" apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran en una base por dosis, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y de calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alcohol vinílico), para formar la formulación final. Por ejemplo, el/los compuesto(s) activo(s) y excipiente(s) puede(n) prepararse en comprimidos o encapsularse mediante métodos conocidos y aceptados para su administración conveniente. Los ejemplos de formulaciones adecuadas incluyen, sin limitación, pastillas,

comprimidos, cápsulas de gel de cubierta blanda y dura, trociscos, formas que se disuelven por vía oral y formulaciones de liberación retrasada o controlada de las mismas. Particularmente, formulaciones de cápsula o comprimido pueden contener uno o más agentes de liberación controlada, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, como dispersión con el/los compuesto(s) activo(s).

5 En el caso de melanoma y otros estados cutáneos, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de compuestos de esta invención a la zona afectada de dos a cuatro veces al día.

10 Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para su penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas, pastas, suspensiones y similares) y gotas adecuadas para su administración al ojo, oído o nariz. Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrados de una a cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para la administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender hasta el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p, y más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.

15 Cuando se formulan en una pomada, los principios activos pueden emplearse con una base de pomada o bien parafínica o bien miscible en agua. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30% p/p de un alcohol polihidroxilado tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir de manera deseable un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen DMSO y análogos relacionados.

20 Los compuestos de esta invención también pueden administrarse mediante dispositivo transdérmico. Preferiblemente la administración transdérmica se logrará usando un parche o bien de tipo reservorio y membrana porosa o bien de una variedad de matrices sólidas. En cualquier caso, el agente activo se suministra de manera continua desde el reservorio o las microcápsulas a través de una membrana al adhesivo permeable para agente activo, que está en contacto con la piel o mucosa del receptor. Si el agente activo se absorbe a través de la piel, se administra un flujo controlado y predeterminado del agente activo al receptor. En el caso de microcápsulas, el agente de encapsulamiento también puede funcionar como membrana.

25 La fase aceitosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida a partir de componentes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituye(n) la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituye la denominada base de pomada emulsionante, que forma la fase dispersada aceitosa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen, por ejemplo, Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

30 La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad de los compuestos activos en la mayoría de los aceites que es probable que se usen en formulaciones de emulsión farmacéuticas es muy baja. Por tanto, la crema debe ser preferiblemente un producto no graso, que no mancha y que puede lavarse con consistencia adecuada para evitar fugas de tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres alquílicos mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

35 Las formulaciones adecuadas para su administración tópica al ojo también incluyen colirios en los que los principios activos se disuelven o suspenden en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para los principios activos. Los principios activos están preferiblemente presentes en tales formulaciones en una concentración del 0,5 al 20%, ventajosamente del 0,5 al 10% y particularmente de aproximadamente el 1,5% p/p.

40 Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de suspensiones o disoluciones para inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas disoluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de gránulos o polvos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes de suspensión o agentes dispersantes o humectantes adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y

ampliamente en la técnica farmacéutica. El principio activo también puede administrarse mediante inyección como composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización con codisolvente (es decir propilenglicol) o solubilización micelar (es decir Tween 80).

5 La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un disolvente o diluyente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de productos inyectables.

10 Para la administración pulmonar, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de un aerosol o con un inhalador incluyendo aerosol en polvo seco.

Pueden prepararse supositorios para administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y por tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Pueden prepararse adicionalmente comprimidos y pastillas con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

## 20 **Combinaciones**

Aunque los compuestos de la invención pueden dosificarse o administrarse como agente farmacéutico activo único, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención o junto con otros agentes. Cuando se administran como combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran simultánea o secuencialmente en diferentes momentos, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una única composición.

30 Se pretende que la frase "coterapia" (o "terapia de combinación"), al definir el uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, abarque la administración de cada agente de una manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación farmacológica, y también se pretende que abarque la coadministración de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una razón fija de estos agentes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada agente.

Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede realizarse junto con terapias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento del cáncer, tales como con radioterapia o con agentes neoplásicos o citotóxicos.

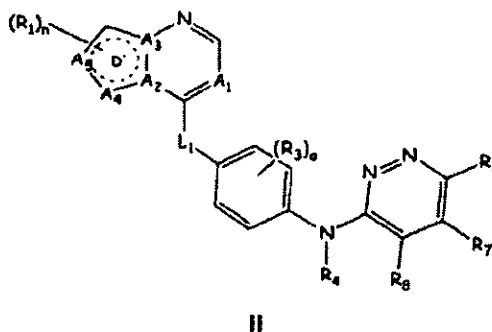
35 Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. También pueden administrarse compuestos de fórmulas I-III secuencialmente con agentes anticancerígenos o citotóxicos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no está limitada en cuanto a la secuencia de administración; los compuestos de la invención pueden administrarse antes de, de manera simultánea con o tras la administración del agente anticancerígeno o citotóxico conocido.

