

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 467 017**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2007 E 07764751 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 2032572**

54 Título: **Aminopirazolopiridinas sustituidas y sus sales, sus preparaciones y composiciones farmacéuticas que las comprenden**

30 Prioridad:

13.06.2006 EP 06090108

22.02.2007 EP 07090024

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

11.06.2014

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**HARTUNG, INGO;
INCE, STUART;
KETTSCHAU, GEORG;
THIERAUCH, KARL-HEINZ;
BRIEM, HANS;
SCHWEDE, WOLFGANG y
TER LAAK, ANTONIUS M.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 467 017 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

Aminopirazolopiridinas sustituidas y sus sales, sus preparaciones y composiciones farmacéuticas que las comprenden

5 La presente invención se refiere a compuestos aminopirazolopiridínicos sustituidos de fórmula general (I) y a sus sales, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos aminopirazolopiridínicos sustituidos, a métodos para preparar dichas aminopirazolopiridinas sustituidas, así como a sus usos.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

10 El crecimiento vascular desregulado desempeña un papel crítico en una variedad de enfermedades inflamatorias, en particular psoriasis, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis de contacto, asma, esclerosis múltiple, restenosis, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria del intestino. El crecimiento vascular aberrante también está implicado en enfermedades oculares neovasculares, tales como degeneración macular relacionada con la edad y retinopatía diabética. Adicionalmente, el crecimiento vascular sostenido se acepta como un signo característico del desarrollo de cáncer (Hanahan, D.; Weinberg, R. A. *Cell* 2000, 100, 57). Aunque los tumores crecen inicialmente como una masa avascular o apropiándose de vasos del hospedante existentes, el crecimiento más allá de un tamaño de unos pocos mm³ depende de la inducción del neocrecimiento de vasos a fin de proporcionar suficientemente al tumor con oxígeno y nutrientes. La inducción de la angiogénesis es un prerrequisito que el tumor supera a cierto tamaño (el denominado cambio angiogénico). Una red de interacción de señalizaciones compleja entre las células del cáncer y el microentorno del tumor dispara la inducción del crecimiento de vasos a partir de la vasculatura existente. La dependencia de los tumores con la neovascularización ha conducido a un nuevo paradigma de tratamiento en la

15 20 terapia contra el cáncer (Ferrara et al. *Nature* 2005, 438, 967; Carmeliet *Nature* 2005, 438, 932). El bloqueo de la neovascularización del tumor por pequeñas moléculas o mediante la inhibición, mediada por anticuerpos, de las rutas de transducción de señales relevantes retiene una gran promesa para extender opciones de terapia actualmente disponibles.

25 El desarrollo del sistema cardiovascular implica dos etapas básicas. En la etapa de vasculogénesis inicial, que sólo se produce durante el desarrollo embrionario, los angioblastos se diferencian en células endoteliales, las cuales forman subsiguientemente una red de vasos primitiva. La etapa subsiguiente, denominada angiogénesis, implica la remodelación de la vasculatura inicial y el crecimiento rápido de nuevos vasos (Risau, W. *Nature* 1997, 386, 671; Jain, R. K. *Nat. Med.* 2003, 9, 685). Fisiológicamente, la angiogénesis se produce en la curación de heridas, crecimiento muscular, el ciclo femenino y en los estados mórbidos mencionados anteriormente.

30 Se ha encontrado que las tirosina cinasas receptoras de la familia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y las tirosina cinasas receptoras Tie (tirosina cinasa con dominio de homología con la inmunoglobulina y con el factor de crecimiento epidérmico) son esenciales tanto para la angiogénesis del desarrollo como la angiogénesis asociada a enfermedades (Ferrara et al. *Nat. Med.* 2003, 9, 669; Dumont et al. *Genes Dev.* 1994, 8, 1897; Sato et al. *Nature* 1995, 376, 70).

35 En adultos, la tirosina cinasa receptora Tie2 se expresa selectivamente en células endoteliales (CE) de la vasculatura adulta (Schlaeger et al. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 3058). El análisis inmunohistoquímico demostró la expresión de Tie2 en tejidos de rata adulta que sufren angiogénesis. Durante la foliculogénesis ovárica, Tie2 es expresada en neovasos del cuerpo lúteo en desarrollo. Se han identificado cuatro ligandos endógenos – angiopoyetinas 1 a 4 – para el receptor Tie2 transmembránico de tipo 1 (también denominado Tek), mientras que hasta ahora no se han identificado ligandos para el receptor Tie1. La unión del dominio de Tie2 extracelular a los dominios similares a fibrinógeno C-terminales de las diversas angiopoyetinas conduce a efectos celulares significativamente diferentes. Además, se ha postulado que las heterodimerizaciones entre los receptores Tie1 y Tie2 influyen la unión a ligandos.

45 La unión de Ang1 a Tie1 expresada en CE induce fosforilación cruzada del receptor y activación de cinasa, disparando así diversas rutas de señalización intracelulares. La cola C-terminal intracelular de la proteína Tie2 desempeña un papel crucial en la señalización de Tie2 (Shewchuk et al. *Structure* 2000, 8, 1105). Con la unión al ligando, se induce un cambio conformacional que elimina la cola de C fuera de su conformación inhibitoria, permitiendo así la activación de cinasa mediante fosforilación cruzada de diversos restos de Tyr en la cola de C, que funciona subsiguientemente como sitios de acoplamiento para mediadores aguas abajo que poseen el sitio de unión a fosfotirosina (PTB). Los efectos celulares iniciados por la activación de Tie2 por Ang1 incluyen la inhibición de la apoptosis de CE, la estimulación de la migración de CE y la reorganización de vasos sanguíneos, la supresión de la expresión de genes inflamatorios y la supresión de la permeabilidad vascular (Brindle et al. *Circ. Res.* 2006, 98, 1014). Contrariamente a la señalización de VEGF-VEGFR en CE, la activación de Tie2 por Ang1 no estimula la proliferación de CE en la mayoría de los experimentos de ensayo publicados.

55 Se demostró que el efecto antiapoptótico de la señalización de Tie2 está mediada principalmente por el eje de señalización de P13K-Akt, que es activado por la unión de la subunidad p85 reguladora de P13K a Y1102 en la cola de C de Tie2 (DeBusk et al. *Exp. Cell. Res.* 2004, 298, 167; Papapetropoulos et al. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 9102; Kim et al. *Circ. Res.* 2000, 86, 24). Por el contrario, la respuesta quimiotáctica aguas abajo del receptor Tie2

5 activado requiere la diafonía entre P13K y la proteína adaptadora Dok-R. La localización membránica de Dok-R vía unión de su dominio de homología a plekstrina (PH) a P13K y la unión simultánea a Y1108 en la cola de C de Tie2 vía su dominio PTB conduce a la fosforilación de Dok-R y la señalización aguas abajo vía Nck y Pak-1 (Jones et al. Mol. Cell Biol. 2003, 23, 2658; Master et al. EMBO J. 2001, 20, 5919). También se cree que el reclutamiento mediado por P13K de la proteína adaptadora ShcA a Y1102 de la cola de C de Tie2 induce el crecimiento celular rápido y efectos de movilidad que implican la activación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), cinasa de adhesión focal (FAK) y las GTPasas RhoA y Rac1. Otros mediadores aguas abajo de la señalización de Tie2 incluyen la proteína adaptadora Grb2, que media la estimulación de Erk1/2, y la SHP-2 fosfatasa.

10 En conclusión, se cree que la activación basal de la ruta de Tie2 por Ang1 mantiene la quiescencia e integridad del endotelio de la vasculatura adulta proporcionando una señal de supervivencia celular para las CE y manteniendo la integridad del forro de vasos sanguíneos de CE (Peters et al. Recent Prog. Horm. Res. 2004, 59, 51).

15 En contraste con Ang1, Ang2 no es capaz de activar Tie2 en CE salvo que Ang2 esté presente en concentración elevada o durante períodos prolongados. Sin embargo, Ang2 funciona como un agonista de Tie2 en células no endoteliales transfectadas con Tie2. La base estructural para esta dependencia de contexto de la interacción Ang2-Tie2 no se comprende hasta la fecha.

20 En células endoteliales, sin embargo, Ang2 funciona como antagonista de Tie2 y de este modo bloquea la actividad agonista de Ang1 (Maisonpierre et al. Science 1997, 277, 55). La unión de Ang2 a Tie2 evita la activación de Tie2 mediada por Ang1, lo que conduce a la desestabilización de los vasos y da como resultado la regresión de los vasos en ausencia de estímulos proangiogénicos tales como VEGF. Mientras que Ang1 está expresada ampliamente por células periendoeliales en vasculatura quiescente tal como pericitos o células del músculo liso, la expresión de Ang2 se produce en áreas de angiogénesis continuada. Ang2 se puede almacenar en cuerpos de Weibel-Palade en el citoplasma de CE, permitiendo una respuesta vascular rápida con la estimulación.

25 Ang1 y Ang2 son expresados en el cuerpo lúteo, localizándose Ang2 en el borde conductor de los vasos proliferantes, y localizándose Ang1 difusamente detrás del borde conductor. La expresión de Ang2 es iniciada *entre otros* por hipoxia (Pichiule et al. J. Biol. Chem. 2004, 279, 12171). Ang2 está aumentada en la vasculatura tumoral, y representa uno de los marcadores tumorales más tempranos. En el tejido tumoral hipóxico, la expresión de Ang2 induce permeabilidad de los vasos y – en presencia de, por ejemplo, VEGF proangiogénico – activa la angiogénesis. Tras la proliferación de CE mediada por VEGF y el crecimiento rápido de vasos, la maduración de los nuevos vasos formados necesita nuevamente la activación de Tie2 por Ang1. Por lo tanto, un balanceo sutil de la actividad de Tie2 desempeña un papel bisagra en las etapas temprana así como tardía de la neovascularización. Estas observaciones hacen a la RTK Tie2 una diana atractiva para la terapia antiangiogénica en enfermedades provocadas por o asociadas con crecimiento vascular desregulado. Sin embargo, todavía falta demostrar si la selección como diana de la ruta de Tie2 sola será suficiente para lograr el bloqueo eficaz de la neovascularización. En ciertas enfermedades o subtipos de enfermedades puede ser necesario o más eficaz bloquear simultáneamente varias rutas de señalización relevantes para la angiogénesis.

35 Se han discutido diversas teorías para explicar los efectos diferenciales de Ang1 y Ang2 sobre los sucesos de señalización aguas abajo de Tie2. La unión de Ang1 y Ang2 de una manera estructuralmente diferente al ectodominio de Tie2 podría inducir cambios conformacionales específicos de ligandos del dominio de cinasa intracelular que explican efectos celulares diferentes. Sin embargo, estudios mutacionales señalan hacia sitios de unión similares de Ang1 y Ang2. Por el contrario, diversas publicaciones se han centrado sobre diferentes estados de oligomerización de Ang1 frente a Ang2 como base para diferentes estados de multimerización de receptores con la unión a ligandos. Sólo Ang1 presente en su tetrámero o estructura de orden superior inicia la activación de Tie2 en CE, mientras que se informó que Ang2 existe como homodímero en su estado nativo (Kim et al. J. Biol. Chem. 2005, 280, 20126; Davis et al. Nat. Struc. Biol. 2003, 10, 38; Barton et al. Structure 2005, 13, 825). Finalmente, las interacciones específicas de Ang1 o Ang2 con correceptores específicos de células adicionales podrían ser las responsables de los diferentes efectos celulares de la unión de Ang1 frente a Ang2 a Tie2. Se ha dado a conocer que la interacción de Ang1 con integrina $\alpha 5\beta 1$ es esencial para ciertos efectos celulares (Carlson et al. J. Biol. Chem. 2001, 276, 26516; Dallabrida et al. Circ. Res. 2005, 96, e8). La integrina $\alpha 5\beta 1$ se asocia constitutivamente con Tie2 e incrementa la afinidad de unión al receptor para Ang1, dando como resultado el inicio de la señalización aguas abajo a menores concentraciones del efector de Ang1 en situaciones en las que la integrina $\alpha 5\beta 1$ está presente. Sin embargo, la estructura cristalina recientemente resuelta del complejo Tie2-Ang2 sugiere que ni el estado de oligomerización ni un modo de unión diferente provocan los efectos celulares opuestos (Barton et al. Nat. Struc. Mol. Biol. 2006, publicación en línea adelantada).

50 La señalización de Ang1-Tie2 desempeña también un papel en el desarrollo del sistema linfático y en el mantenimiento y crecimiento rápido linfático (Tammela et al. Blood 2005, 105, 4642). Una diafonía íntima entre la señalización de Tie2 y VEGFR-3 en linfangiogénesis parece igualar a la diafonía de Tie2-KDR en la angiogénesis de vasos sanguíneos.

55 Una multitud de estudios ha subrayado la importancia funcional de la señalización de Tie2 en el desarrollo y mantenimiento de la vasculatura. La destrucción de la función de Tie2 en ratones transgénicos Tie2^{-/-} conduce a letalidad embrionaria temprana entre los días 9,5 y 12,5 como consecuencia de anomalías vasculares. Los

embriones Tie2^{-/-} no desarrollan la jerarquía de vasos normal, sugiriendo un fallo de la ramificación y diferenciación vasculares. El corazón y los vasos en embriones Tie2^{-/-} muestran una menor protección de las CE y una menor interacción entre CE y la matriz de células del músculo liso/pericitos subyacente. Los ratones que carecen de expresión de Ang1 funcional, y los ratones que sobreexpresan Ang2, presentan un fenotipo reminiscente del fenotipo de ratones Tie2^{-/-} (Suri et al. Cell 1996, 87, 1171). Los ratones Ang2^{-/-} tienen profundos defectos en el crecimiento y formación de patrón de la vasculatura linfática, y no remodelan ni retroceden la vasculatura hialoide del cristalino neonatal (Gale et al. Dev. Cell 2002, 3, 411). Ang1 rescató los defectos linfáticos, pero no los defectos de remodelación vascular. Por lo tanto, Ang2 puede funcionar como un antagonista de Tie2 en la vasculatura sanguínea, pero como un agonista de Tie2 en el desarrollo de la vasculatura linfática, sugiriendo papeles redundantes de Ang1 y Ang2 en el desarrollo linfático.

La activación aberrante de la ruta de Tie2 está implicada en diversos marcos patológicos. La activación de mutaciones de Tie2 que conducen a un aumento de la actividad de cinasa Tie2 dependiente de ligandos e independiente de ligandos provoca malformaciones venosas heredadas (Vikkula et al. Cell 1996, 87, 1181). Se han dado a conocer niveles incrementados de ARNm y de proteína de Ang1, así como una activación de Tie2 incrementada, en pacientes con hipertensión pulmonar (PH). La tensión arterial pulmonar incrementada en pacientes con PH resulta de un aumento de la cobertura de las arteriolas pulmonares con células del músculo liso (Sullivan et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003, 100, 12331). En enfermedades inflamatorias crónicas, como en psoriasis, Tie2 y los ligandos Ang1 y Ang2 están enormemente aumentados en lesiones, mientras que se produce una disminución significativa en la expresión de Tie2 y ligandos bajo tratamiento antipsoriásico (Kuroda et al. J. Invest. Dermatol 2001, 116, 713). Recientemente se ha demostrado la asociación directa de la patogénesis de la enfermedad con la expresión de Tie2 en ratones transgénicos que sobreexpresan Tie2 (Voskas et al. Am. J. Pathol. 2005, 166, 843). En estos ratones, la sobreexpresión de Tie2 provoca un fenotipo similar a psoriasis (tal como engrosamiento epidérmico, crestas interpapilares e infiltración linfocítica). Estas anomalías de la piel se resuelven completamente con la supresión de la expresión transgénica, ilustrando de ese modo una dependencia completa de la señalización de Tie2 para el mantenimiento y progresión de la enfermedad.

Se investigó la expresión de Tie2 en muestras de cáncer de mama humano, y la expresión de Tie2 se encontró en el endotelio vascular tanto en el tejido de mama normal como en el tejido tumoral. La proporción de microvasos positivos a Tie2 se incrementó en tumores, en comparación con el tejido de mama normal (Peters et al. Br. J. Canc. 1998, 77, 51). Sin embargo, se observó heterogeneidad significativa en la expresión de Tie2 endotelial en muestra clínica procedente de una variedad de cánceres humanos (Fathers et al. Am. J. Path. 2005, 167, 1753). Por el contrario, se encontró que Tie2 y las angiopoyetinas están muy expresadas en el citoplasma de células de adenocarcinoma colorrectal humano, indicando la presencia potencial de un bucle de crecimiento autocrino/paracrino en ciertos cánceres (Nakayama et al. World J. Gastroenterol. 2005, 11, 964). Se postuló un bucle de Ang1-Ang2-Tie2 autocrino/paracrino similar para ciertas estirpes celulares de cáncer gástrico humano (Wang et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 2005, 337, 386).

La importancia del eje de señalización de Ang1-Tie2 se puso a prueba con diversas técnicas bioquímicas. La inhibición de la expresión de Ang1 mediante un enfoque de ARN antisentido dio como resultado la disminución del crecimiento del tumor de xenoinjerto (Shim et al. Int. J. Canc. 2001, 94, 6; Shim et al. Exp. Cell Research 2002, 279, 299). Sin embargo, otros estudios dan a conocer que la sobreexpresión experimental de Ang1 en modelos de tumores conduce a una disminución del crecimiento del tumor (Hayes et al. Br. J. Canc. 2000, 83, 1154; Hawighorst et al. Am. J. Pathol. 2002, 160, 1381; Stoeltzing et al. Cancer Res. 2003, 63, 3370). Estos últimos resultados se pueden racionalizar mediante la capacidad de los ligandos para estabilizar la protección endotelial de vasos haciendo a los vasos menos sensibles a estímulos angiogénicos. La interferencia con la dinámica de la señalización de Ang1-Tie2, bien mediante sobreestimulación o bien mediante privación de estímulo, conduce aparentemente a fenotipos similares.

Se ensayó la importancia farmacológica de la inhibición de la señalización de Tie2 aplicando diversos enfoques de moléculas no pequeñas. Se demostró que un inhibidor peptídico de Ang1/2 que se une a Tie2 inhibe la migración de HUVEC inducida por Ang1 e inhibe la inducción de la angiogénesis en un modelo in vivo (Tournaire et al. EMBO Rep. 2005, 5, 1). La angiogénesis córnea inducida por medio acondicionado para células tumorales se inhibió mediante un receptor Tie2 soluble (sTie2) recombinante, a pesar de la presencia de VEGF (Lin et al. J. Clin. Invest. 1997, 100, 2072; véase también Singh et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 2005, 332, 194). La terapia génica mediante sTie2 suministrado por un vector adenovírico fue capaz de reducir las tasas de crecimiento tumoral de un carcinoma mamario murino y un melanoma murino, y dio como resultado la reducción de la formación de metástasis (Lin et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 8829). Se observaron efectos similares con constructos de sTie2 relacionados (Siemeister et al. Cancer Res. 1999, 59, 3185) y un constructo de Tek-Fc (Fathers et al. Am. J. Path. 2005, 167, 1753).

Se demostró que los intracuerpos anti-Tie2 suministrados mediante adenovirus inhiben el crecimiento de un sarcoma de Kaposi humano y un carcinoma de colon humano al administrarlos de forma peritumoral (Popkov et al. Cancer Res. 2005, 65, 972). El análisis histopatológico reveló un descenso notable en la densidad de vasos en tumores tratados frente a tumores del control. La supresión simultánea fenotípica de KDR y Tie2 mediante un intracuerpo suministrado por adenovirus dio como resultado una inhibición significativamente mayor del crecimiento de un modelo de xenoinjerto de melanoma humano que la supresión de KDR sola (Jendreyko et al.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005, 102, 8293). De forma similar, el intradiacuerpo Tie2-KDR biespecífico fue más activo en un ensayo de inhibición de la formación de tubos de CE *in vitro* que los dos intracuerpos mono-específicos solos (Jendreyko et al. J. Biol. Chem. 2003, 278, 47812). El tratamiento sistemático de ratones que tienen tumores con anticuerpos que bloquean Ang2 y con proteínas de fusión de péptido-Fc condujo a la estasis tumoral y a la eliminación del tumor presente en un subconjunto de animales (Oliner et al. Cancer Cell 2004, 6, 507). Para un informe reciente sobre un enfoque de inmunización, véase Luo et al. Clin. Cancer Res. 2006, 12, 1813.

Sin embargo, a partir de los estudios anteriores que usan técnicas bioquímicas para interferir con la señalización de Tie2, no está claro si se observarán fenotipos similares con inhibidores de moléculas pequeñas de la actividad de cinasa Tie2. Los inhibidores de moléculas pequeñas de cinasas bloquean por definición sólo aquellos efectos celulares que están mediados por la actividad de cinasa de los receptores, y no aquellos que pueden implicar a la cinasa sólo como un correceptor o componente de andamiaje en complejos de múltiples enzimas. Hasta ahora, sólo se ha publicado un único estudio que usa un inhibidor de Tie2 de moléculas pequeñas (Scharpfenecker et al. J. Cell Sci. 2005, 118, 771). Todavía queda por demostrar que los inhibidores de moléculas pequeñas de la cinasa Tie2 serán tan eficaces inhibiendo la angiogénesis como por ejemplo los anticuerpos de ligandos, receptores señuelos solubles o intracuerpos de receptores. Como se explica anteriormente, en ciertos marcos, la inhibición de la señalización de Tie2 sola puede no ser suficiente para inducir un efecto antiangiogénico adecuado. La inhibición simultánea de varias rutas de señalización importantes de la angiogénesis podría superar tales insuficiencias. En conclusión, existe una gran necesidad de nuevos quimiotipos para inhibidores de moléculas pequeñas de la cinasa Tie2. El ajuste fino de actividades antiangiogénicas aditivas así como parámetros farmacocinéticos tales como, por ejemplo, solubilidad, permeabilidad de la membrana, distribución de tejidos y metabolismo, permitirá finalmente escoger compuestos de perfiles exactos para diversas enfermedades provocadas por o asociadas con el crecimiento vascular desregulado.

TÉCNICA ANTERIOR

Hasta la fecha, se ha aprobado un pequeño número de agentes terapéuticos con actividad antiangiogénica para el tratamiento del cáncer. La avastatina (Bevacizumab), un anticuerpo que neutraliza VEGF, bloquea la señalización de KDR y VEGFR1, y se ha aprobado para el tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastásico. El inhibidor de cinasa de pequeña molécula de múltiples dianas Nexavar (Sorafenib) inhibe *entre otros* miembros de la familia de VEGFR, y se ha aprobado para el tratamiento de carcinoma de células renales avanzado. Sutent (Sunitinib), otro inhibidor de cinasa de múltiples dianas con actividad frente a los miembros de la familia de VEGFR, ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con tumores estrómicos gastrointestinales (GIST) o tumores renales avanzados. Otros varios inhibidores de moléculas pequeñas de dianas importantes para la angiogénesis están en desarrollo clínico y preclínico.

AMG-386, una proteína de fusión de Fc recombinante dirigida a la angiopoyetina, está en desarrollo clínico de fase I en pacientes con tumores sólidos avanzados. Varios inhibidores de moléculas pequeñas de múltiples dianas con actividad frente a Tie2 están (o han estado) en evaluación preclínica para la terapia contra el cáncer, incluyendo ABT-869, GW697465A y A-422885.88 (BSF466895). Sin embargo, se informó que el primer compuesto posee una mayor actividad inhibitoria frente a otras dianas de cinasas, incluyendo cinasas no angiogénicas y cinasas oncogénicas. Por lo tanto, este agente no se considera que es un agente antiangiogénico puro, y todavía queda por demostrar su aplicabilidad a enfermedades no cancerígenas.

Las pirazolopiridinas se han descrito como sustancias antimicrobióticas (*por ejemplo* Ataby et al, Phosphorus, Sulphur and Silicon and the related Elements 1999, 149, 49-64; Goda et al. Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 1845). Una única 3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridina con actividad inhibitoria de EGFR modesta se ha publicado por Cavasotto et al. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 1969). Las 5-aril-1H-3-aminopirazolo[3,4-b]piridinas se han dado a conocer como inhibidores de GSK-3 (Witherington et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 1577). El documento WO 2003068773 describe derivados de 3-acilaminopirazolopiridinas como inhibidores de GSK-3.

Los documentos DE2232038 y DE2160780 describen 3-amino-pirazolo[3,4-b]piridinas, entre otros, como intermedios para la preparación de azocolorantes.

Los documentos US4224322, US4260621 y DE2643753 describen además 3-amino-pirazolo[3,4-b]piridinas como sustancias antitrombóticas.

El documento US5478830 describe además heterociclos condensados para el tratamiento de aterosclerosis.

El documento WO 2001019828 describe 125 moldes, incluyendo 3-amino-1H-pirazolopiridinas, como moduladores de la actividad de tirosina y serina/treonina cinasas receptoras y no receptoras.

El documento WO 2002024679 describe pirazolopiridinas sustituidas con tetrahidropiridina como inhibidores de IKK.

El documento WO 2004076450 describe además 5-heteroaril-pirazolopiridinas como inhibidores de p38.

El documento WO 2004113304 describe indazoles, bencisoxazoles y bencisotiazoles como inhibidores de proteína tirosina cinasas de, particularmente de KDR cinasa. Sin embargo, se da a conocer que un compuesto ejemplar de

esta patente (denominado Abt-869, véase más arriba) es ~40 veces menos activo frente a Tie2 que contra KDR en ensayos enzimáticos, e incluso ~1000 veces menos activo frente a Tie2 que frente a KDR en ensayos celulares (Albert et al. Mol. Cancer Ther. 2006, 5, 995).

5 El documento WO 2006/050109 describe pirazolopiridinas como inhibidores de proteína tirosina cinasas, particularmente inhibidores de KDR cinasa.

PROBLEMA TÉCNICO A RESOLVER

10 Existe una importante demanda de compuestos que se puedan usar no sólo como inhibidores potentes de Tie-2 cinasa, en particular inhibidores no sólo del dominio de cinasa aislado, sino de forma más importante de la autofosforilación de Tie-2 celular, para el tratamiento de enfermedades de crecimiento vascular desregulado o enfermedades que van acompañadas de crecimiento vascular desregulado, pero que también presentan

15 opcionalmente inhibición de una cinasa adicional, cuya inhibición es en respuesta a necesidades terapéuticas particulares. Dicha cinasa adicional puede mediar por ejemplo angiogénesis, inflamación, o puede estar implicada en enfermedades oncológicas. Más específicamente, la inhibición de Tie2 o de dicha cinasa adicional se puede ajustar según las necesidades terapéuticas apropiadas. Tales perfiles farmacológicos son muy deseables para tratar

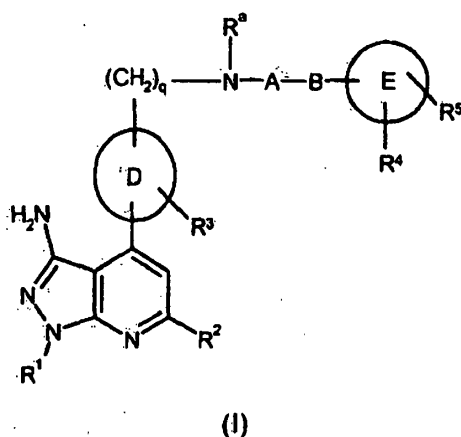
20 enfermedades de crecimiento vascular desregulado o enfermedades que van acompañadas de crecimiento vascular desregulado, en particular tumores sólidos y sus metástasis, y también para tratar enfermedades no oncológicas de crecimiento vascular desregulado o enfermedades no oncológicas que van acompañadas de crecimiento vascular desregulado, tales como retinopatía, otras enfermedades del ojo dependientes de angiogénesis, en particular rechazo de trasplante de córnea o degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, y otras

25 enfermedades inflamatorias asociadas con angiogénesis, en particular psoriasis, hipersensibilidad de tipo retrasado, dermatitis por contacto, asma, esclerosis múltiple, restenosis, hipertensión pulmonar, apoplejía, y enfermedades del intestino, enfermedades tales arteriopatía coronaria y periférica. Por ejemplo, la inhibición simultánea de Tie2 cinasa y cKIT cinasa sería de uso terapéutico particular para el tratamiento de enfermedades neoplásicas conducidas por actividad de cKIT cinasa. Por el contrario, la inhibición de cKIT puede conducir a efectos secundarios que no son aceptables en el tratamiento de enfermedades no oncológicas. Por lo tanto, sería muy deseable tener a disposición una clase de compuestos de inhibidores de Tie2 potentes que permitan el ajuste de la actividad inhibidora adicional, por ejemplo cKIT, en respuesta a la enfermedad particular a tratar.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

30 La solución al problema técnico nuevo mencionado anteriormente se logra proporcionando compuestos derivados, según la presente invención, de una clase de aminopirazolopiridinas sustituidas y sus sales, métodos para preparar aminopirazolopiridinas sustituidas, una composición farmacéutica que contiene dichas aminopirazolopiridinas sustituidas, el uso de dichas aminopirazolopiridinas sustituidas, y un método para tratar enfermedades con dichas aminopirazolopiridinas sustituidas, todos según la descripción, como se define en las reivindicaciones de la presente solicitud.

35 Por tanto, la invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I):



en la que:

40 R^1 representa $-C(O)R^b$ o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con R^6 ;

R^2 representa un cicloalquilo de C_3-C_{10} opcionalmente sustituido con R^7 ;

- R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, halógeno, ciano;
- 5 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, arilo, heteroarilo, hidroxilo, amino, halógeno, ciano, nitro, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, -OP(O)(OR^c)₂, en el que alquilo de C₁-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ y cicloalquilo de C₃-C₁₀ de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con R⁸, y en el que alquilo de C₁-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ y cicloalquilo de C₃-C₁₀ de R⁸ están opcionalmente sustituidos una vez con R⁸;
- R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo de C₁-C₆;
- 10 R^b se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, -OR^c, -SR^c, -NR^{d1}R^{d2}, arilo y alquilo de C₁-C₆;
- R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^b, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, en el que alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con hidroxilo, halógeno, arilo, o -NR^{d1}R^{d2}, y en el que alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una vez con -OR^c u -OP(O)(OR^c)₂;
- 15 R^{d1}, R^{d2}, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, o un grupo -C(O)R^c, -S(O)₂R^b, o -C(O)NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con halógeno, hidroxilo o un grupo -OR^c, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OP(O)(OR^c)₂, y en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una vez con un grupo -NR^{d1}R^{d2}; o
- 20 R^{d1} y R^{d2}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico de 3 a 10 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquílico está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1}, oxígeno o azufre, y está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con un grupo -C(O)-, -S(O)-, y/o -S(O)₂-, y opcionalmente contiene uno o más dobles enlaces;
- 25 A se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -C(S)-, -C(=NR^a)-, -C(O)NR^a-, -C(=NR^a)NR^a-, -S(O)₂-, -S(O)(=NR^a)-, -S(=NR^a)₂-, -C(S)NR^a-, -C(O)C(O)-, -C(O)C(O)NR^a-, -C(O)NR^aC(O)-, -C(S)NR^aC(O)-, y -C(O)NR^aC(S)-;
- 30 B es un enlace o un grupo seleccionado del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, alquileo de C₁-C₆, cicloalquileo de C₃-C₁₀, heterocicloalquileo de C₃-C₁₀;
- D, E son, independientemente entre sí, arileno o heteroarileno;
- 35 y q representa un número entero de 0, 1, ó 2;
- o una sal o un N-óxido del mismo,
- en el que, cuando uno o más de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones posteriores en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes. Por ejemplo, cuando R^a está presente dos veces en la molécula, entonces el significado del primer R^a puede ser, por ejemplo, H, y el significado del segundo R^a puede ser, por ejemplo, metilo.
- 40 Según una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que:
- R¹ representa -C(O)R^b o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alquileo de C₂-C₆, alquileo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con R⁶;
- R² representa un cicloalquilo de C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con R⁷;
- 50 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, halógeno, ciano;

- 5 R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, hidroxilo, amino, halógeno, ciano, nitro, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, $-OP(O)(OR^c)_2$, en el que alquilo de C_1-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} y cicloalquilo de C_3-C_{10} de R^4, R^5, R^6 y R^7 están opcionalmente sustituidos una o más veces con R^8 , y en el que alquilo de C_1-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} y cicloalquilo de C_3-C_{10} de R^8 están opcionalmente sustituidos una vez con R^8 ;
- R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 ;
- R^b se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, $-OR^c$, SR^c , $-NR^{d1}R^{d2}$, arilo y alquilo de C_1-C_6 ;
- 10 R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^b$, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , en el que alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con hidroxilo, halógeno, arilo, o $-NR^{d1}R^{d2}$, y en el que alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos una vez con $-OR^c$ u $-OP(O)(OR^c)_2$;
- 15 R^{d1}, R^{d2} , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo, o un grupo $-C(O)R^c$, $-S(O)_2R^b$, o $-C(O)NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con halógeno, hidroxilo o un grupo $-OR^c$, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OP(O)(OR^c)_2$, y en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos una vez con el grupo $-NR^{d1}R^{d2}$; o
- 20 R^{d1} y R^{d2} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilico de 3 a 10 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilico está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1} , oxígeno o azufre, y está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con un grupo $-C(O)-$, $-S(O)-$, y/o $-S(O)_2-$, y contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces;
- A se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)-$, $-C(O)NR^a$, $-S(O)_2-$, $-C(S)NR^a$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)C(O)NR^a$, $-C(O)NR^aC(O)-$, $-C(S)NR^aC(O)-$, y $-C(O)NR^aC(S)-$;
- 30 B es un enlace o un grupo seleccionado del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, alquileno de C_1-C_6 , cicloalquileno de C_3-C_{10} , heterocicloalquileno de C_3-C_{10} ;
- D es fenileno;
- E es fenileno o heteroarileno de 5 ó 6 miembros;
- y
- q representa un número entero de 0 ó 1;
- 35 en el que, cuando uno o más de $R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2}$ o R^8 está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho $R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2}$ o R^8 tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones posteriores en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de $R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2}$ o R^8 dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes. Por ejemplo, cuando R^a está presente dos veces en la molécula, entonces el significado del primer R^a puede ser, por ejemplo, H, y el significado del segundo R^a puede ser, por ejemplo, metilo.
- 40 Según una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que:
- 45 R^1 representa $-C(O)R^b$ o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con R^6 ;
- R^2 representa un cicloalquilo de C_3-C_{10} opcionalmente sustituido con R^7 ;
- R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, halógeno, ciano;
- 50 R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, hidroxilo, amino, halógeno, ciano, nitro, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, $-OP(O)(OR^c)_2$, en el que

alquilo de C₁-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ y cicloalquilo de C₃-C₁₀ de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ están opcionalmente sustituidos una o más veces con R⁸, y en el que alquilo de C₁-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ y cicloalquilo de C₃-C₁₀ de R⁸ están opcionalmente sustituidos una vez con R⁸;

R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo de C₁-C₆;

5 R^b se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, -OR^c, SR^c, -NR^{d1}R^{d2}, arilo y alquilo de C₁-C₆;

R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^b, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, en el que alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, arilo, o -NR^{d1}R^{d2}, y en el que alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una vez con -OR^c, u -OP(O)(OR^c)₂;

10 R^{d1}, R^{d2}, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, o un grupo -C(O)R^c, -S(O)₂R^b, o -C(O)NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con halógeno, hidroxilo o un grupo -OR^c, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OP(O)(OR^c)₂, y en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una vez con un grupo -NR^{d1}R^{d2}, o

15 R^{d1} y R^{d2}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico de 3 a 10 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquílico está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1}, oxígeno o azufre, y está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con un grupo -C(O)-, -S(O)-, y/o -S(O)₂-, y contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces;

A se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -C(O)NR^a-, -S(O)₂-;

25 B es un enlace o un grupo seleccionado del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, alquileno de C₁-C₆, cicloalquileno de C₃-C₁₀;

D es para-fenileno;

E es fenileno o heteroarileno de 5 ó 6 miembros;

y

q representa un número entero de 0 ó 1;

30 en el que, cuando uno o más de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones posteriores en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes. Por ejemplo, cuando R^a está presente dos veces en la molécula, entonces el significado del primer R^a puede ser, por ejemplo, H, y el significado del segundo R^a puede ser, por ejemplo, metilo.

Según una realización más particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que:

40 R¹ representa -C(O)R^b o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con R⁶;

R² representa un cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido con R⁷;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, halógeno, ciano;

45 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, halógeno, ciano, nitro, -OR^c, en el que alquilo de C₁-C₆ está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸;

50 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, halógeno, ciano, nitro, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₆ y heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces con R⁸;

- R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, heterocicloalquilo de C_3-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , arilo, hidroxilo, amino, ciano, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, en el que heterocicloalquilo de C_3-C_6 está opcionalmente sustituido una o más veces con R^8 ;
- 5 R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , arilo, hidroxilo, amino, ciano, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 y heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces con R^8 ;
- R^8 se selecciona del grupo que consiste en haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, halógeno, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$;
- R^a es hidrógeno;
- 10 R^b se selecciona del grupo que consiste en $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, y alquilo de C_1-C_6 ;
- R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con $-NR^{d1}R^{d2}$, y en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una vez con $-OR^c$;
- 15 R^{d1} , R^{d2} , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , o un grupo $-C(O)R^c$ o $-C(O)NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con un grupo $-OR^c$, o $-C(O)R^b$, y en el que alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una vez con un grupo $-NR^{d1}R^{d2}$, o,
- 20 R^{d1} y R^{d2} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico de 3 a 6 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquílico está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1} y oxígeno;
- A se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)-$, $-C(O)NR^a$, $-S(O)_2$;
- 25 B es un enlace o un grupo seleccionado del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, alquileno de C_1-C_3 , cicloalquileno de C_3 ;
- D es para-fenileno;
- E es fenileno;
- q representa un número entero de 0;
- 30 en el que, cuando uno o más de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados que se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones posteriores en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes. Por ejemplo,
- 35 cuando R^a está presente dos veces en la molécula, entonces el significado del primer R^a puede ser, por ejemplo, H, y el significado del segundo R^a puede ser, por ejemplo, metilo.
- Según una primera variante de la realización más particularmente preferida, *más arriba*, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que:
- 40 R^1 representa $-C(O)R^b$ o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con R^6 ;
- R^2 representa un cicloalquilo de C_3-C_6 opcionalmente sustituido con R^7 ;
- R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, halógeno, ciano;
- 45 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, halógeno, ciano, nitro, $-OR^c$, en el que alquilo de C_1-C_6 está opcionalmente sustituido una o más veces con R^8 ;
- R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, halógeno, ciano, nitro, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 y heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces con R^8 ;
- 50

- R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, heterocicloalquilo de C₃-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, en el que heterocicloalquilo de C₃-C₆ está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸;
- 5 R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₆ y heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces con R⁸;
- R^8 se selecciona del grupo que consiste en haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, halógeno, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2};
- R^a es hidrógeno;
- 10 R^b se selecciona del grupo que consiste en -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, y alquilo de C₁-C₆;
- R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆, en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces con -NR^{d1}R^{d2}, y en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una vez con -OR^c;
- 15 R^{d1} , R^{d2} , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, o un grupo -C(O)R^c o -C(O)NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con un grupo -OR^c, o -C(O)R^b, y en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una vez con un grupo -NR^{d1}R^{d2}; o,
- 20 R^{d1} y R^{d2} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico de 3 a 6 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquílico está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1} y oxígeno;
- A es -C(O)NR^a;
- 25 B es un enlace o un grupo seleccionado del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, alquileno de C₁-C₃, cicloalquileno de C₃;
- D es para-fenileno;
- E es fenileno;
- q representa un número entero de 0;
- 30 en el que, cuando uno o más de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones posteriores en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes. Por ejemplo,
- 35 cuando R^a está presente dos veces en la molécula, entonces el significado del primer R^a puede ser, por ejemplo, H, y el significado del segundo R^a puede ser, por ejemplo, metilo.
- Preferiblemente, la primera variante de la realización más particularmente preferida, más arriba, de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que:
- 40 R^1 representa -C(O)R^b o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con R⁶;
- R^2 representa ciclopropilo;
- R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, o fluoro;
- 45 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, halógeno, -OR^c, en el que alquilo de C₁-C₆ está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸;
- R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, halógeno, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₆ y heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces con R⁸;