40 Hay grandes números de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que se seleccionarán para el tratamiento de neoplasia mediante quimioterapia farmacológica de combinación. Tales agentes antineoplásicos se dividen en varias categorías principales, concretamente, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes diversos.

45 Alternativamente, los compuestos de la invención también pueden usarse en coterapias con otros agentes antineoplásicos, tales como otros inhibidores de cinasas incluyendo agentes angiogénicos tales como inhibidores de VEGFR, inhibidores de p38 e inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de metaloproteasas de la matriz (MMP), inhibidores de COX-2 incluyendo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib y etoricoxib, AINE, miméticos de SOD o inhibidores de  $\alpha_v\beta_3$ .

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula II:



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5

A<sup>1</sup> es N o CR<sup>2</sup>;

D' es un anillo de heteroarilo condensado en el que uno de A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup>, independientemente, es N y el otro de A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> es C, y cada uno de A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup>, independientemente, es N o CR<sup>1</sup>, siempre que ambos de A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> no sean N;

L<sup>1</sup> es -O-, -NR<sup>4</sup>-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>- o -CR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>-;

10

cada R<sup>1</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub>, -SR<sup>9</sup>, -OR<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -C(O)C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>(COOR<sup>9</sup>), -OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> o un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

15

20

R<sup>2</sup> es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> o -C(O)R<sup>9</sup>;

25

cada R<sup>3</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> o -C(O)R<sup>9</sup>;

cada R<sup>4</sup>, independientemente, es H, halo, OH, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN o alquilo C<sub>1-6</sub>;

30

R<sup>5</sup> es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> o -C(O)R<sup>9</sup>;

cada uno de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente, es R<sup>9</sup>;

35

alternativamente, o bien R<sup>6</sup> o bien R<sup>8</sup>, independientemente, tomados junto con R<sup>7</sup> y los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de átomos de carbono completamente saturado o parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-4 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

40

cada R<sup>9</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub>, SR<sup>10</sup>, OR<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, COOR<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>(COOR<sup>10</sup>), S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup> o un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose

dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>10</sup>, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo;

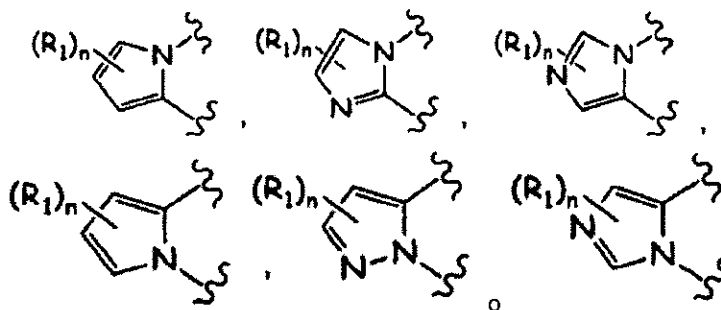
R<sup>10</sup> es H, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> o un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo;

n es 0, 1 ó 2; y

o es 0, 1 ó 2,

siempre que el compuesto no sea 4-fenil-N-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-oxi)fenil)ftalazin-1-amina.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo condensado D' es



en los que R<sup>1</sup> y n son tal como se definieron en la reivindicación 1; y

L<sup>1</sup> es -O-, -S- o -NR<sup>4</sup>-.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R<sup>6</sup> es un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>10</sup>, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo; y

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de átomos de carbono completamente saturado o parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-4 sustituyentes de R<sup>9</sup>.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

A<sup>1</sup> es N o CR<sup>2</sup>;

L<sup>1</sup> es -O-, -S- o -NR<sup>4</sup>-; y

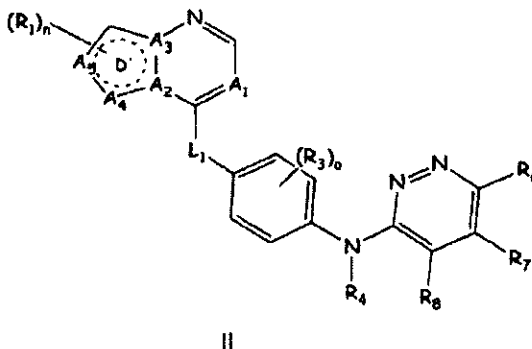
R<sup>6</sup> es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, piazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tienopirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo,

5

imidazopiridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de  $R^{10}$ , halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , OH, oxo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquilamino  $C_{1-10}$ , dialquilamino  $C_{1-10}$ , bencilo o fenilo; y

$R^7$  y  $R^8$ , tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de fenilo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-4 sustituyentes de  $R^9$ .

5. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene fórmula II:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

cuando A<sup>1</sup> es N, entonces D' es un anillo de heteroarilo condensado en el que A<sup>2</sup> es C, A<sup>3</sup> es N y cada uno de A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup>, independientemente, es CR<sup>1</sup>; o

15

cuando A<sup>1</sup> es CR<sup>2</sup>, entonces D' es un anillo de heteroarilo condensado en el que A<sup>2</sup> es N, A<sup>3</sup> es C, A<sup>4</sup> es N y A<sup>5</sup> es CR<sup>1</sup>;

L<sup>1</sup> es -O-, -S- o -NR<sup>4</sup>-;

20

cada R<sup>1</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , acetilo, alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$ , alquinilo  $C_{2-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , cicloalquenilo  $C_{4-10}$ , alquilamino  $C_{1-10}$ , dialquilamino  $C_{1-10}$ , alcoxilo  $C_{1-10}$ , tioalcoxilo  $C_{1-10}$ , -SR<sup>9</sup>, -OR<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -C(O)C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>(COOR<sup>9</sup>), -OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> o un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$ , alquinilo  $C_{2-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , cicloalquenilo  $C_{4-10}$ , alquilamino  $C_{1-10}$ , dialquilamino  $C_{1-10}$ , alcoxilo  $C_{1-10}$ , tioalcoxilo  $C_{1-10}$  y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

25

30

R<sup>2</sup> es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , dialquilamino  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , tioalcoxilo  $C_{1-6}$  o -C(O)R<sup>9</sup>;

cada R<sup>3</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$ , alquinilo  $C_{2-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , cicloalquenilo  $C_{4-10}$ , alquilamino  $C_{1-10}$ , dialquilamino  $C_{1-10}$ , alcoxilo  $C_{1-10}$ , tioalcoxilo  $C_{1-10}$  o -C(O)R<sup>9</sup>; R<sup>4</sup> es H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

35

R<sup>6</sup> es un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$ , alquinilo  $C_{2-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , cicloalquenilo  $C_{4-10}$ , alquilamino  $C_{1-10}$ , dialquilamino  $C_{1-10}$ , alcoxilo  $C_{1-10}$ , tioalcoxilo  $C_{1-10}$  y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>10</sup>, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , OH, oxo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquilamino  $C_{1-10}$ , dialquilamino  $C_{1-10}$ , bencilo o fenilo;

40

cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente, es R<sup>9</sup>;

alternativamente, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente, tomados junto con los átomos de carbono a los que están

unidos, forman un anillo de átomos de carbono completamente saturado o parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-4 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

5 cada R<sup>9</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub>, SR<sup>10</sup>, OR<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, COOR<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>(COOR<sup>10</sup>), S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup> o un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>10</sup>, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo;

10 R<sup>10</sup> es H, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> o un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo;

15 n es 0, 1, 2 ó 3; y

o es 0, 1 ó 2.

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que

30 A<sup>1</sup> es N y D' es un anillo de heteroarilo condensado en el que A<sup>2</sup> es C, A<sup>3</sup> es N y cada uno de A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup>, independientemente, es CR<sup>1</sup>;

35 R<sup>6</sup> es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, piazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tienopirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolínilo, isoxazolínilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidínilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>10</sup>, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo; y

40 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de átomos de carbono completamente saturado o parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-4 sustituyentes de R<sup>9</sup>.

7. Compuesto según la reivindicación 5, en el que

45 A<sup>1</sup> es CR<sup>2</sup> y D' es un anillo de heteroarilo condensado en el que A<sup>2</sup> es N, A<sup>3</sup> es C, A<sup>4</sup> es N y A<sup>5</sup> es CR<sup>1</sup>;

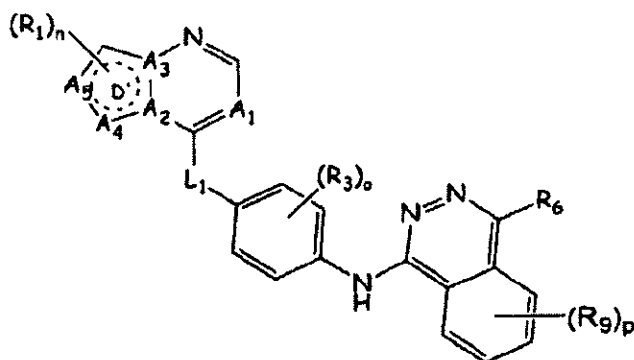
50 R<sup>6</sup> es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, piazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tienopirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolínilo, isoxazolínilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidínilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>10</sup>, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,



alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo; y

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de átomos de carbono completamente saturado o parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-4 sustituyentes de R<sup>9</sup>.

8. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene fórmula III:



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A<sup>1</sup> es N o CR<sup>2</sup>;

D' es un anillo de heteroarilo condensado en el que uno de A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup>, independientemente, es N y el otro de A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> es C, y cada uno de A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup>, independientemente, es N o CR<sup>1</sup>, siempre que ambos de A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup>, independientemente, no sean N;

L<sup>1</sup> es -O-, -NR<sup>4</sup>-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>- o -CR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>-;

cada R<sup>1</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub>, -SR<sup>9</sup>, -OR<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -C(O)C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>(COOR<sup>9</sup>), -OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> o un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

R<sup>2</sup> es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub> o -C(O)R<sup>9</sup>; cada R<sup>3</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> o -C(O)R<sup>9</sup>;

R<sup>4</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>6</sup> es un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>10</sup>, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo;

cada R<sup>9</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub>, SR<sup>10</sup>, OR<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, COOR<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>,

- 5 NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>(COOR<sup>10</sup>), S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup> o un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>10</sup>, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo;
- 10 R<sup>10</sup> es H, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> o un sistema de anillos, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo;
- 15 n es 0, 1, 2 ó 3;  
o es 0, 1 ó 2; y  
p es 0, 1 ó 2.
- 20 9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que A<sup>1</sup> es N y D' es un anillo de heteroarilo condensado en el que A<sup>2</sup> es C, A<sup>3</sup> es N y cada uno de A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup>, independientemente, es CR<sup>1</sup>; y
- 25 R<sup>6</sup> es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, piazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tienopirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxazinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>10</sup>, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo.
- 30 10. Compuesto según la reivindicación 8, en el que A<sup>1</sup> es CR<sup>2</sup> y D' es un anillo de heteroarilo condensado en el que A<sup>2</sup> es N, A<sup>3</sup> es C, A<sup>4</sup> es N y A<sup>5</sup> es CR<sup>1</sup>; y
- 35 R<sup>6</sup> es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, piazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tienopirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxazinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R<sup>10</sup>, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, bencilo o fenilo.
- 40 11. Compuesto según la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de
- 45 4-(5-cloro-2-piridinil)-N-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)fenil)-1-ftalazinamina;
- 4-(5-metil-2-piridinil)-N-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)fenil)-1-ftalazinamina;
- 4-(4-clorofenil)-N-(4-((2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina;
- 50 N-(4-((2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina;

N-(4-((2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tio)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina;

4-(4-clorofenil)-N-(4-(pirrolo[1,2-b]piridazin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina;

4-(4-clorofenil)-N-(4-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina;

4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina;

5 4-(4-clorofenil)-N-(4-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina;

4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina;

4-(4-clorofenil)-N-(4-((2-(2-propen-1-iloxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)sulfanil)fenil)-1-ftalazinamina;

N-(4-((2-((2-(metiloxi)etil)oxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tio)fenil)-4-fenil)-1-ftalazinamina;

N-(4-((2-((2-(metiloxi)etil)oxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tio)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina;

10 4-(4-clorofenil)-N-(4-((2-((2-(metiloxi)etil)oxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina;

7-((4-((4-(4-clorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)tio)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ol;

N-(4-((5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)tio)fenil)-4-fenil)-1-ftalazinamina;

y

4-(4-clorofenil)-N-(4-((5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina.

15 12. Composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad de dosificación eficaz del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11.

13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en el tratamiento de cáncer.

14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en el tratamiento de un tumor seleccionado de un tumor de mama, un tumor de pulmón, un tumor de colon, un tumor pancreático, un tumor cerebral, un tumor ovárico, un tumor de vesícula biliar, un tumor esofágico, un tumor de cuello uterino, un tumor de estómago, un tumor de próstata, un tumor tiroideo o una combinación de los mismos.

15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en el tratamiento de un trastorno canceroso seleccionado de (a) un tumor sólido o de origen hematológico seleccionado de cáncer de la vejiga, mama, colon, riñón, hígado, cáncer de pulmón de células pequeñas de pulmón, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, (b) un tumor hematopoyético de linaje linfoide seleccionado de leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett, (c) un tumor hematopoyético de linaje mielóide seleccionado de leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica (d) un tumor de origen mesenquimatoso seleccionado de fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, (e) un tumor del sistema nervioso central y periférico seleccionado de astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannoma, y (f) un melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular tiroideo o sarcoma de Kaposi.

16. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno canceroso seleccionado de (a) un tumor sólido o de origen hematológico seleccionado de cáncer de la vejiga, mama, colon, riñón, hígado, cáncer de pulmón de células pequeñas de pulmón, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, (b) un tumor hematopoyético de linaje linfoide seleccionado de leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett, (c) un tumor hematopoyético de linaje mielóide seleccionado de leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica (d) un tumor de origen mesenquimatoso seleccionado de fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, (e) un tumor del sistema nervioso central y periférico seleccionado de astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannoma, y (f) un melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular tiroideo o sarcoma de Kaposi.