- R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, heterocicloalquilo de C₃-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, en el que heterocicloalquilo de C₃-C₆ está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸;
- 5 R^8 se selecciona del grupo que consiste en haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, halógeno, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2};
- R^a es hidrógeno;
- R^b se selecciona del grupo que consiste en -OR^c, y -NR^{d1}R^{d2};
- 10 R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆, en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces con -NR^{d1}R^{d2}, y en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una vez con -OR^c;
- 15 R^{d1} , R^{d2} , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, o un grupo -C(O)R^c o -C(O)NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con un grupo -OR^c, o -C(O)R^b, y en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una vez con un grupo -NR^{d1}R^{d2}; o,
- 20 R^{d1} y R^{d2} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilico de 3 a 6 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilico está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1} y oxígeno;
- A es -C(O)NR^a-;
- B es un enlace o un grupo seleccionado del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, alquileno de C₁-C₃, cicloalquileno de C₃;
- D es para-fenileno;
- 25 E es fenileno;
- q representa un número entero de 0;
- en el que, cuando uno o más de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones posteriores en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes. Por ejemplo, cuando R^a está presente dos veces en la molécula, entonces el significado del primer R^a puede ser, por ejemplo, H, y el significado del segundo R^a puede ser, por ejemplo, metilo.
- 30 Más preferiblemente, la primera variante de la realización más particularmente preferida, *más arriba*, de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que:
- 35 R^1 es alquilo de C₁-C₆;
- R^2 representa un cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido con R⁷;
- R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, o fluoro;
- 40 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, halógeno, -OR^c, en el que alquilo de C₁-C₆ está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸;
- R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, halógeno, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₆ y heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces con R⁸;
- 45 R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₆ y heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces con R⁸;
- R^8 se selecciona del grupo que consiste en haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, halógeno, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2};

- R^a es hidrógeno;
- R^b se selecciona del grupo que consiste en -OR^c, y -NR^{d1}R^{d2};
- R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆, en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces con -NR^{d1}R^{d2}, y en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una vez con -OR^c;
- R^{d1}, R^{d2}, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, o un grupo -C(O)R^c o -C(O)NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con un grupo -OR^c, o -C(O)R^b, y en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una vez con un grupo -NR^{d1}R^{d2}; o,
- R^{d1} y R^{d2}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico de 3 a 6 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquílico está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1} y oxígeno;
- A es -C(O)NR^a-;
- B es un enlace o un grupo seleccionado del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, alquileo de C₁-C₃, cicloalquileo de C₃;
- D es para-fenileno;
- E es fenileno;
- q representa un número entero de 0;
- en el que, cuando uno o más de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones posteriores en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes. Por ejemplo, cuando R^a está presente dos veces en la molécula, entonces el significado del primer R^a puede ser, por ejemplo, H, y el significado del segundo R^a puede ser, por ejemplo, metilo.
- Incluso más preferiblemente, la primera variante de la realización más particularmente preferida, *más arriba*, de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que:
- R¹ es alquilo de C₁-C₃;
- R² es ciclopropilo;
- R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, o fluoro;
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁-C₃, o haloalquilo de C₁-C₃;
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₃, halógeno, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₃ está opcionalmente sustituido por R⁸;
- R⁸ se selecciona del grupo que consiste en -OR^c, y -NR^{d1}R^{d2};
- R^a es hidrógeno;
- R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo de C₁-C₃, en el que alquilo de C₁-C₃ está opcionalmente sustituido una o más veces con -NR^{d1}R^{d2}, y en el que alquilo de C₁-C₃ está opcionalmente sustituido una vez con -OR^c;
- R^{d1}, R^{d2}, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C₁-C₃, en el que alquilo de C₁-C₃ está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con un grupo -OR^c, y en el que alquilo de C₁-C₃ está opcionalmente sustituido una vez con un grupo -NR^{d1}R^{d2}; o,
- R^{d1} y R^{d2}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico de 6 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquílico está opcionalmente interrumpida una vez, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1} y oxígeno;

A es -C(O)NR^a-;

B es un enlace;

D es para-fenileno;

E es fenileno;

5 q representa un número entero de 0;

en el que, cuando uno o más de R^a, R^b, R^c, R^{d1} o R^{d2} está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a, R^b, R^c, R^{d1} o R^{d2} tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en las posiciones segunda o adicionales en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a, R^b, R^c, R^{d1} o R^{d2} dentro de una sola molécula sean iguales o diferentes. Por ejemplo, cuando R^a está presente dos veces en la molécula, entonces el significado del primer R^a puede ser, por ejemplo, H, y el significado del segundo R^a puede ser, por ejemplo, metilo.

10

Según una segunda variante de la realización más particularmente preferida, más arriba, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que:

15 R¹ representa -C(O)R^b o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con R^c;

R² representa un cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido con R⁷;

20

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, halógeno, ciano;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, nitro, halógeno, -OR^c, en el que alquilo de C₁-C₆ está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸;

25

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, nitro, halógeno, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₆ y heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces con R⁸;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, heterocicloalquilo de C₃-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, en el que heterocicloalquilo de C₃-C₆ está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸;

30

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₆ y heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces con R⁸;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, halógeno, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2};

35

R^a es hidrógeno;

R^b se selecciona del grupo que consiste en -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, y alquilo de C₁-C₆;

R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆, en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces con -NR^{d1}R^{d2}, y en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una vez con -OR^c;

40

R^{d1}, R^{d2}, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, o un grupo -C(O)R^c o -C(O)NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con un grupo -OR^c, o -C(O)R^b, y en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una vez con un grupo -NR^{d1}R^{d2}; o,

45

R^{d1} y R^{d2}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilico de 3 a 6 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilico está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1} y oxígeno;

50

A es -C(O)- o -S(O)₂-;

- B es un enlace o un grupo seleccionado del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, alquileo de C₁-C₃, cicloalquileo de C₃;
- D es para-fenileno;
- E es fenileno;
- 5 q representa un número entero de 0;
- en el que, cuando uno o más de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones posteriores en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes. Por ejemplo, cuando R^a está presente dos veces en la molécula, entonces el significado del primer R^a puede ser, por ejemplo, H, y el significado del segundo R^a puede ser, por ejemplo, metilo.
- 10 Preferiblemente, la segunda variante de la realización más particularmente preferida, *más arriba*, de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que:
- 15 R¹ representa -C(O)R^b o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con R⁸;
- R² representa ciclopropilo;
- R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, o fluoro;
- 20 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, halógeno, -OR^c, en el que alquilo de C₁-C₆ está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸;
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, halógeno, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₆ y heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces con R⁸;
- 25 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, heterocicloalquilo de C₃-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, en el que heterocicloalquilo de C₃-C₆ está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸;
- R⁸ se selecciona del grupo que consiste en haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, halógeno, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2};
- 30 R^a es hidrógeno;
- R^b se selecciona del grupo que consiste en -OR^c, y -NR^{d1}R^{d2};
- R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆, en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces con -NR^{d1}R^{d2}, y en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una vez con -OR^c;
- 35 R^{d1}, R^{d2}, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, o un grupo -C(O)R^c o -C(O)NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con un grupo -OR^c, o -C(O)R^b, y en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una vez con un grupo -NR^{d1}R^{d2}; o,
- 40 R^{d1} y R^{d2}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico de 3 a 6 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquílico está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1} y oxígeno;
- 45 A es -C(O)- o -S(O)₂;
- B es un enlace o un grupo seleccionado del grupo que comprende, preferiblemente que consiste , alquileo de C₁-C₃, cicloalquileo de C₃;
- D es para-fenileno;

E es fenileno;

q representa un número entero de 0;

5 en el que, cuando uno o más de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones posteriores en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes. Por ejemplo, cuando R^a está presente dos veces en la molécula, entonces el significado del primer R^a puede ser, por ejemplo, H, y el significado del segundo R^a puede ser, por ejemplo, metilo.

10 Más preferiblemente, la segunda variante de la realización más particularmente preferida, *más arriba*, de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que:

R^1 es alquilo de C_1 - C_6 ;

R^2 representa un cicloalquilo de C_3 - C_6 opcionalmente sustituido con R^1 ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, o fluoro;

15 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1 - C_6 , haloalquilo de C_1 - C_6 , haloalcoxi de C_1 - C_6 , hidroxilo, amino, ciano, halógeno, $-OR^c$, en el que alquilo de C_1 - C_6 está opcionalmente sustituido una o más veces con R^8 ;

20 R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1 - C_6 , heterocicloalquilo de C_3 - C_6 , haloalquilo de C_1 - C_6 , haloalcoxi de C_1 - C_6 , hidroxilo, amino, ciano, halógeno, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1 - C_6 y heterocicloalquilo de C_3 - C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces con R^8 ;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1 - C_6 , heterocicloalquilo de C_3 - C_6 , haloalquilo de C_1 - C_6 , haloalcoxi de C_1 - C_6 , hidroxilo, amino, ciano, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1 - C_6 y heterocicloalquilo de C_3 - C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces con R^8 ;

25 R^8 se selecciona del grupo que consiste en haloalcoxi de C_1 - C_6 , hidroxilo, amino, ciano, halógeno, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$;

R^a es hidrógeno;

R^b se selecciona del grupo que consiste en $-OR^c$, y $-NR^{d1}R^{d2}$;

30 R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1 - C_6 , cicloalquilo de C_3 - C_6 , heterocicloalquilo de C_3 - C_6 , en el que alquilo de C_1 - C_6 , cicloalquilo de C_3 - C_6 , heterocicloalquilo de C_3 - C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces con $-NR^{d1}R^{d2}$, y en el que alquilo de C_1 - C_6 , cicloalquilo de C_3 - C_6 , heterocicloalquilo de C_3 - C_6 están opcionalmente sustituidos una vez con $-OR^c$;

35 R^{d1} , R^{d2} , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C_1 - C_6 , cicloalquilo de C_3 - C_6 , o un grupo $-C(O)R^c$ o $-C(O)NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1 - C_6 , y cicloalquilo de C_3 - C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con un grupo $-OR^c$, o $-C(O)R^b$, y en el que alquilo de C_1 - C_6 , y cicloalquilo de C_3 - C_6 están opcionalmente sustituidos una vez con un grupo $-NR^{d1}R^{d2}$; o,

40 R^{d1} y R^{d2} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilico de 3 a 6 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilico está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1} y oxígeno;

A es $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$;

B es un enlace o un grupo seleccionado del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, alquileno de C_1 - C_3 , cicloalquileno de C_3 ;

D es para-fenileno;

45 E es fenileno;

q representa un número entero de 0;

en el que, cuando uno o más de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la

molécula y en dicha segunda posición o posiciones posteriores en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes. Por ejemplo, cuando R^a está presente dos veces en la molécula, entonces el significado del primer R^a puede ser, por ejemplo, H, y el significado del segundo R^a puede ser, por ejemplo, metilo.

5 Incluso más preferiblemente, la segunda variante de la realización más particularmente preferida, *más arriba*, de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que:

R^1 alquilo es C_1 - C_3 ;

R^2 es ciclopropilo;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, o fluoro;

10 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1 - C_3 , o haloalquilo de C_1 - C_3 ;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1 - C_3 , haloalquilo de C_1 - C_3 , haloalcoxi de C_1 - C_3 , halógeno, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1 - C_3 está opcionalmente sustituido por R^8 ;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en $-OR^c$, y $-NR^{d1}R^{d2}$;

R^a es hidrógeno;

15 R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo de C_1 - C_3 , en el que alquilo de C_1 - C_3 está opcionalmente sustituido una o más veces con $-NR^{d1}R^{d2}$, y en el que alquilo de C_1 - C_3 está opcionalmente sustituido una vez con $-OR^c$;

20 R^{d1} , R^{d2} , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C_1 - C_3 , en el que alquilo de C_1 - C_3 está opcionalmente sustituido una o más veces, con un grupo $-OR^c$, y en el que alquilo de C_1 - C_3 está opcionalmente sustituido una vez con un grupo $-NR^{d1}R^{d2}$, o,

R^{d1} y R^{d2} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico de 6 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquílico está opcionalmente interrumpida una vez por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1} y oxígeno;

A es $-C(O)-$;

25 B es alquileo de C_1 o cicloalquileo de C_3 ;

D es para-fenileno;

E es fenileno;

q representa un número entero de 0;

30 en el que, cuando uno o más de R^a , R^b , R^c , R^{d1} o R^{d2} está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a , R^b , R^c , R^{d1} o R^{d2} tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en las posiciones segunda o adicionales en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a , R^b , R^c , R^{d1} o R^{d2} dentro de una sola molécula sean iguales o diferentes. Por ejemplo, cuando R^a está presente dos veces en la molécula, entonces el significado del primer R^a puede ser, por ejemplo, H, y el significado del segundo R^a puede ser, por ejemplo, metilo.

DEFINICIONES

Los términos que se mencionan aquí más abajo, y en las reivindicaciones tienen preferiblemente los siguientes significados:

40 El término "alquilo" se ha de entender que significa preferiblemente alquilo ramificado o no ramificado, queriendo decir, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, *iso*-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo, y los isómeros de los mismos.

45 El término "haloalquilo" se ha de entender que significa preferiblemente alquilo ramificado o no ramificado, como se define *más arriba*, en el que uno o más de los hidrógenos sustituyentes se sustituyen, de la misma manera o de forma diferente, por halógeno. Particularmente de forma preferible, dicho haloalquilo es, por ejemplo, clorometilo, fluoropropilo, fluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, bromobutilo, trifluorometilo, yodoetilo, e isómeros de los mismos.

El término “alcoxi” se ha de entender que significa preferiblemente alcoxi ramificado y no ramificado, queriendo decir, por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, *iso*-propiloxi, butiloxi, *iso*-butiloxi, *terc*-butiloxi, *sec*-butiloxi, pentiloxi, *iso*-pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi, undeciloxi y dodeciloxi, e isómeros de los mismos.

5 El término “haloalcoxi” se ha de entender que significa preferiblemente alcoxi ramificado y no ramificado, como se define *más arriba*, en el que uno o más de los hidrógenos sustituyentes se sustituyen, de la misma manera o de forma diferente, por halógeno, por ejemplo, clorometoxi, fluorometoxi, pentafluoroetoxi, fluoropropiloxi, difluorometiloxi, triclorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, bromobutiloxi, trifluorometoxi, yodoetoxi, e isómeros de los mismos.

10 El término “cicloalquilo” se ha de entender que significa preferiblemente un grupo cicloalquilo de C₃-C₁₀, más particularmente un grupo cicloalquilo saturado del tamaño anular indicado, queriendo decir, *por ejemplo*, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, o ciclodecilo; y también que significa un grupo cicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena principal de carbono, *por ejemplo* un grupo cicloalqueno de C₃-C₁₀, tal como, por ejemplo, un grupo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclónonenilo, o ciclodecenilo, en el que el enlazamiento de dicho grupo cicloalquilo al resto de la molécula se puede proporcionar al doble enlace o al enlace sencillo.

15 El término “heterocicloalquilo” se ha de entender que significa preferiblemente un grupo cicloalquilo de C₃-C₁₀, como se define *más arriba*, que presenta el número indicado de átomos anulares, en el que uno (o más) átomo(s) anular(es) es (son) heteroátomo(s), tales como NH, NR^{d1}, O o S, o un grupo o grupos tales como -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, o, dicho de otra manera, en un grupo cicloalquilo de C_n (en el que n es un número entero de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10), uno (o más) átomo(s) de carbono se sustituye(n) por este (estos) heteroátomo(s) para dar tal grupo cicloheteroalquilo de C_n. De este modo, tal grupo se refiere por ejemplo a un heterocicloalquilo de C_n de tres miembros, expresado como heterocicloalquilo de C₃, tal como oxiranilo. Otros ejemplos de heterocicloalquilos son oxetanilo (C₄), aziridinilo (C₃), azetidínilo (C₄), tetrahidrofuranilo (C₅), pirrolidinilo (C₅), morfolinilo (C₆), ditianilo (C₆), tiomorfolinilo (C₆), piperidinilo (C₆), tetrahidropiranilo (C₆), piperazinilo (C₆), tritiano (C₆) y quinuclidinilo (C₈).

25 El término “halógeno” o “Hal” se ha de entender que significa preferiblemente fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término “alqueno” se ha de entender que significa preferiblemente alqueno ramificado y no ramificado, *por ejemplo*, un grupo vinilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, but-1-en-3-ilo, 2-metil-prop-2-en-1-ilo, o 2-metil-prop-1-en-1-ilo.

30 El término “alquínilo” se ha de entender que significa preferiblemente alquínilo ramificado y no ramificado, *por ejemplo*, un grupo etinilo, prop-1-in-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo o but-3-in-1-ilo.

Como se usa aquí, el término “arilo” se define que tiene, en cada caso, 3-12 átomos de carbono, preferiblemente 6-12 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, fenilo, tropilo, indenilo, naftilo, azuleno, bifenilo, fluorenilo, antraceno, prefiriéndose fenilo.

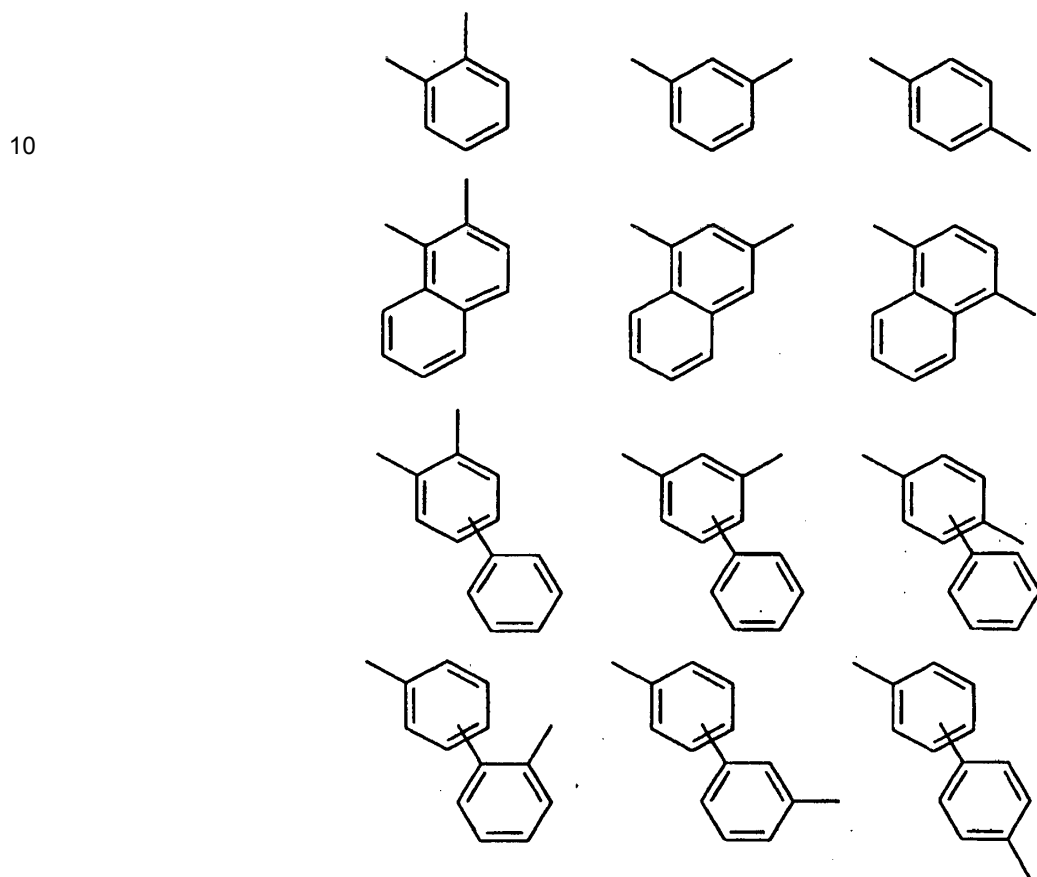
35 Como se usa aquí, el término “heteroarilo” se ha de entender que significa un sistema de anillo aromático que comprende 3-16 átomos anulares, preferiblemente 5 ó 6 ó 9 ó 10 átomos, y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, y además en cada caso puede estar benzocondensado. Preferiblemente, el heteroarilo se selecciona de tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, y sus benzoderivados, tales como, *por ejemplo*, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, y sus benzoderivados, tales como, por ejemplo, quinolinilo, isoquinolinilo; o azocinilo, indolizínilo, purínilo, y sus benzoderivados; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftpiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, u oxepinilo.

45 El término “alquileno”, como se usa aquí en el contexto de los compuestos de fórmula general (I), se ha de entender que significa una cadena de alquilo opcionalmente sustituida o “ligador”, que tiene 1, 2, 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono, *es decir*, un grupo -CH₂ opcionalmente sustituido (“metileno”, o “ligador de un solo miembro”, o, por ejemplo, -C(Me)₂-, o -CH(Me)- (isómeros (R) o (S)), -CH₂-CH₂- (“etileno”, “dimetileno”, o “ligador de dos miembros”), -CH₂-CH₂-CH₂- (“propileno” “trimetileno”, o “ligador de tres miembros”), -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (“butileno”, “tetrametileno”, o “ligador de cuatro miembros”), -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (“pentileno”, “pentametileno” o “ligador de cinco miembros”), o -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (“hexileno”, “hexametileno”, o “ligador de seis miembros”). Preferiblemente, dicho ligador alquilénico tiene 1, 2, 3, 4, ó 5 átomos de carbono, más preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono.

55 El término “cicloalquileno”, como se usa aquí en el contexto de los compuestos de fórmula general (I), se ha de entender que significa un anillo cicloalquilico opcionalmente sustituido, que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10, preferiblemente 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono, *es decir*, un anillo ciclopropílico, ciclobutílico, ciclopentílico, ciclohexílico, cicloheptílico, ciclooctílico, ciclónonílico, o ciclodecílico opcionalmente sustituido, preferiblemente un anillo ciclopropílico, ciclobutílico, ciclopentílico o ciclohexílico.

El término "heterocicloalquileno", como se usa aquí en el contexto de los compuestos de fórmula general (I) se ha de entender que significa un anillo de cicloalquilénico, como se define *más arriba*, pero que contiene uno o más heteroátomos tal como O, NH; NR^{d1}, S o uno o más grupos tales como -C(O), -S(O), -S(O)₂.

- 5 El término "arileno", como se usa aquí en el contexto de los compuestos de fórmula general (I) que incluye los grupos D y E, se ha de entender que significa un sistema aromático arilénico monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido, *por ejemplo* arileno, naftileno y biarileno, preferiblemente un anillo o "ligador" fenílico opcionalmente sustituido, que tiene 6 ó 10 átomos de carbono. Más preferiblemente, dicho ligador arilénico es un anillo que tiene 6 átomos de carbono. Si se usa el término "arileno", se entiende que los restos enlazantes pueden estar dispuestos entre sí en posición orto, para y meta, *por ejemplo* un resto opcionalmente sustituido de estructura:



en las que las posiciones enlazantes en los anillos se muestran como enlaces no unidos.

- 15 El término "heteroarileno", como se usa aquí en el contexto de los compuestos de fórmula general (I) que incluyen los grupos D y E, se entiende que significa un sistema aromático heteroarilénico monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido, *por ejemplo* heteroarileno, benzoheteroarileno, preferiblemente un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como, por ejemplo, furano, pirrol, tiazol, oxazol, isoxazol, o tiofeno, o "ligador", o un heterociclo de 6 miembros, tal como, por ejemplo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina. Más
- 20 preferiblemente, dicho ligador heteroarilénico es un anillo que tiene 6 átomos de carbono, *por ejemplo* una estructura opcionalmente sustituida como se muestra *más arriba* para los restos arilénicos, pero que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Si se usa el término "heteroarileno", se entiende que los restos enlazantes pueden estar dispuestos entre sí en posición orto, para y meta.
- 25 Como se usa aquí, el término "C₁-C₆", como se usa en todo este texto, *por ejemplo*, en el contexto de la definición de "alquilo de C₁-C₆", o "alcoxi de C₁-C₆", se ha de entender que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, *es decir*, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono. Se ha de entender además que dicho término "C₁-C₆" se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, *por ejemplo* C₁-C₆, C₂-C₅, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; preferiblemente C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; más preferiblemente C₁-C₄.
- 30 De forma similar, como se usa aquí, el término "C₂-C₆", como se usa en todo este texto, *por ejemplo*, en el contexto de las definiciones de "alquenilo de C₂-C₆" y "alquinilo de C₂-C₆", se ha de entender que significa un grupo alquenilo o un grupo alquinilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, *es decir* 2, 3, 4, 5, ó 6 átomos de

carbono. Se ha de entender además que dicho término “C₂-C₆” se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, *por ejemplo* C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅; preferiblemente C₂-C₃.

5 Como se usa aquí, el término “C₃-C₁₀”, como se usa en todo este texto, *por ejemplo* en el contexto de las definiciones de “cicloalquilo de C₃-C₁₀” o “heterocicloalquilo de C₃-C₁₀”, se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 10, *es decir*, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, preferiblemente 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Se entenderá además que dicho término “C₃-C₁₀” se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, *por ejemplo* C₃-C₁₀, C₄-C₉, C₅-C₈, C₆-C₇; preferiblemente C₃-C₆.

10 Como se usa aquí, el término “C₃-C₆”, como se usa en todo este texto, *por ejemplo* en el contexto de las definiciones de “cicloalquilo de C₃-C₆”, o “heterocicloalquilo de C₃-C₆”, se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, *es decir*, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Se entenderá además que dicho término “C₃-C₆” se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, *por ejemplo* C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆.

15 Como se usa aquí, el término “C₆-C₁₁”, como se usa en todo este texto, *por ejemplo* en el contexto de las definiciones de “arilo de C₆-C₁₁”, se ha de entender que significa un grupo arilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 5 a 11, *es decir*, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 átomos de carbono, preferiblemente 5, 6, ó 10 átomos de carbono. Se entenderá además que dicho término “C₆-C₁₁” se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, *por ejemplo* C₅-C₁₀, C₆-C₉, C₇-C₈; preferiblemente C₅-C₆.

20 Como se usa aquí, el término “C₅-C₁₀”, como se usa en todo este texto, *por ejemplo* en el contexto de las definiciones de “heteroarilo de C₅-C₁₀”, se ha de entender que significa un grupo heteroarilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 5 a 10, además del uno o más heteroátomos en el anillo, *es decir*, 5, 6, 7, 8, 9, ó 10 átomos de carbono, preferiblemente 5, 6, ó 10 átomos de carbono. Se entenderá además que dicho término “C₅-C₁₀” se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, *por ejemplo* C₆-C₉, C₇-C₈, C₇-C₈; preferiblemente C₅-C₆.

25 Como se usa aquí, el término “C₁-C₃”, como se usa en todo este texto, *por ejemplo* en el contexto de las definiciones de “alquileo de C₁-C₃”, se ha de entender que significa un grupo alquileo como se define *más arriba*, que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 3, *es decir*, 1, 2, ó 3. Se entenderá además que dicho término “C₁-C₃” se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, *por ejemplo* C₁-C₂, o C₂-C₃.

30 Como se usa aquí, la expresión “una o más veces”, *por ejemplo* en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, se entiende que significa “una, dos, tres, cuatro o cinco veces, particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, más particularmente una o dos veces”.

35 Los compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros. El término “isómeros” se ha de entender que significa compuestos químicos con el mismo número y tipos de átomos que otra especie química. Hay dos clases principales de isómeros, los isómeros constitucionales y los estereoisómeros.

La expresión “isómeros constitucionales” se ha de entender que significa compuestos químicos con el mismo número y tipos de átomos, pero están conectados en secuencias diferentes. Existen isómeros funcionales, isómeros estructurales, tautómeros o isómeros de valencia.

40 En los estereoisómeros, los átomos están conectados secuencialmente de la misma manera, de forma que las fórmulas condensadas para dos moléculas isómeras son idénticas. Sin embargo, los isómeros difieren en la forma en la que los átomos están dispuestos en el espacio. Hay dos subclases principales de estereoisómeros: isómeros conformacionales, que se interconvierten a través de rotaciones alrededor de enlaces sencillos, e isómeros configuracionales, que no son fácilmente interconvertibles.

45 A su vez, los isómeros configuracionales están formados por enantiómeros y diastereómeros. Los enantiómeros son estereoisómeros que están relacionados entre sí como imágenes especulares. Los enantiómeros pueden contener cualquier número de centros estereogénicos, en tanto que cada centro sea la imagen especular exacta del centro correspondiente en la otra molécula. Si uno o más de estos centros difieren en la configuración, las dos moléculas ya no son imágenes especulares. Los estereoisómeros que no son enantiómeros se denominan diastereómeros. Los diastereómeros que todavía tienen una constitución diferente son otra subclase de diastereómeros, los mejores conocidos de ellos son los isómeros simples *cis-trans*.

50 A fin de limitar los diferentes tipos de isómeros entre sí, se hace referencia a la Sección E de las Reglas de la IUPAC (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

55 El compuesto según la Fórmula (I) puede existir en forma libre o en forma salina. Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de las pirazolopiridinas de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácidos de una pirazolopiridina de la invención que es suficientemente básica, por ejemplo una sal de adición de ácidos con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico,

- fosfórico, trifluoroacético, para-toluenosulfónico, metilsulfónico, cítrico, tartárico, succínico o maleico. Además, otra sal farmacéuticamente aceptable adecuada de una pirazolopiridina de la invención que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalino-térreo, por ejemplo una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que da un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, 1,6-hexadiazina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metilaminometano, aminopropanodiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butanotriol.
- 5 El compuesto según la Fórmula (I) puede existir como N-óxidos, que se definen porque al menos un nitrógeno de los compuestos de la Fórmula general (I) puede estar oxidado.
- 10 El compuesto según la Fórmula (I) puede existir como solvatos, en particular como hidrato, en los que el compuesto según la Fórmula (I) puede contener disolventes polares, en particular agua, como elemento estructural de la red cristalina de los compuestos. La cantidad de disolventes polares, en particular agua, puede estar en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En caso de solvatos estequiométricos, *por ejemplo* hidrato, son posibles los hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-solvatos o hidratos, respectivamente.
- 15 Los compuestos de la presente invención según la Fórmula (I) y sus sales, solvatos y N-óxidos pueden contener uno o más centros asimétricos. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (R) o (S), o en la configuración (R,S). Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en la fórmula cis o trans. Se pretende que todas las citadas configuraciones (incluyendo enantiómeros y diastereómeros) estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros preferidos son aquellos con la configuración que produce la actividad biológica más deseable. Los isómeros configuracionales puros o parcialmente puros, separados, o mezclas racémicas de los compuestos de esta invención también están incluidos dentro del alcance de la presente invención. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isoméricas se puede lograr mediante técnicas estándar conocidas en la técnica.
- 20 Otra realización adicional de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (6) como se menciona más abajo para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define *más arriba*.
- 25 Otra realización adicional de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (10) como se menciona más abajo para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define *más arriba*.
- Otra realización adicional de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (11) como se menciona más abajo para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define *más arriba*.
- 30 Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar enfermedades de crecimiento vascular desregulado, o enfermedades que van acompañadas con crecimiento vascular desregulado. Especialmente, los compuestos interfieren de forma efectiva con la señalización de Tie2. Además, los compuestos de la presente invención permiten el ajuste de la inhibición de una diana de cinasa adicional según las necesidades terapéuticas apropiadas.
- 35 Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es un uso del compuesto de fórmula general (I) descrito *más arriba* para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades del crecimiento vascular desregulado, o de enfermedades que están acompañadas con crecimiento vascular desregulado.
- Preferiblemente, el uso es para el tratamiento de enfermedades, en el que las enfermedades son tumores y/o sus metástasis.
- 40 Otro uso preferido está en el tratamiento de enfermedades, en el que las enfermedades son retinopatía, otras enfermedades del ojo dependientes de angiogénesis, en particular rechazo de trasplante de córnea o degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, y otras enfermedades inflamatorias asociadas con la angiogénesis, en particular psoriasis, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis de contacto, asma, esclerosis múltiple, restenosis, hipertensión pulmonar, apoplejía, y enfermedades del intestino.
- 45 Un uso adicional está en el tratamiento de enfermedades, en el que las enfermedades son arteriopatía coronaria y periférica.
- Otro uso está en el tratamiento de enfermedades, en el que las enfermedades son ascitis, edema, tal como edema asociado a tumor cerebral, trauma por altitud elevada, edema cerebral inducido por hipoxia, edema pulmonar y edema macular, o edema tras quemaduras y trauma, neumopatía crónica, síndrome disneico del adulto, resorción ósea, y para enfermedades proliferativas benignas, tales como mioma, hiperplasia benigna de próstata y curación de heridas para la reducción de formación de cicatrices, reducción de formación de cicatrices durante la regeneración de nervios dañados, endometriosis, preeclampsia, hemorragia postmenopáusica e hiperestimulación ovárica.
- 50 Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar de este modo para el tratamiento de enfermedades acompañadas por neoangiogénesis. Esto es particularmente cierto para todos los tumores sólidos, por ejemplo tumores de mama, colon, renales, pulmonares y/o de cerebro, o sus metástasis, y se puede extender a un amplio
- 55

intervalo de enfermedades, en las que la angiogénesis patológica es persistente. Esto se aplica para enfermedades con asociación inflamatoria, enfermedades asociadas con edema de diversas formas, y enfermedades asociadas con proliferación de estromas y ampliamente reacciones estrómicas patológicas. Particularmente adecuado es el tratamiento para enfermedades ginecológicas en las que se pueden inhibir procesos angiogénicos, inflamatorios y estrómicos con carácter patológico. Por lo tanto, el tratamiento es una adición al armamento existente para tratar enfermedades asociadas con neoangiogénesis.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en particular en terapia y prevención de crecimiento tumoral y metástasis, especialmente en tumores sólidos de todas las indicaciones y etapas con o sin pretratamiento si el crecimiento tumoral está acompañado de angiogénesis persistente. Sin embargo, no está restringido a terapia tumoral, sino que también es de gran valor para el tratamiento de otras enfermedades con crecimiento vascular desregulado. Esto incluye retinopatía y otras enfermedades del ojo dependientes de angiogénesis (*por ejemplo* rechazo de trasplante de córnea, degeneración macular relacionada con la edad), artritis reumatoide, y otras enfermedades inflamatorias asociadas con angiogénesis, tales como psoriasis, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis de contacto, asma, esclerosis múltiple, restenosis, hipertensión pulmonar, apoplejía, y enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn. Esto incluye arteriopatía coronaria y periférica. Esto se puede aplicar para estados mórbidos tales como ascitis, edema, tal como edema asociado a tumor cerebral, trauma por altitud elevada, edema cerebral inducido por hipoxia, edema pulmonar y edema macular, o edema tras quemaduras y trauma. Además, esto es útil para neumopatía crónica, síndrome disneico del adulto. También para la resorción ósea y para enfermedades proliferativas benignas, tales como mioma, hiperplasia benigna de próstata, y curación de heridas para la reducción de formación de cicatrices. Esto es terapéuticamente valioso para el tratamiento de enfermedades en las que la deposición de fibrina o matriz extracelular es un problema, y la proliferación de estroma se acelera (*por ejemplo* fibrosis, cirrosis, síndrome de túnel carpiano). Además, esto se puede usar para la reducción de la formación de cicatrices durante la regeneración de nervios dañados, permitiendo la reconexión de axones. Otros usos son endometriosis, preeclampsia, hemorragia postmenopáusica e hiperestimulación ovárica.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o un N-óxido, en mezcla con uno o más excipientes adecuados. Esta composición es particularmente adecuada para el tratamiento de enfermedades de crecimiento vascular desregulado, o de enfermedades que están acompañadas de crecimiento vascular desregulado, como se explica anteriormente.

A fin de que los compuestos de la presente invención se usen como productos farmacéuticos, los compuestos o sus mezclas se pueden proporcionar en una composición farmacéutica, que, al igual que los compuestos de la presente invención para aplicación entérica, oral o parenteral, contienen material base inerte orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable adecuado, *por ejemplo* agua pura, gelatina, goma arábiga, lactato, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicol, *etc.*

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden proporcionar en una forma sólida, *por ejemplo* como comprimidos, grageas, supositorios, cápsulas, o en forma líquida, *por ejemplo* como una disolución, suspensión o emulsión. La composición farmacéutica puede contener adicionalmente sustancias auxiliares, *por ejemplo* conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, sales para ajustar la presión osmótica, o tampones.

Para aplicaciones parenterales (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), se prefiere disoluciones o suspensiones estériles para inyección, especialmente disoluciones acuosas de los compuestos en aceite de ricino que contiene polihidroxiétoxi.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener además agentes tensioactivos por ejemplo sales de ácido galénico, fosfolípidos de origen animal o vegetal, sus mezclas, y liposomas y sus partes.

Para la aplicación oral, se prefiere los comprimidos, grageas o cápsulas con talco y/o vehículos que contienen hidrocarburos y aglutinantes, *por ejemplo* lactosa, almidón de maíz y de patata. Es posible otra aplicación en forma líquida, *por ejemplo* como zumo, que contiene si es necesario un edulcorante.

La dosis se variará necesariamente dependiendo de la vía de administración, edad, peso del paciente, el tipo y gravedad de la enfermedad que se esté tratando, y factores similares. La dosis diaria está en el intervalo de 0,5 a 1.500 mg. Una dosis se puede administrar como dosis unitaria o en parte de la misma, y puede ser distribuida a lo largo del día.

En consecuencia, la dosis óptima se puede determinar por el médico que esté tratando a cualquier paciente particular.

Es posible que los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención se usen solos o, de hecho, en combinación con uno o más fármacos adicionales, particularmente fármacos contra el cáncer, o sus composiciones. Particularmente, es posible que dicha combinación sea una única entidad de una composición farmacéutica, *por ejemplo* una única formulación farmacéutica que contiene uno o más compuestos según la fórmula general (I), junto

5 con uno o más fármacos adicionales, particularmente fármacos contra el cáncer, o en una forma, *por ejemplo* un “kit de partes”, que comprende, por ejemplo, una primera parte distinta que contiene uno o más compuestos según la fórmula general I, y una o más partes distintas adicionales, conteniendo cada una uno o más fármacos adicionales, particularmente fármacos contra el cáncer. Más particularmente, dicha primera parte distinta se puede usar concomitantemente con dicha una o más partes distintas adicionales, o secuencialmente.

Otro aspecto de la presente invención es un método que se puede usar para preparar los compuestos según la presente invención.

PROCEDIMIENTOS GENERALES Y DETALLES EXPERIMENTALES

10 La siguiente Tabla enumera las abreviaturas usadas en los siguientes párrafos y en la sección de Ejemplos en tanto que no se expliquen dentro del cuerpo del texto. Las formas de los picos de RMN se señalan como aparecen en los espectros, y no se han considerado posibles efectos de mayor orden.

Los nombres químicos se generaron usando AutoNom2000 como se implementó en MDL ISIS Draw.

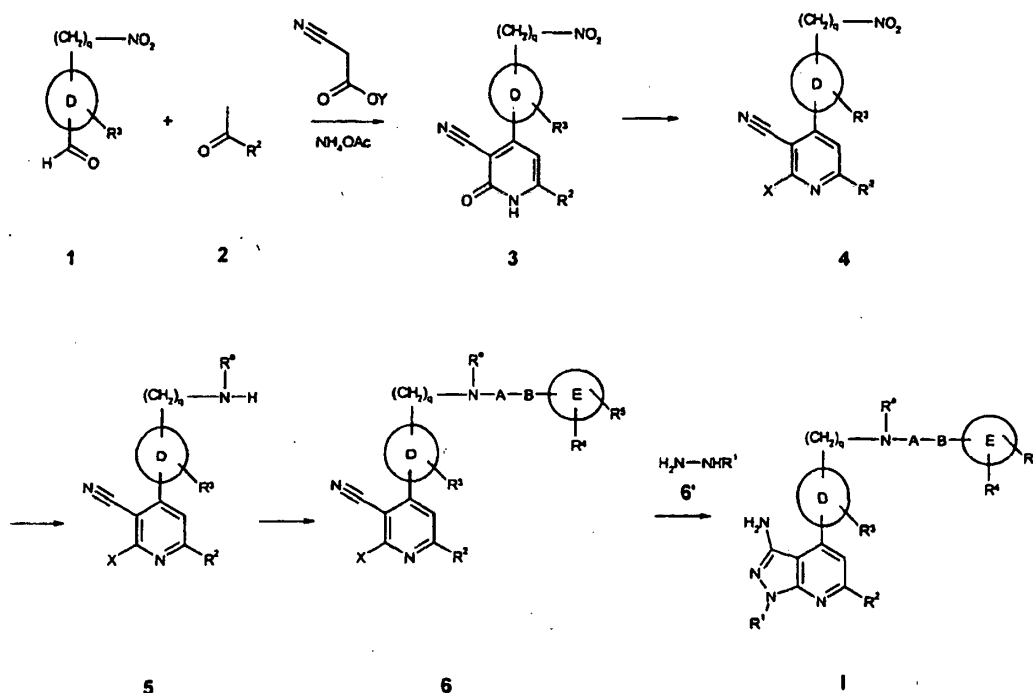
15 Los compuestos e intermedios producidos según los métodos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida para la persona experta en la técnica, y puede haber varias formas de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede no ser necesaria ninguna purificación. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante cristalización. En algunos casos, las impurezas se pueden eliminar mediante agitación en un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante cromatografía, particularmente cromatografía en columna ultrarrápida, usando por ejemplo cartuchos de gel de sílice preempaquetados, por ejemplo de Separtis, tal como el gel de sílice Isolute® Flash o el gel de sílice Isolute® Flash NH₂, en combinación con un autopurificador Flashmaster II (Argonaut/Biotage), y eluyentes tales como gradientes de hexano/EtOAc o DCM/etanol. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante HPLC preparativa, usando, por ejemplo, un autopurificador de Waters equipado con un detector de conjunto de diodos y/o un espectrómetro de masas de ionización por electropulverización en línea en combinación con una columna de fase inversa preempaquetada adecuada y eluyentes tales como gradientes de agua y acetonitrilo que
25 pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético o amoníaco acuoso.

Abreviatura	Significado
Ac	Acetilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
br	Ancho
c-	ciclo-
Cl	ionización química
d	Doblete
Dd	doblete de dobletes
DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletil-amina
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
eq.	Equivalente
ESI	ionización por electropulverización
GP	procedimiento general
HPLC	cromatografía de líquidos de altas prestaciones
LC-MS	espectrometría de masas con cromatografía de líquidos
M	Multiplete

MC	multiplete centrado
MS	espectrometría de masas
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm.
OTf	trifluorometilsulfonilo
1-PrOH	1-propanol
Pg	grupo protector
Q	cuartete
Rf.	a reflujo
r.t. o rt	temperatura ambiente
S	Singlete
sept.	Septete
T	Triplete
T3P	Anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico = 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatрифосфинано
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Los siguientes esquemas y procedimientos generales ilustran rutas sintéticas generales para los compuestos de fórmula general I de la invención, y no pretenden ser limitantes. Los ejemplos específicos se describen en los párrafos subsiguientes.

Esquema 1



Esquema 1 Procedimiento general para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), en la que X representa OTf, Cl, F, OAc, OMe, Y representa Me, Et y A, B, D, E, R^a, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y q son como se define en la descripción y reivindicaciones de esta invención.

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden sintetizar según el procedimiento representado en el Esquema 1. Las piridonas de fórmula general 3 son accesibles por ejemplo mediante un acoplamiento a múltiples componentes de un (hetero)arilcarbaldehído 1, una metilcetona 2, un cianoacetato de alquilo (por ejemplo cianoacetato de metilo o cianoacetato de etilo), por ejemplo, y una sal de amonio, preferiblemente acetato de amonio, en un disolvente adecuado, preferiblemente etanol, preferiblemente con calentamiento a temperaturas preferiblemente hasta el punto de ebullición del disolvente, con lo que, en el caso del etanol, se prefiere 80°C.

Las piridonas 3 así formadas se convierten en piridinas de fórmula general 4 que llevan un grupo saliente X en la posición C2, en las que X representa un grupo saliente, tal como, por ejemplo, trifluorometanosulfonilo (OTf), acetato (OAc), metoxi (OMe), Cl o F, entendiéndose que la lista de grupos salientes anteriormente mencionados no es limitante. Preferiblemente, X representa Cl, incluso más preferiblemente X representa OTf. La conversión de los compuestos intermedios de fórmula general 3 en compuestos intermedios de fórmula general 4 se puede lograr mediante una variedad de métodos que son bien conocidos por la persona experta en la técnica, *por ejemplo*, cuando X = Cl, mediante reacción con oxiclورو de fósforo, opcionalmente en presencia de un disolvente, *por ejemplo* DMF; o, *por ejemplo*, cuando X = OTf, mediante reacción con anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico, en presencia de una base adecuada, *por ejemplo* piridina, que también se puede usar como disolvente, opcionalmente en presencia de un disolvente inerte, *por ejemplo* diclorometano, preferiblemente a temperaturas que oscilan desde -20°C a la temperatura ambiente, con lo que se prefiere 0°C hasta la temperatura ambiente.

La reducción del grupo nitro en los compuestos intermedios de fórmula general 4 da lugar a compuestos amínicos intermedios de fórmula general 5. La persona experta en la técnica está bien al tanto de los muchos métodos para la reducción del grupo nitro, la reducción de los compuestos intermedios de fórmula general 4 con un agente reductor, tal como, *por ejemplo*, cloruro de estaño (II) dihidratado, en un disolvente adecuado, *por ejemplo*, etanol, preferiblemente con calentamiento a temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición de los disolventes, con lo que en el caso del etanol se prefiere 80°C.

Los compuestos intermedios de fórmula general 6 se forman a partir de los compuestos intermedios de fórmula general 5 mediante reacción con, *por ejemplo*, un isocianato adecuadamente funcionalizado (que conduce a ureas), un cloruro de sulfonilo adecuadamente funcionalizado (que conduce a sulfonilamidas), o un haluro de ácido adecuadamente funcionalizado, en particular un cloruro de ácido (que conduce a amidas carboxílicas), en presencia de una base adecuada según sea necesario, *por ejemplo* piridina, que también se puede usar como disolvente, opcionalmente en presencia de un disolvente inerte, *por ejemplo* diclorometano, acetonitrilo, DMF o THF, a temperaturas que oscilan preferiblemente desde -20°C hasta el punto de ebullición del disolvente, prefiriéndose la temperatura ambiente.

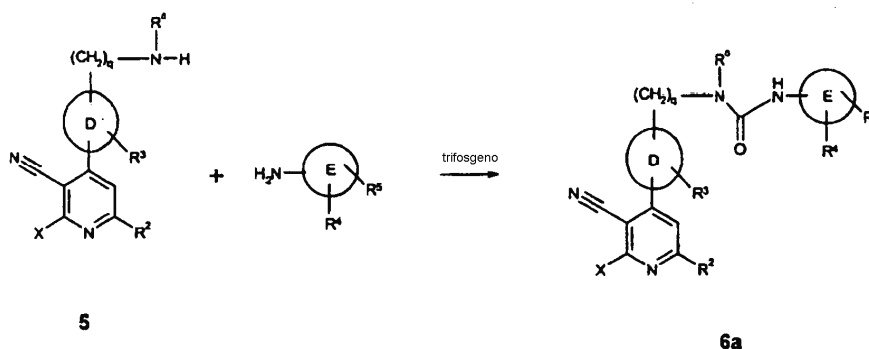
La reacción de compuestos intermedios de fórmula general 6 con, por ejemplo, una hidrazina 6' sustituida, preferiblemente en un disolvente adecuado, por ejemplo, 1-propanol, ("1-PrOH"), preferiblemente con calentamiento a temperaturas desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente, con lo que, en el caso de 1-PrOH se prefiere 100°C, conduce a compuestos de fórmula general I.

- 5 Existe comercialmente una variedad de bloques constructores de hidrazina sustituida nible, ya sea en forma de su base libre o como diversos tipos de sales (por ejemplo, hidroclozuros, oxalatos), que se pueden convertir en sus bases libres respectivas mediante tratamiento alcalino antes de la ciclación o *in situ*. Adicionalmente, las alquil-, alil- y bencilhidrazinas sustituidas (o sus sales de hidroclozuro respectivas) son accesibles a partir de los haluros de alquilo, de alilo y de bencilo respectivos, preferiblemente los bromuros de alquilo, alilo y bencilo respectivos, mediante reacción de sustitución nucleófila con una hidrazina protegida, tal como BocNHNH₂, en un disolvente inerte, preferiblemente MeOH, en presencia de un promotor de amina, por ejemplo Et₃N, preferiblemente con calentamiento a temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente, seguido de la desprotección de Boc empleando condiciones conocidas por la persona experta en la técnica, preferiblemente mediante tratamiento con HCl en una mezcla de éter dietílico y metanol (para un procedimiento representativo, véase J. Med. Chem. 2006, 49, 2170).

Los sustituyentes R^a, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ se pueden modificar adicionalmente en cada etapa (fórmula general 1 con la fórmula general 13) o en la última etapa (fórmula general I). Estas modificaciones pueden ser tales como introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, sustitución u otras reacciones. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos por la persona experta en la técnica, (véase, por ejemplo TW Greene y PGM Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a edición, Wiley 1999).

La persona experta en la técnica está bien al tanto de los métodos alternativos de formación de ureas, que pueden ser de especial importancia en los casos en los que los isocianatos respectivos no están fácilmente disponibles.

Esquema 2



25 **Esquema 2 Formación de urea mediante activación *in situ* de una de las dos aminas con trifosgeno y subsiguiente reacción con la segunda amina, en la que X representa OTf, Cl, F, OAc, OMe, y A, B, D, E, R^a, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y q son como se definen en la descripción y reivindicaciones de esta invención.**

En el Esquema 2 se representa un procedimiento alternativo para generar ureas de fórmula general 6a. En este caso, la formación de urea partiendo de aminas de fórmula general 5 se puede lograr mediante acoplamiento con una segunda amina funcionalizada vía conversión *in situ* de una de las aminas reaccionantes en el cloruro de carbamoilo respectivo, aril- o alquenilcarbamato (véase, por ejemplo, J. Org. Chem. 2005, 70, 6960 y las referencias citadas allí). Este procedimiento puede proporcionar una alternativa a la formación y aislamiento del isocianato respectivos derivado de una de las aminas de partida (véase por ejemplo Tetrahedron Lett. 2004, 45, 4769). Más particularmente, las ureas de fórmula 6a se pueden formar a partir de dos aminas adecuadamente funcionalizadas y un equivalente de fosgeno adecuado, preferiblemente trifosgeno, preferiblemente en un disolvente inerte, preferiblemente acetonitrilo, a temperaturas que oscilan preferiblemente desde -20°C hasta la temperatura ambiente, prefiriéndose la temperatura ambiente.

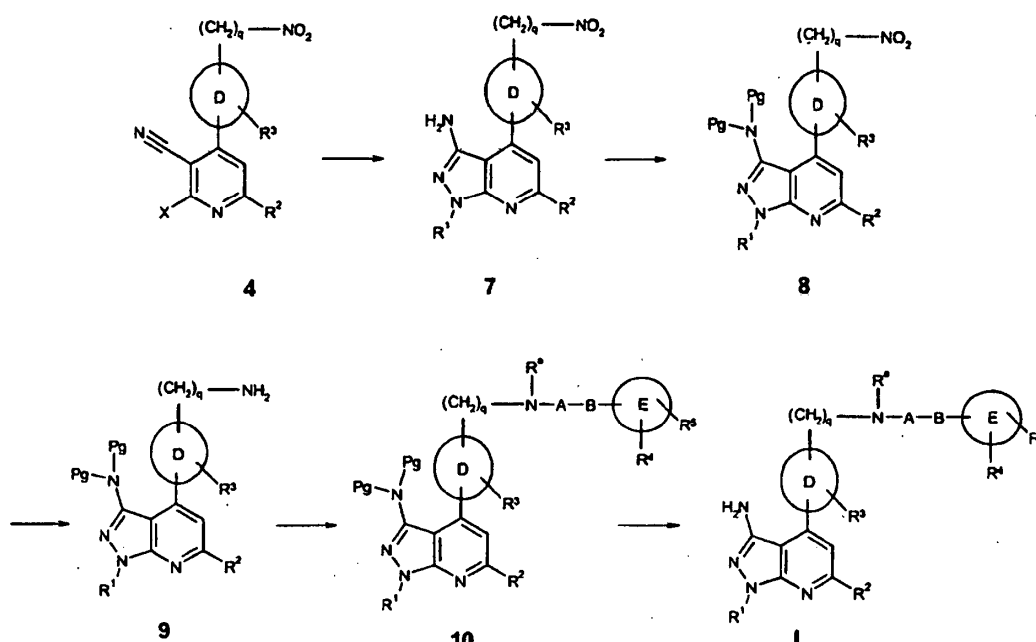
Los procedimientos para la preparación de (hetero)arilaminas funcionalizadas son bien conocidos por la persona experta en la técnica. Partiendo de (hetero)arilaminas o nitro(hetero)arilenos comercialmente disponibles bien conocidos, se pueden aplicar transformaciones, incluyendo, pero sin limitarse a, alquilaciones, sustituciones nucleófilas o electrófilas, acilaciones, halogenaciones, nitraciones, sulfonilaciones, acoplamientos catalizados por metales (de transición), metalaciones, transposiciones, reducciones, y/u oxidaciones, para preparar aminas funcionalizadas ser usadas en la etapa de formación de ureas. Además de procedimientos específicos dados en la siguiente sección experimental, en la literatura científica y de patentes se pueden encontrar procedimientos detallados (véanse, por ejemplo, los documentos WO2005051366, WO2005110410, WO2005113494, WO2006044823), que se incorporan aquí en su totalidad para referencia.

En el caso de la conversión de aminas de fórmula general 5 en amidas, también es posible hacer reaccionar aminas de fórmula general 5 con un éster apropiado según un método descrito en J. Org. Chem. 1995, 60, 8414, en presencia de trimetilaluminio y en disolventes adecuados tales como tolueno, preferiblemente a temperaturas de 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente. Para la formación de amidas, sin embargo, también están disponibles todos los procedimientos que son conocidos a partir de la química peptídica para la persona experta en la técnica. Por ejemplo, el ácido correspondiente, que se puede obtener a partir del éster correspondiente mediante saponificación, se puede hacer reaccionar con aminas de fórmula general 5 en disolventes polares apróticos, tales como, por ejemplo, DMF, vía un derivado de ácido activado, que es obtenible, por ejemplo, con hidroxibenzotriazol y una carbodiimida, tal como, por ejemplo, diisopropilcarbodiimida (DIC), a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente a 80°C, o también con reactivos preformados, tales como, por ejemplo, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), (véase, por ejemplo, Chem. Comm. 1994, 201), a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente a temperatura ambiente, o también con agentes activantes tales como dicitohexilcarbodiimida (DCC)/dimetilaminopiridina (DMAP) o *N*-etil-*N*-dimetilaminopropil-carbodiimida (EDCI)/dimetilaminopiridina (DMAP) o T3P. La adición de una base adecuada, tal como *N*-metilmorfolina, por ejemplo, puede ser necesaria. La formación de amidas también se puede lograr vía el haluro de ácido, anhídrido de ácido mixto, imidazolida o azida.

Los ácidos carboxílicos requeridos para las reacciones de acoplamiento de amidas descritas anteriormente están comercialmente disponibles o son accesibles a partir de ésteres carboxílicos o nitritos comercialmente disponibles. Como alternativa, los (hetero)arilos que poseen un sustituyente de metileno nitrilo están fácilmente accesibles a partir de los haluros respectivos vía reacciones de sustitución nucleófila (*por ejemplo* KCN, KI catalítico, EtOH/H₂O). La incorporación de funcionalidad adicional en materiales de partida comercialmente disponibles se puede lograr mediante una multitud de reacciones de transformación aromática conocidas por la persona experta en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, halogenaciones electrófilas, nitraciones electrófilas, acilaciones de Friedel-Crafts, desplazamiento nucleófilo de flúor por nucleófilos de oxígeno y transformación de ácidos (hetero)arilcarboxílicos en amidas y reducción subsiguiente a aminas bencílicas, en los que estos dos últimos métodos son de particular importancia para la introducción de cadenas laterales de éter y/o aminometileno.

Los nitrilos y ésteres bencílicos (y sus análogos heteroarílicos) se pueden alquilar eficientemente en la posición bencílica en condiciones básicas, y se pueden hidrolizar subsiguientemente a los ácidos alquilados correspondientes. Las condiciones para las α -alquilaciones de nitrilos y ésteres incluyen, pero no se limitan a, el uso de bromuros de alquilo o yoduros de alquilo como electrófilos en condiciones básicas en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fases, en un sistema disolvente mono- o bifásico. Particularmente, usando como especie electrófila yoduros de alquilo en exceso, se obtienen nitritos α,α -dialquilados. Más particularmente, usando 1, ω -dihaloalquilos como electrófilos, se pueden instalar restos cicloalquílicos en la posición bencílica de nitrilos y ésteres (J. Med. Chem. 1975, 18, 144; documento WO 2003022852). Incluso más particularmente, usando un 1,2-dihaloetano, tal como, por ejemplo, 1,2-dibromoetano o 1-bromo-2-cloroetano, un anillo de ciclopropano se puede instalar en la posición bencílica de un nitrilo o un éster. La hidrólisis de nitrilos para producir ácidos carboxílicos se puede lograr, según es conocido por la persona experta en la técnica, en condiciones mediadas por ácidos o bases.

Esquema 3



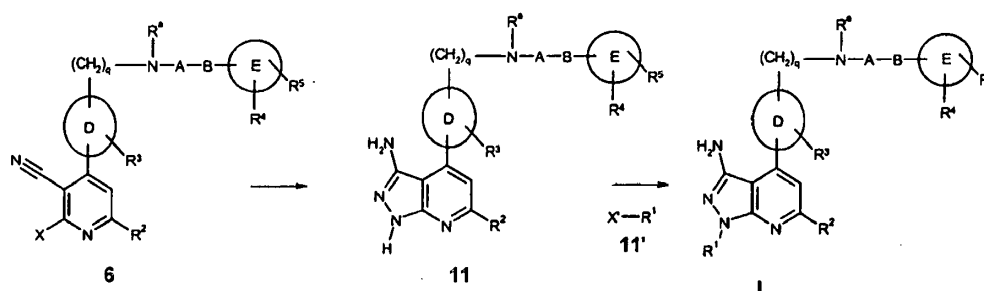
Esquema 3 Procedimiento general alternativo para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), en la que X representa OTf, Cl, F, OAc, OMe, y A, B, D, E, R^a, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y q son como se definen en la descripción y reivindicaciones de esta invención. El grupo 3-amino en el anillo pirazólico de los compuestos de la fórmula general 8, 9, y 10 puede estar sustituido con uno o dos grupos protectores Pg, preferiblemente uno o dos grupos Boc, o incluso más preferiblemente dicho grupo amino puede estar protegido en forma de una ftalimida.

En el Esquema 3 se representa una ruta sintética alternativa para los compuestos de fórmula general (I). Las piridinas de la fórmula general 4, que se puede preparar como se describe anteriormente, se pueden convertir en las pirazolopiridinas respectivas de fórmula general 7 mediante ciclación con hidrazinas sustituidas en un disolvente adecuado, por ejemplo, 1-propanol, a temperaturas desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente, con lo que, en el caso de 1-PrOH, se prefiere 100°C.

La protección del grupo 3-amino de núcleo de pirazol conduce a compuestos de la fórmula general 8. Los grupos protectores adecuados para las funciones amino son bien conocidos por la persona experta en la técnica (véase, por ejemplo, TW Greene y PGM Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley 1999). Preferiblemente, el grupo 3-amino está protegido mediante la formación de la ftalimida respectiva. En particular, la protección con ftalimido de 3-aminopirazoles se puede lograr mediante reacción de la amina con anhídrido ftálico en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo acetonitrilo o dioxano, opcionalmente en presencia de un mediador básico, por ejemplo Et₃N, DIPEA o DMAP, en temperaturas desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo.

La nitrorreducción que produce compuestos de la fórmula general 9 y por ejemplo urea, sulfonamida, o la formación de amidas para dar compuestos de fórmula general 10 son factibles como se describe anteriormente. Finalmente, los compuestos de la presente invención (I) son accesibles mediante desprotección del grupo amino en compuestos de la fórmula general 10. Preferiblemente, la escisión del grupo ftalimido se puede lograr, como es conocido por la persona experta en la técnica, mediante reacción con hidrazina o hidrato de hidrazina en disolventes tales como EtOH a temperaturas desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo.

Esquema 4

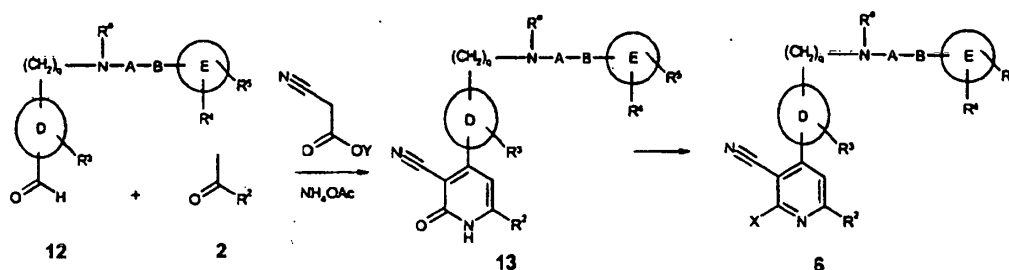


Esquema 4 Procedimiento general adicional para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) empleando una última etapa de N1-funcionalización, en la que X representa OTf, Cl, F, OAc, OMe, y X' representa OTf, Cl, Br, I, OMs (metanosulfonilo), OAc, y A, B, D, E, R^a, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y q son como se definen en la descripción y reivindicaciones de esta invención.

Como un procedimiento opcional adicional que conduce a compuestos de la presente invención, la introducción de sustituyentes R¹ como están presentes en compuestos de la presente invención de fórmula general I se puede lograr tras la formación de 1H-pirazolopiridinas 11 mediante alquilación o acilación y reducción subsiguiente (Esquema 4). Este procedimiento es de particular importancia si no existen fácilmente hidrazinas apropiadamente sustituidas. Las 1H-pirazolopiridinas de fórmula general 11 son accesibles a partir de intermedios sintéticos de fórmula 6 (que se pueden preparar como se describe anteriormente) mediante ciclación con hidrazina, o más preferiblemente con hidrato de hidrazina, en un disolvente adecuado, preferiblemente 1-propanol, a temperaturas desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente, con lo que en el caso de 1-PrOH se prefiere 100°C. La introducción de grupos R¹ para producir compuestos de la presente invención de fórmula general I se puede lograr empleando diversas condiciones para introducir sustituyentes a átomos de nitrógeno como es conocido por la persona experta en la técnica. Estas condiciones incluyen, pero no se limitan a, alquilaciones en condiciones básicas empleando haluros de alquilo, de alilo, de bencilo, o compuestos α-halocarbonílicos como electrófilos (por ejemplo el documento WO2005056532; Chem. Pharm. Bull. 1987, 35, 2292; J. Med. Chem. 2005, 48, 6843), alquilaciones en condiciones reductoras empleando aldehídos como electrófilos y un agente reductor apropiado (por ejemplo, BH₃•pyr, NaBH(OAc)₃, NaBH₃CN, NaBH₄), alquilaciones de tipo Mitsunobu que emplean alcoholes primarios o secundarios como electrófilos (por ejemplo, Tetrahedron 2006, 62, 1295; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687), o N-acilaciones (véase por ejemplo J. Med. Chem. 2005, 48, 6843), seguido opcionalmente de la reducción de amida. La presencia del grupo 3-amino puede dar lugar a mezclas de productos regioisómeros en algunas de estas condiciones que requieren la separación de productos regioisómeros mediante métodos conocidos por la persona experta en la técnica. La protección intermitente del grupo 3-amino (por ejemplo mediante formación de un grupo

ftalimido, en condiciones como se describe anteriormente, seguido de la sustitución N1 y la escisión del grupo protector puede permitir en su lugar la introducción regioselectiva de sustituyentes en N1 (véase por ejemplo el documento US20040235892). Las condiciones para la N1-alkilación de 3-aminopirazoles de la fórmula general 11 incluyen, pero no se limitan a, tratamiento con un exceso del electrófilo respectivo (por ejemplo haluros de alquilo, de alilo, de bencilo o compuestos α -halocarbonílicos) en presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio o carbonato de cesio, en DMF a temperaturas desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente. Incluso más preferiblemente, los 1H-pirazoles de fórmula general 11 se desprotonan con hidruro de sodio en DMF a temperaturas desde 0°C hasta 80°C, seguido de la reacción con el electrófilo respectivo (por ejemplo, haluros de alquilo, de alilo, de bencilo o compuestos α -halocarbonílicos) en DMF a temperaturas desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente.

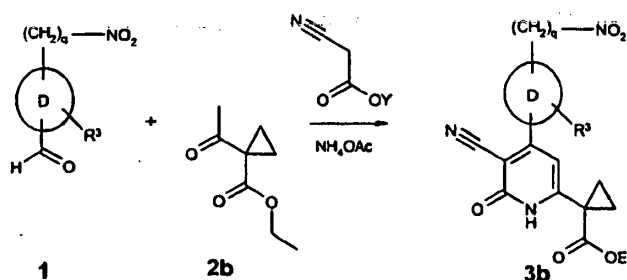
Esquema 5



Esquema 5 Orden alternativa de transformaciones para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), en la que X representa OTf, Cl, F, OAc, OMe, Y representa Me, Et y A, B, D, E, R^a , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y q son como se define en la descripción y reivindicaciones de esta invención.

Como alternativa al procedimiento mostrado en el Esquema 1, el orden de conversiones se puede cambiar como se ejemplifica en el Esquema 5. Una parte norte completamente funcionalizada de compuestos de la presente invención puede estar ya presente en aldehídos de fórmula general 12, que conduce, con el acoplamiento de múltiples componentes como se describe anteriormente, a piridonas de fórmula general 13. La conversión de piridonas de fórmula general 13 en piridinas de fórmula general 6 se puede lograr como se describe anteriormente.

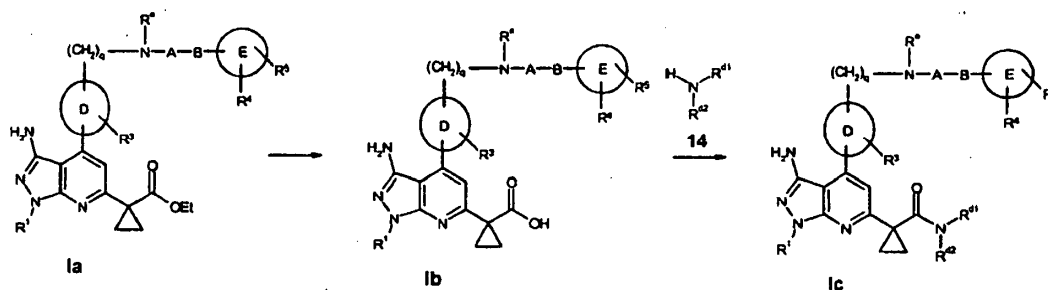
Esquema 6



Esquema 6 Síntesis de piridonas de fórmula 3b, en la que Y representa Me, Et y D, R^3 , y q son como se definen en la descripción y reivindicaciones de esta invención.

El Esquema 6 representa la síntesis más específica de piridonas de fórmula 3b, que a su vez se pueden usar como sustratos en esas conversiones descritas anteriormente, especialmente aquellas en el Esquema 1 y Esquemas subsiguientes. Además, la metil cetona 2b se puede usar en la conversión mostrada en el Esquema 5 sustituyendo el sustrato 2. La metil cetona 2b es accesible a partir del α -cetoéster correspondiente mediante ciclopropanación por diversas condiciones conocidas por la persona experta en la técnica, por ejemplo como se describe en los documentos US20030065212 y US5286723. Opcionalmente, la funcionalidad de éster etílico en el sustrato 2b, en la piridona 3b y los productos subsiguientes se puede modificar posteriormente. Estas modificaciones pueden incluir, pero no se limitan a, transesterificaciones, saponificaciones, formaciones de amida, reducciones y aminaciones subsiguientes o eterificaciones o transposiciones de Curtius y funcionalizaciones de aminas subsiguientes conocidas por la persona experta en la técnica.

Esquema 7



Esquema 7 Síntesis de compuestos de fórmula general Ic, en la que A, B, D, E, R_a, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^{d1}, R^{d2} y q son como se definen en la descripción y reivindicaciones de esta invención.

- 5 Como una ejemplificación más específica de las interconversiones químicas descritas anteriormente, el Esquema 7 representa la transformación de ésteres de fórmula general Ia en amidas de fórmula general Ic, vía saponificación de éster, por ejemplo mediante tratamiento con una base, tal como, por ejemplo, NaOH, proporcionando ácidos carboxílicos de fórmula general Ib, seguido de la reacción con aminas de fórmula general 14 en presencia de un agente de acoplamiento, como se describe anteriormente, tal como, por ejemplo, T3P.

SÍNTESIS DE INTERMEDIOS CLAVE

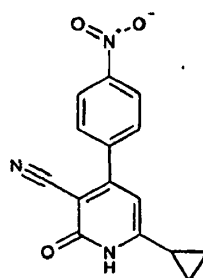
- 10 En los párrafos siguientes se describen procedimientos detallados para la síntesis de intermedios clave para los compuestos de la presente invención.

Procedimiento General 1 (GP 1): Acoplamiento de múltiples componentes a piridona [véanse los esquemas 1, 5 y 6]

- 15 A una suspensión de acetato de amonio (6-8 eq.) en EtOH (60 ml por mmol de NH₄OAc) se añadieron sucesivamente el componente respectivo metilcetona (1 eq.), cianoacetato de metilo (1 eq.), y 4-nitrobenzaldehído (1 eq.). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1-5 h, y subsiguientemente durante 16 h a r.t. El precipitado se separó por filtración, se lavó con EtOH y hexano, y se secó para dar la piridona con pureza suficiente para uso en transformaciones subsiguientes sin etapas de purificación adicionales. La concentración del filtrado dio lugar a la precipitación de piridona adicional mejorando el rendimiento global del acoplamiento de múltiples componentes.

- 20 Ejemplificación de GP 1:

Preparación de 6-ciclopropil-4-(4-nitro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carbonitrilo



- 25 La reacción de 17,9 g de acetato de amonio (233 mmoles, 7 eq.), 3,5 ml de cianoacetato de metilo (40 mmoles, 1,2 eq.), 3,8 ml de 1-ciclopropil-etanona (38 mmoles, 1,15 eq.), y 5 g de 4-nitrobenzaldehído (33 mmoles, 1 eq.) produjo 3,23 g de producto (11,5 mmoles, 35% de rendimiento).

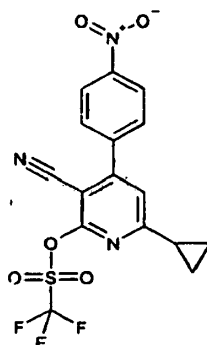
RMN ¹H (d₆-DMSO; 300 MHz): 12,82 (br. s, 1 H); 8,37 (d, 2 H); 7,88 (d, 2 H); 6,10 (s, 1 H); 2,00 (m, 1 H); 1,00-1,25 (m, 4 H).

Procedimiento General 2 (GP 2): Formación de triflato [véanse los Esquemas 1 y 5]

- 30 A una disolución de la piridona respectiva (1 eq.) en DCM (8 ml por mmol de piridona) se añadió piridina (1,5 eq.) y, subsiguientemente, a 0°C, gota a gota, anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (1,5 eq.). Como alternativa, la reacción se llevó a cabo en piridina sin DCM adicional. La mezcla resultante se calentó gradualmente a temperatura ambiente, y la agitación se continuó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se paralizó con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM, y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida proporcionó los 2-piridil-triflatos.

Ejemplificación de GP 2:

Preparación de éster 3-ciano-6-ciclopropil-4-(4-nitro-fenil)-piridin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico



- 5 La reacción de 1,5 g de 6-ciclopropil-4-(4-nitro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carbonitrilo (5,3 mmoles, 1 eq.), y 2,69 ml de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (16 mmoles, 3 eq.) en piridina pura produjo 1,49 g de producto (3,6 mmoles, 68% de rendimiento).

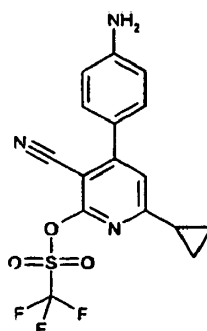
RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz): 8,41 (d, 2 H); 7,78 (d, 2 H); 7,40 (s, 1 H); 2,15 (m, 1 H); 1,20-1,30 (m, 4H).

Procedimiento General 3 (GP 3): Nitrorreducción [véanse los Esquemas 1 y 3]

- 10 El nitrocompuesto correspondiente (1 eq.) se disolvió en EtOH (5-7 ml por mmol de nitrocompuesto) y se trató en una contracorriente de argón en porciones de SnCl₂·2H₂O (5 eq.). La suspensión resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 70°C durante 30 a 120 min. La mezcla de reacción se vertió en una disolución de NH₃ al 25% (25 ml por mmol de nitrocompuesto), se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera dos veces, se secaron y se concentraron a vacío. La anilina resultante se usó habitualmente para reacciones subsiguientes, sin etapas de purificación adicionales.

15 Ejemplificación de GP 3:

Preparación de éster 4-(4-amino-fenil)-3-ciano-6-ciclopropil-piridin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico



- 20 De forma análoga a GP 3, la reacción de 1,49 g de éster 3-ciano-6-ciclopropil-4-(4-nitro-fenil)-piridin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (3,6 mmoles, 1 eq.) con 4,1 g de cloruro de estaño (II) dihidratado (18,19 mmoles, 5 eq.) en 20 ml de EtOH produjo 1,2 g de la anilina deseada (3,1 mmoles, 86% de rendimiento).

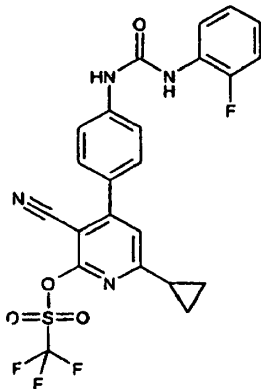
RMN ¹H (d₆-DMSO; 300 MHz): 7,76 (s, 1 H); 7,51 (d, 2 H); 6,70 (d, 2 H); 5,92 (br. s, 2 H); 2,31 (m, 1 H); 1,15-1,20 (m, 2 H); 0,96-1,00 (m, 2 H).

Procedimiento General 4 (GP 4): Formación de urea [véanse los Esquemas 1 y 4]

- 25 Se disolvió la anilina respectiva (1 eq.) en DCM (4 ml por mmol de anilina) y se trató con el isocianato disponible comercialmente correspondiente (1-1,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC indicó el consumo completo de la anilina de partida (habitualmente 16 h). La mezcla de reacción se concentró a vacío. En la mayoría de los casos, en la ciclación subsiguiente se usó la urea bruta sin purificación adicional; sin embargo, en los casos con formación de urea incompleta (como se juzgó mediante TLC), se aplicó cromatografía en columna ultrarrápida para la purificación.

Ejemplificación de GP 4:

Preparación de éster 3-ciano-6-ciclopropil-4-{4-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-piridin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico



- 5 De forma análoga a GP 4, la reacción de 200 mg de éster 4-(4-amino-fenil)-3-ciano-6-ciclopropil-piridin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (0,522 mmoles) y 71 μ l de 1-fluoro-2-isocianato-benceno produjeron 179 mg de producto (0,343 mmoles, 66% de rendimiento).

RMN ^1H (d6-DMSO, 300 MHz): 9,42 (1 H); 8,69 (1 H); 8,10 (1 H); 7,83 (1 H); 7,61-7,74; (4 H); 7,21 (1 H); 7,11 (1 H); 7,00 (1 H); 2,32 (1 H); 1,19 (2 H); 0,99 (2 H).

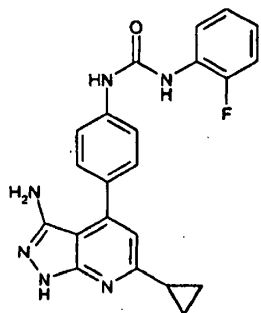
10 **Procedimiento General 5 (GP 5): Formación de pirazolopiridina** [véanse los Esquemas 1 y 4]

La urea bruta o purificada (1 eq.; comparar con GP 4) se disolvió en 1-PrOH (12-15 ml por mmol de urea) y se trató opcionalmente con Et_3N (1,5 eq) y subsiguientemente con hidrato de hidrazina al 80% (1-3 eq.) o una hidrazina sustituida (1-3 eq.). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 3 h, se concentró a vacío, y el producto pirazolopiridínico se aisló mediante cromatografía en columna ultrarrápida seguido de recristalización y/o purificación mediante HPLC preparativa.

15

Ejemplificación de GP 5:

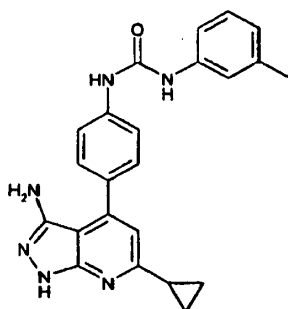
Preparación de 1-[4-(3-amino-6-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-fenil]-3-(2-fluoro-fenil)-urea



- 20 De forma análoga a GP 5, la reacción de 175 mg de éster 3-ciano-6-ciclopropil-4-{4-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-piridin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (0,336 mmoles) con 62 μ l hidrato de hidrazina al 80% en 1-propanol produjo 35 mg de producto (0,087 mmoles, 26% de rendimiento).

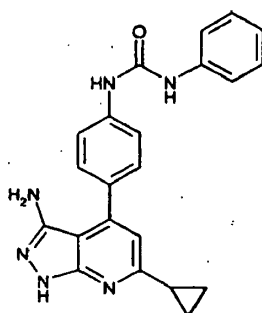
RMN ^1H (d6-DMSO, 300 MHz): 11,95 (1 H); 9,26 (1 H); 8,60 (1 H); 8,12 (1 H); 7,59 (2 H); 7,50 (2 H); 7,20 (1 H); 7,10 (1 H); 6,99 (1 H); 6,80 (1 H); 4,45 (2 H); 2,15 (1 H); 0,94 (4 H).

Preparación de 1-[4-(3-amino-6-ciclo-propil-1H-pirazolo-[3,4-b]piridin-4-il)-fenil]-3-m-tolil-urea



RMN ^1H : (d6-DMSO, 400 MHz): 11,96 (s, 1 H); 8,83 (s, 1 H); 8,61 (s, 1 H); 7,60 (d, 2 H); 7,48 (d, 2 H); 7,26 (br. s, 1 H); 7,20 (m, 1 H); 7,12 (t, 1 H); 6,81 (s, 1 H); 6,77 (br. d, 1 H); 4,46 (br. s, 2 H); 2,25 (s, 3 H); 2,15 (m, 1 H); 0,96 (m, 4 H).

- 5 Preparación de 1-[4-(3-amino-6-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-fenil]-3-fenil-urea



RMN ^1H (d6-DMSO, 400 MHz): 11,97 (1 H); 8,91 (1 H); 8,78 (1 H); 7,63 (2 H); 7,45-7,59 (4 H); 7,30 (2 H); 6,99 (1 H); 6,86 (1 H); 4,48 (2 H); 2,19 (1 H); 1,00 (4 H).

Procedimiento General 6 (GP 6): N1-alkilación de 1H-pirazolopiridinas [véase el Esquema 4]

- 10 La 1H-pirazolopiridina respectiva se disolvió en DMF seca en una atmósfera de argón y se trató con hidruro de sodio, y subsiguientemente se agitó a 50°C durante 1 h. Se añadió gota a gota una disolución del haluro de alquilo respectivo en DMF, y se continuó agitando a 50°C durante 1 h. [En los casos en los que el haluro respectivo sólo estaba disponible como una sal (por ejemplo, sal de hidrocloreuro o de hidrobromuro), esta sal se disolvió en DMF y se trató con Et₃N en exceso, y la suspensión resultante se añadió a la 1H-pirazolopiridina desprotonada al filtrarla a través un filtro Millipore]. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se paralizó con agua, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida, opcionalmente seguida de recristalización o purificación mediante HPLC preparativa produjo las pirazolopiridinas alquiladas deseadas.
- 15

Procedimiento General 7 (GP 7): Formación de urea mediada por trifosgeno [véase el Esquema 2]

- 20 Se disolvió anilina (1,2 eq.) en 10 ml de acetonitrilo y se trató con trifosgeno (0,2 mmoles, 0,4 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en la que se añadió un 2-piridiltriflato (por ejemplo, de fórmula general 5) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, y la urea bruta se purificó mediante cromatografía en columna o se usó sin etapas de purificación adicionales en la ciclación subsiguiente con una hidrazina (como se describe en GP 5).

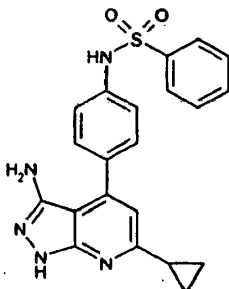
- 25 **Procedimiento general 8 (GP 8): Sulfonilación y formación de pirazolopiridina** [véase el Esquema 1, en el que A es -S(O)₂-]

- Se trató una disolución de la anilina respectiva (1 eq.) con trietilamina (1,5 eq.) y el cloruro de sulfonilo respectivo (1,1 eq.) en THF, y se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC indicó la conversión completa de la anilina de partida. Después, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N enfriado con hielo. Se agitó durante 10 minutos y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La sulfonilamida bruta se usó sin purificación en la ciclación subsiguiente o se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna. La sulfonilamida bruta o purificada se disolvió en 1-PrOH, y se trató opcionalmente con Et₃N (1,5 eq.) y subsiguientemente con hidrato de hidrazina al 80% (1-3 eq.) o una hidrazina sustituida (1-3 eq.). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 3 h, se concentró a vacío, y el producto
- 30

pirazolopiridínico se aisló mediante cromatografía en columna ultrarrápida seguida de recristalización y/o purificación mediante HPLC preparativa.

Ejemplificación de GP 8:

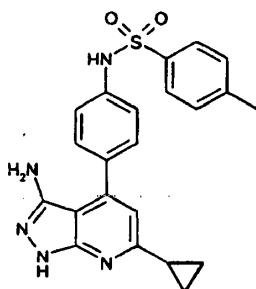
Preparación de N-[4-(3-amino-6-ciclo-propil-1H-pirazolo-[3,4-b]piridin-4-il)-fenil]-benceno-sulfonamida



5

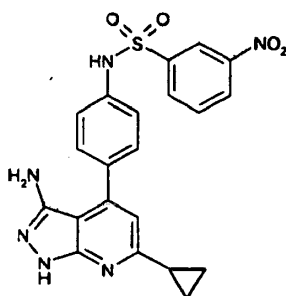
RMN ^1H (d6-DMSO, 400 MHz): 11,98 (s, 1 H); 10,56 (s, 1 H); 7,78 (d, 2 H); 7,50-7,65 (m, 3 H); 7,41 (d, 2 H); 7,20 (d, 2 H); 6,74 (s, 1 H); 4,35 (s, 2 H); 2,10 (m, 1 H); 0,90 (m, 4 H).

Preparación de N-[4-(3-amino-6-ciclo-propil-1H-pirazolo-[3,4-b]piridin-4-il)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida



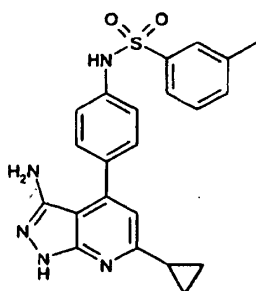
10 RMN ^1H (d6-DMSO, 300 MHz): 11,92 (s, 1 H); 10,70 (s, 1 H); 7,67 (d, 2 H); 7,41 (d, 2 H); 7,32 (d, 2 H); 7,19 (d, 2 H); 6,73 (s, 1 H); 4,32 (s, 2 H); 2,30 (s, 3 H); 2,12 (m, 1 H); 0,92 (m, 4 H).

Preparación de N-[4-(3-amino-6-ciclo-propil-1H-pirazolo-[3,4-b]piridin-4-il)-fenil]-3-nitro-bencenosulfonamida



15 RMN ^1H (d6-DMSO, 300 MHz): 11,96 (s, 1 H); 10,73 (s, 1 H); 8,51 (m, 1 H); 8,42 (br. d, 1 H); 8,16 (br. d, 1 H); 7,73 (t, 1 H); 7,46 (d, 2 H); 7,22 (d, 2 H); 6,75 (s, 1 H); 4,30 (s, 2 H); 2,12 (m, 1 H); 0,91 (m, 4 H).

Preparación de N-[4-(3-amino-6-ciclo-propil-1H-pirazolo-[3,4-b]piridin-4-il)-fenil]-3-metil-bencenosulfonamida



RMN ¹H (d6-DMSO, 400 MHz): 11,97 (s, 1 H); 10,74 (s, 1 H); 7,58 (m, 1 H); 7,40-7,50 (m, 5 H); 7,20 (d, 2 H); 6,76 (s, 1 H); 4,32 (s, 2 H); 2,30 (s, 3 H); 2,10 (m, 1 H); 0,93 (m, 4 H).

Procedimiento General 9 (GP 9): Formación y ciclación de amida

- 5 Se disolvió la anilina respectiva (1 eq.) en DCM (12 ml por mmol de anilina) y se trató con piridina (1,5 eq.) y el cloruro de ácido carboxílico respectivo (1,2 eq.; que se preparó tratando el ácido carboxílico correspondiente con cloruro de tionilo seguido de concentración a vacío). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC indicó el consumo completo de la anilina de partida (habitualmente 16 h). La mezcla de reacción se paralizó con NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron y se concentraron a vacío.
- 10 En la mayoría de los casos, en la ciclación subsiguiente se usó la amida bruta sin purificación adicional; sin embargo, en los casos en los que la formación de amida estaba incompleta (como se juzga mediante TLC) se aplicó cromatografía ultrarrápida en columna para la purificación. La amida carboxilica bruta o purificada se disolvió en 1-PrOH y se trató opcionalmente con Et₃N (1,5 eq.) y subsiguientemente con hidrato de hidrazina al 80% (1-3 eq.) o una hidrazina sustituida (1-3 eq.). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 3 h, se concentró a vacío, y el producto pirazolopiridínico se aisló mediante cromatografía en columna ultrarrápida seguida de recristalización y/o purificación mediante HPLC preparativa.
- 15

Procedimiento General 10 (GP 10): Saponificación de éster

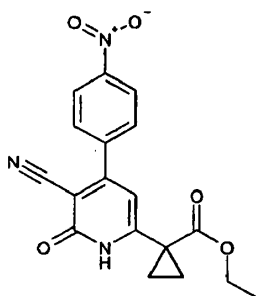
- El éster de ácido carboxílico se trató con EtOH y una disolución de hidróxido de sodio acuoso (1 mol por litro), y se agitó durante 3 horas a 80°C. A la disolución fría se añadió el mismo volumen de agua. La mezcla se acidificó con una disolución de ácido cítrico al 20%. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el ácido carboxílico.
- 20

Procedimiento General 11 (GP 11) Formación de amida

- El ácido carboxílico (1 eq.) se suspendió en DCM y se trató con la amina (1,3 eq.) y 4-metilmorfolina (5 eq.). La suspensión se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y después se enfrió con hielo. Se añadió 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxa-trifosfinao (T3P; 2 eq.), y la disolución se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío, se recogió en una disolución de bicarbonato de sodio, y se agitó. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para producir la amida. En algunos casos, fueron necesarias etapas de purificación adicionales (cromatografía en columna ultrarrápida y/o HPLC preparativa).
- 25

Intermedio 1.1

- 30 Preparación de éster etílico del ácido 1-[5-ciano-4-(4-nitro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-il]ciclopropanocarboxílico

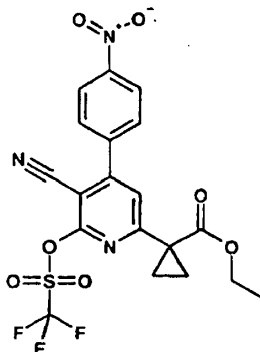


De forma análoga a GP 1, la reacción de 28,9 g de acetato de amonio (375 mmoles, 8 eq.), 5 ml de cianoacetato de etilo (47,3 mmoles, 1 eq.), 7,32 g de éster etílico del ácido 1-acetil-ciclopropanocarboxílico (47 mmoles, 1 eq.), y 7,08 g de 4-nitro-benzaldehído (47 mmoles, 1 eq.) produjo 7,2 g de producto (43% de rendimiento).

RMN ^1H (d_6 -DMSO; 300 MHz): 13,12 (br. s, 1 H); 8,38 (d, 2 H); 7,94 (d, 2 H); 6,51 (br. s, 1 H); 4,10 (q, 2 H); 1,49 (br. s, 4 H); 1,16 (t, 3 H).

Intermedio 1.2

5 Preparación de éster etílico del ácido 1-[5-ciano-4-(4-nitro-fenil)-6-trifluorometanosulfoniloxipiridin-2-il]ciclopropanocarboxílico

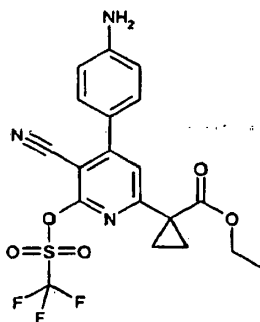


De forma análoga a GP 2, la reacción de 7,2 g de **Intermedio 1.1** (20,4 mmoles, 1 eq.), 2,5 ml de piridina seca (30,6 mmoles, 1,5 eq.), 5,14 ml de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (30,6 mmoles, 1,5 eq.) en 320 ml DCM produjo 4,2 g de triflato de 2-piridilo (8,65 mmoles, 43% de rendimiento).

10 RMN ^1H (d_6 -DMSO; 300 MHz): 8,47 (d, 2 H); 8,25 (s, 1 H); 8,05 (d, 2 H); 4,14 (q, 2 H); 1,75 (m, 2 H); 1,62 (m, 2 H); 1,17 (t, 3 H).

Intermedio 1.3

Preparación de éster etílico del ácido 1-[4-(4-amino-fenil)-5-ciano-6-trifluorometanosulfoniloxipiridin-2-il]ciclopropanocarboxílico

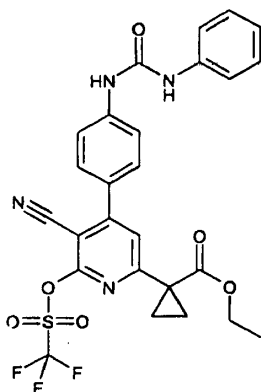


15 De forma análoga a GP 3, la reacción de 3,8 g de **Intermedio 1.2** (7,8 mmoles, 1 eq.) con 8,83 g de cloruro de estaño (II) dihidratado (39,1 mmoles, 5 eq.) en 200 ml de EtOH produjo 3,57 g de la anilina (7,38 mmoles, 94% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional.

20 RMN ^1H (d_6 -DMSO; 300 MHz): 8,01 (s, 1 H); 7,55 (d, 2 H); 6,72 (d, 2 H); 6,00 (br. s, 2 H); 4,13 (q, 2 H); 1,66 (m, 2 H); 1,56 (m, 2 H); 1,16 (t, 3 H).

Intermedio 1.4

Preparación de éster etílico del ácido 1-[5-ciano-4-[4-(3-fenil-ureido)-fenil]-6-trifluorometanosulfoniloxi-piridin-2-il]ciclopropanocarboxílico



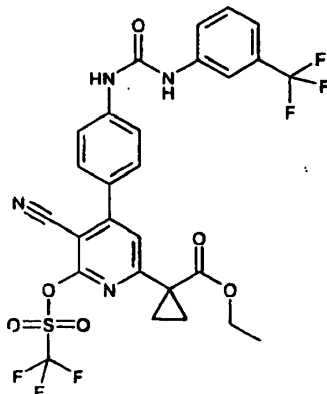
De forma análoga a GP 4, la reacción de 890 mg de **Intermedio 1.3** (1,95 mmoles, 1 eq.) con 0,25 ml de isocianatobenceno (2,35 mmoles, 1,2 eq.) en 15 ml de DCM produjo 820 mg de la urea (1,43 mmoles, 73% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional.

- 5 RMN ^1H (d_6 -DMSO; 300 MHz): 9,08 (s, 1 H); 8,83 (s, 1 H); 8,14 (s, 1 H); 7,72 (m, 4 H); 7,48 (d, 2 H); 7,30 (m, 2 H); 7,00 (m, 1 H); 4,15 (q, 2 H); 1,71 (m, 2 H); 1,60 (m, 2 H); 1,18 (t, 3 H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 575$ (100%).

Intermedio 1.5

- 10 Preparación de éster etílico del ácido 1-(5-ciano-6-trifluorometanosulfonilo-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-piridin-2-il)-ciclopropanocarboxílico

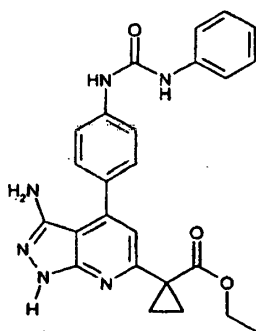


De forma análoga a GP 4, la reacción de 3,3 g de **Intermedio 1.4** (7,25 mmoles, 1 eq.) con 1,63 g de 1-isocianato-3-trifluorometil-benceno (8,7 mmoles, 1,2 eq.) en 150 ml de DCM produjo 3,78 g de la urea (5,9 mmoles, 81% de rendimiento), después de la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida.

- 15 RMN ^1H (d_6 -DMSO; 300 MHz): 9,22 (s, 1 H); 9,21 (s, 1 H); 8,15 (s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,73 (m, 4 H); 7,60 (m, 1 H); 7,54 (m, 1 H); 7,34 (m, 1 H); 4,15 (q, 2 H); 1,71 (m, 2 H); 1,60 (m, 2 H); 1,18 (t, 3 H).

Intermedio 1.6

Preparación de éster etílico del ácido 1-{3-amino-4-[4-(3-fenil-ureido)-fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}-ciclopropanocarboxílico

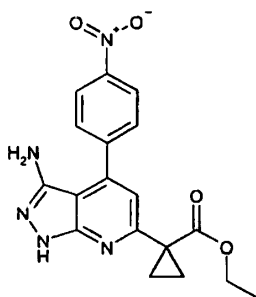


De forma análoga a GP 5, la reacción del **Intermedio 1.4** (420 mg, 0,73 mmoles, 1 eq.) con 110 μ l con hidrato de hidrazina al 80% (2,19 mmoles, 3 eq.) en 20 ml de 1-PrOH produjo 242 mg de la 1H-pirazolopiridina (0,53 mmoles, 72% de rendimiento).

- 5 RMN ^1H (d_6 -DMSO; 300 MHz): 12,19 (br. s, 1 H); 8,92 (br. s, 1 H); 8,76 (br. s, 1 H); 7,65 (d, 2 H); 7,53 (m, 2 H); 7,48 (m, 2 H); 7,30 (m, 2 H); 7,02 (s, 1 H); 6,99.

Intermedio 1.7

Preparación de éster etílico del ácido 1-[3-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]-ciclopropanocarboxílico

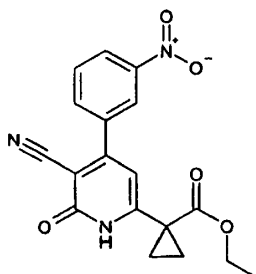


10 En una adaptación de GP 5, la reacción del **Intermedio 1.2** (1,1 g, 2,27 mmoles, 1 eq.) con 330 μ l de hidrato de hidrazina al 80% (6,8 mmoles, 3 eq.) en 55 ml de 1-PrOH produjo 0,83 g de la 1H-pirazolopiridina (2,26 mmoles, 99% de rendimiento).

- 15 RMN ^1H (d_6 -DMSO; 400 MHz): 12,37 (s, 1 H); 8,38 (d, 2 H); 7,87 (d, 2 H); 7,16 (s, 1 H); 4,67 (br. s, 2 H); 4,09 (q, 2 H); 1,54 (m, 2 H); 1,52 (m, 2 H); 1,13 (t, 3 H). MS (ESI): $[M + H]^+ = 368$ (100%).

Intermedio 2.1

Preparación de éster etílico del ácido 1-[5-ciano-4-(3-nitro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-il]ciclopropanocarboxílico

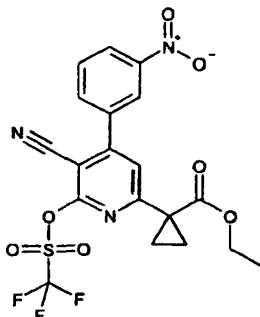


20 De forma análoga a GP 1, la reacción de 30,8 g de acetato de amonio (400 mmoles), 11,3 g de cianoacetato de etilo (100 mmoles), 15,6 g éster etílico del ácido 1-acetil-ciclopropanocarboxílico (100 mmoles), y 15,1 g de 3-nitrobenzaldehído (100 mmoles) produjo 3,5 g de producto (10% de rendimiento).

RMN ^1H (d_6 -DMSO; 300 MHz): 13,10 (br. s, 1 H); 8,45 (s, 1 H); 8,40 (d, 1 H); 8,15 (d, 1 H); 7,85 (t, 1 H); 6,60 (br. s, 1 H); 4,10 (q, 2 H); 1,50 (m, 4 H); 1,20 (t, 3 H).

Intermedio 2.2

Preparación de éster etílico del ácido 1-[5-ciano-4-(3-nitro-fenil)-6-trifluorometanosulfonyloxipiridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico

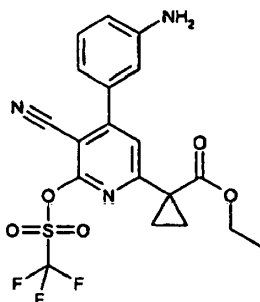


- 5 De forma análoga a GP 2, la reacción de 4,7 g de **Intermedio 2,1** (13 mmoles), 4,2 ml de piridina seca (53 mmoles), 3,5 ml de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (21 mmoles) en 150 ml de DCM produjo 4,8 g de triflato de 2-piridilo (74% de rendimiento).

RMN ^1H (d_6 -DMSO; 300 MHz): 8,63 (br. s, 1 H); 8,48 (d, 1 H); 8,30 (s, 1 H); 8,24 (d, 1 H); 7,95 (t, 1 H); 4,15 (q, 2 H); 1,75 (m, 2 H); 1,65 (m, 2 H); 1,20 (t, 3 H).

10 Intermedio 2.3

Preparación de éster etílico del ácido 1-[4-(3-amino-fenil)-5-ciano-6-trifluorometanosulfonyloxipiridin-2-il]ciclopropanocarboxílico



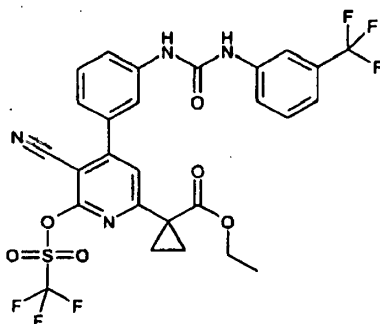
- 15 De forma análoga a GP 3, la reacción de 2,07 g de **Intermedio 2,2** (4,26 mmoles, 1 eq.) con 4,81 g de cloruro de estaño (II) dihidratado (21,3 mmoles, 5 eq.) en 100 ml de EtOH produjo 1,4 g de la anilina (3,07 mmoles, 72% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional.

RMN ^1H (d_6 -DMSO; 300 MHz): 8,09 (s, 1 H); 7,24 (t, 1 H); 6,84 (s, 1 H); 6,81 (d, 1 H); 6,78 (d, 1 H); 5,49 (br. s, 2 H); 4,14 (q, 2 H); 1,72 (m, 2 H); 1,60 (m, 2 H); 1,17 (t, 3 H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 456$.

20 Intermedio 2.4

Preparación de éster etílico del ácido 1-(5-ciano-6-trifluorometanosulfonyloxi-4-{3-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-piridin-2-il)-ciclopropanocarboxílico



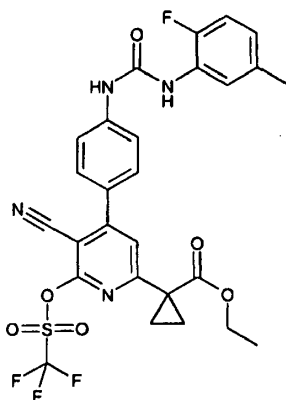
De forma análoga a GP 4, la reacción de 1,1 g de **Intermedio 2.3** (2,4 mmoles, 1 eq.) con 0,54 g de isocianatobenceno (2,9 mmoles, 1,2 eq.) en 50 ml de DCM produjo 1,6 g de la urea (2,5 mmoles, 100% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional.

- 5 RMN ¹H (d₆-DMSO; 300 MHz): 9,17 (s, 1 H); 9,12 (s, 1 H); 8,18 (s, 1 H); 8,05 (s, 1 H); 7,91 (s, 1 H); 7,66 (d, 1 H); 7,57 (m, 2 H); 7,52 (t, 1 H); 7,37 (d, 1 H); 7,33 (d, 1 H); 4,16 (q, 2 H); 1,73 (m, 2 H); 1,62 (m, 2 H); 1,19 (t, 3 H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 643.

Intermedio 3.1

- 10 Preparación de éster etílico del ácido 1-(5-ciano-4-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-6-trifluorometanosulfonilo-piridin-2-il)-ciclopropanocarboxílico

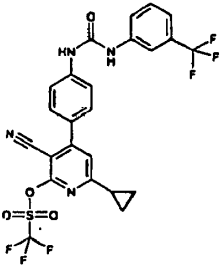
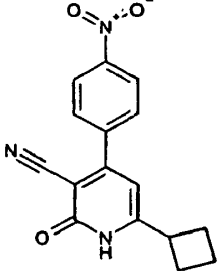
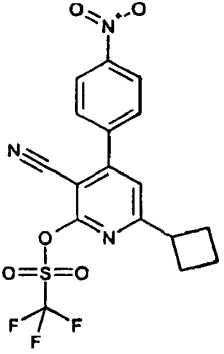
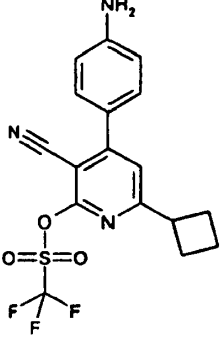
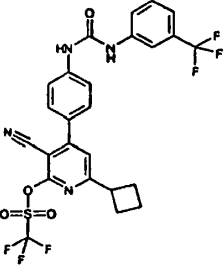


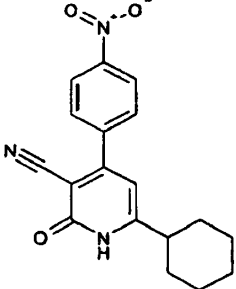
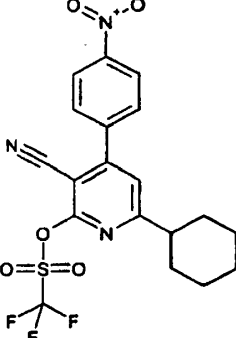
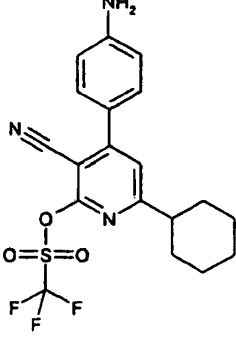
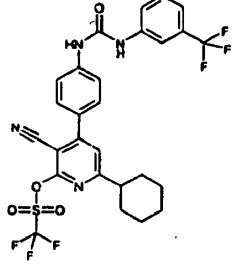
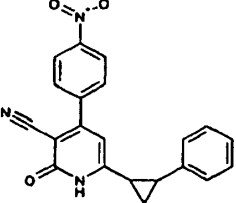
De forma análoga a GP 4, la reacción de 0,95 g de **Intermedio 1.3** (2,1 mmoles, 1 eq.) con 0,38 g de 2-fluoro-5-metil-1-isocianatobenceno (2,5 mmoles, 1,2 eq.) en 25 ml de DCM produjo 1,0 g de la urea (66% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional.

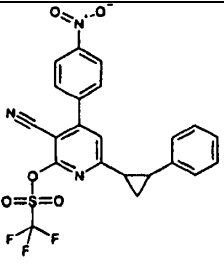
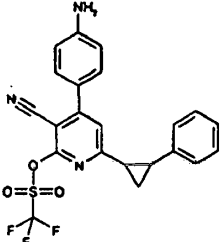
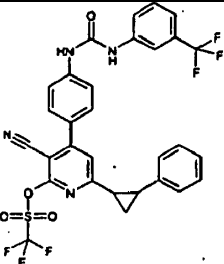
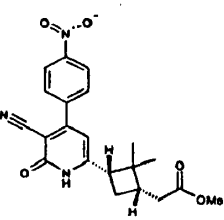
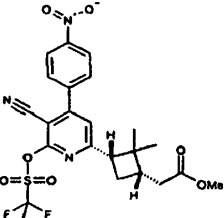
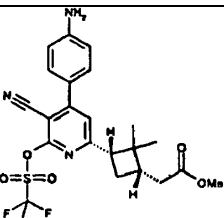
- 15 RMN ¹H (d₆-DMSO; 400 MHz): 9,45 (s, 1 H); 8,64 (s, 1 H); 8,15 (s, 1 H); 7,99 (d, 1 H); 7,76 (d, 2 H); 7,70 (d, 2 H); 7,13 (dd, 1H); 6,83 (m, 1 H); 4,14 (q, 2 H); 2,28 (s, 3 H); 1,71 (m, 2 H); 1,60 (m, 2 H); 1,18 (t, 3 H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 607.

- 20 Los siguientes intermedios sintéticos 4.1 a 4.17 se sintetizaron de forma análoga a las reacciones descritas anteriormente a partir de 1-ciclopropiletanona, 1-ciclobutil-etanona, 1-ciclohexil-etanona, 1-(2-fenil-ciclopropil)-etanona comercialmente disponibles, o éster metílico del ácido (3-acetil-2,2-dimetil-ciclobutil)-acético (accesible mediante protocolos de esterificación estándar, que son bien conocidos por la persona experta en la técnica, a partir de ácido cis-pinónico comercialmente disponible), respectivamente.

Intermedio	Estructura	Nombre	Datos analíticos
4.1		éster 3-ciano-6-ciclopropil-4-{4-[3-(3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenil}-piridin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO; 300 MHz): 9,20 (s, 1 H); 9,19 (s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,88 (s, 1 H); 7,72 (m, 4 H); 7,60 (m, 1 H); 7,54 (t, 1 H); 7,34 (d, 1 H); 2,38 (m, 1 H); 1,23 (m, 2 H); 1,03 (m, 2 H).
4.2		6-Ciclobutil-4-(4-nitro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carbonitrilo	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO; 300 MHz): 12,66 (br, s, 1 H); 8,39 (d, 2 H); 7,92 (d, 2 H); 6,42 (s, 1 H); 3,51 (m, 1 H); 2,26 (m, 4 H); 1,96 (m, 1 H); 1,80 (m, 1 H).
4.3		éster 3-ciano-6-ciclobutil-4-(4-nitro-fenil)-piridin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO; 400 MHz): 8,45 (d, 2 H); 8,03 (d, 2 H); 7,84 (s, 1 H); 3,86 (m, 1 H); 2,33 (m, 4 H); 2,04 (m, 1 H); 1,90 (m, 1 H).
4.4		éster 4-(4-amino-fenil)-3-ciano-6-ciclobutilpiridin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO; 400 MHz): 7,59 (s, 1 H); 7,52 (d, 2 H); 6,70 (d, 2 H); 5,95 (br, s, 2 H); 3,77 (m, 1 H); 2,29 (m, 4 H); 2,02 (m, 1 H); 1,86 (m, 1 H).
4.5		éster 3-ciano-6-ciclobutil-4-{4-[3-(3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenil}-piridin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO; 400 MHz): 9,20 (s, 2 H); 8,03 (s, 1 H); 7,72 (m, 5 H); 7,60 (d, 1 H); 7,54 (t, 1 H); 7,34 (d, 1 H); 3,83 (qui, 1 H); 2,32 (m, 4 H); 2,04 (q, 1 H); 1,89 (m, 1 H).

Intermedio	Estructura	Nombre	Datos analíticos
4.6		6-Ciclohexil-4-(4-nitro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carbonitrilo	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO; 300 MHz): 12,65 (br, s, 1 H); 8,38 (d, 2 H); 7,91 (d, 2 H); 6,36 (s, 1 H); 2,57(m, 1H); 1,81 (m, 4 H); 1,67 (m, 1 H); 1,50 (m, 2 H); 1,24 (m, 3 H).
4.7		éster 3-ciano-6-ciclohexil-4-(4-nitro-fenil)-piridin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO; 400 MHz): 8,45 (d, 2 H); 8,05 (d, 2 H); 7,89 (s, 1 H); 2,91 (m, 1 H); 1,92 (m, 2 H); 1,82 (m, 2 H); 1,71 (m, 1 H); 1,52 (m, 2 H); 1,38 (m, 2 H); 1,23 (m, 1 H).
4.8		éster 4-(4-amino-fenil)-3-ciano-6-ciclohexilpiridin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO; 300 MHz): 7,64 (s, 1 H); 7,54 (d, 2 H); 6,71 (d, 2H); 5,95 (br, s, 2 H); 2,81 (m, 1 H); 1,93-1,64 (m, 5 H); 1,56-1,13 (m, 5 H).
4.9		éster 3-ciano-6-ciclohexil-4-{4-[3-(3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenil}-piridin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO; 400 MHz): 9,20 (s, 1 H); 9,19 (s, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 7,74 (m, 5 H); 7,60 (d, 1 H); 7,53 (m, 1 H); 7,34 (d, 1 H); 2,87 (t, 1 H); 1,90 (d, 2 H); 1,81 (d, 2 H); 1,71 (d, 1 H); 1,50 (q, 2 H); 1,37 (q, 2 H); 1,23 (t, 1 H).
4.10		4-(4-Nitro-fenil)-2-oxo-6-(2-fenilciclopropil)-1,2-dihidro-piridin-3-carbonitrilo	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO; 300 MHz): 12,84 (br, s, 1 H); 8,33 (d, 2 H); 7,51 (d, 2 H); 7,27 (m, 2 H); 7,22 (m, 3 H); 5,82 (s, 1 H); 2,82 (q, 1 H); 2,48 (q, 1 H); 2,00 (q, 1 H); 1,53 (q, 1 H).

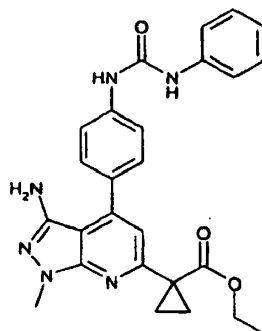
Intermedio	Estructura	Nombre	Datos analíticos
4.11		éster 3-ciano-4-(4-nitrofenil)-6-(2-fenilciclopropil)-piridin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO; 400 MHz): 8,41 (d, 2 H); 7,82 (d, 2 H); 7,68 (s, 1 H); 7,17 (m, 5 H); 2,98 (q, 1 H); 2,90 (q, 1 H); 2,03 (q, 1 H); 1,71 (q, 1 H).
4.12		éster 4-(4-amino-fenil)-3-ciano-6-(2-fenilciclopropil)-piridin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO; 300 MHz): 7,41 (s, 1 H); 7,31 (d, 2 H); 7,14 (m, 5 H); 6,66 (d, 2 H); 5,91 (br, s, 2 H); 2,88 (q, 1 H); 2,79 (q, 1 H); 1,96 (q, 1 H); 1,62 (q, 1 H).
4.13		éster 3-ciano-6-(2-fenilciclopropil)-4-{4-[3-(3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenil}-piridin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO; 400 MHz): 9,20 (s, 1 H); 9,18 (s, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 7,66 (d, 2 H); 7,60 (d, 1 H); 7,52 (m, 4 H); 7,34 (d, 1 H); 7,16 (m, 5 H); 2,94 (q, 1 H); 2,85 (q, 1 H); 2,01 (q, 1 H); 1,67 (q, 1 H).
4.14		éster metílico del ácido {3-[5-ciano-4-(4-nitro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-il]-2,2-dimetilciclobutil}-acético	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO; 300 MHz): 12,53 (br, s, 1 H); 8,39 (d, 2 H); 7,92 (d, 2 H); 6,42 (s, 1 H); 3,57 (s, 3 H); 3,14 (m, 1 H); 2,42 (m, 1 H); 2,35 (m, 2 H); 2,20 (m, 1 H); 2,08 (m, 1 H); 1,19 (s, 3 H); 0,76 (s, 3 H).
4.15		éster metílico del ácido {3-[5-ciano-4-(4-nitro-fenil)-6-trifluorometanosulfoniloxi-piridin-2-il]-2,2-dimetilciclobutil}-acético	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO; 300 MHz): 8,46 (d, 2 H); 8,06 (d, 2 H); 7,73 (s, 1 H); 3,59 (s, 3 H); 3,45 (m, 1 H); 2,55 (m, 1 H); 2,38 (m, 2 H); 2,24 (m, 2 H); 1,25 (s, 3 H); 0,64 (s, 3 H).
4.16		éster metílico del ácido {3-[4-(4-aminofenil)-5-ciano-6-trifluorometano-sulfoniloxi-piridin-2-il]-2,2-dimetilciclobutil}-acético	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO; 400 MHz): 7,55 (d, 2 H); 7,46 (s, 1 H); 6,71 (d, 2 H); 5,96 (br, s, 2 H); 3,58 (s, 3 H); 3,33 (m, 1 H); 2,54 (m, 1 H); 2,37 (m, 3 H); 2,19 (m, 1 H); 1,23 (s, 3 H); 0,62 (s, 3 H).

Intermedio	Estructura	Nombre	Datos analíticos
4.17		éster metílico del ácido [3-(5-ciano-6-trifluorometano-sulfoniloxi-4-{4-[3-(3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenil]-piridin-2-il)-2,2-dimetilciclobutil]-acético	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO; 400 MHz): 9,21 (s, 1 H); 9,20 (s, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 7,76 (d, 2 H); 7,71 (d, 2 H); 7,61 (m, 2 H); 7,54 (m, 1 H); 7,34 (m, 1 H); 3,59 (s, 3 H); 3,41 (m, 1 H); 2,54 (m, 1 H); 2,38 (m, 3 H); 2,22 (m, 1 H); 1,25 (s, 3 H); 0,64 (s, 3 H).

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS EJEMPLARES

Compuesto 1.1 Ejemplar

5 Preparación de éster etílico del ácido 1-{3-amino-1-metil-4-[4-(3-fenil-ureido)-fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}-ciclopropanocarboxílico

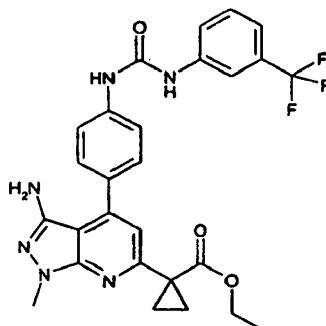


De forma análoga a GP 5, la reacción de 420 mg de **Intermedio 1.4** (0,73 mmoles) con 120 μ l de metilhidrazina (2,2 mmoles, 3 eq.) en 20 ml de 1-PrOH produjo 219 mg de la pirazolopiridina (0,46 mmoles, 64% de rendimiento).

10 RMN ¹H (d₆-DMSO; 300 MHz): 8,94 (br. s, 1 H); 8,77 (br. s, 1 H); 7,65 (d, 2 H); 7,55 (m, 2 H); 7,47 (m, 2 H); 7,30 (m, 2 H); 7,03 (s, 1 H); 6,99 (m, 1 H); 4,68 (br. s, 2 H); 4,10 (q, 2 H); 3,78 (s, 3 H); 1,54 (s, 4 H); 1,14 (t, 3 H).

Compuesto 1.2 Ejemplar

Preparación de éster etílico del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico

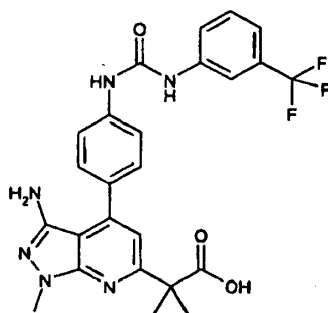


15 De forma análoga a GP 5, la reacción de 3,78 g de **Intermedio 1.5** (5,9 mmoles) con 940 μ l de metilhidrazina (17,7 mmoles, 3 eq.) en 150 ml de 1-PrOH produjo 2,5 g de la pirazolopiridina (4,7 mmoles, 79% de rendimiento).

RMN ¹H (d₆-DMSO; 400 MHz): 9,14 (br. s, 1 H); 9,07 (br. s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,68 (d, 2 H); 7,60 (m, 1 H); 7,54 (m, 3 H); 7,33 (m, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 4,68 (br. s, 2 H); 4,10 (q, 2 H); 3,78 (s, 3 H); 1,54 (s, 4 H); 1,14 (t, 3 H).

Compuesto 1.3 Ejemplar

Preparación de ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico

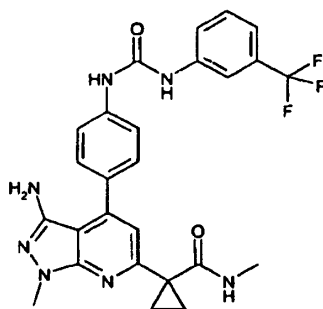


- 5 De forma análoga a GP 10, la reacción de 0,96 g de **Compuesto Ejemplar 1,2** (1,78 mmoles, 1 eq.) con 2,67 ml de disolución de hidróxido de sodio (2,67 mmoles, 1,5 eq.) en 20 ml de EtOH produjo 880 mg del producto deseado (97% de rendimiento).

RMN ^1H (d_6 -DMSO; 300 MHz): 12,61 (br. s, 1 H); 9,15 (br. s, 1 H); 9,07 (br. s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,68 (m, 2 H); 7,60 (m, 1 H); 7,55 (m, 3 H); 7,33 (m, 1 H); 7,05 (br. s, 1 H); 4,65 (br. s, 2 H); 3,79 (s, 3 H); 1,53 (s, 2 H); 1,50 (s, 2 H).

Compuesto 1.4 Ejemplar

- 10 Preparación de metilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico



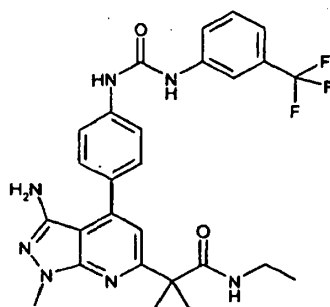
- 15 De forma análoga a GP 11, la reacción de 234 mg de **Compuesto 1.3 Ejemplar** (0,46 mmoles, 1 eq.) con 0,23 ml de metilamina (2M en THF; 0,46 mmoles, 1 eq.), 0,25 ml de 4-metilmorfolina (5 eq.) y 0,54 ml de 2,4,6-triisopropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrinofosfina (T3P; 2 eq.) en 10 ml de DCM produjo, después de la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida, 40 mg del producto deseado (17% de rendimiento).

RMN ^1H (d_6 -DMSO; 400 MHz): 9,18 (br. s, 1 H); 9,10 (br. s, 1 H); 8,05 (s, 1 H); 7,67 (m, 2 H); 7,60 (m, 1 H); 7,53 (m, 3 H); 7,45 (m, 1 H); 7,33 (m, 1 H); 6,86 (s, 1 H); 4,68 (br. s, 2 H); 3,80 (s, 3 H); 2,59 (d, 3 H); 1,37 (m, 2 H); 1,28 (m, 2 H).

- 20 MS (ESI): $[M + H]^+ = 524$.

Compuesto 1.5 Ejemplar

Preparación de etilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico

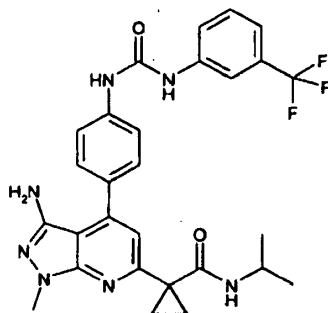


- 5 De forma análoga a GP 11, la reacción de 430 mg de **Compuesto 1.3 Ejemplar** (0,84 mmoles, 1 eq.) con 0,7 ml de etilamina (2M en THF; 1,1 mmoles, 1,3 eq.), 0,46 ml de 4-metilmorfolina (5 eq.) y 1 ml de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatрифосфинано (T3P; 2 eq.) en 25 ml de DCM produjo 440 mg del producto deseado (97% de rendimiento).

RMN ¹H (d₆-DMSO; 400 MHz): 9,23 (br. s, 1 H); 9,15 (br. s, 1 H); 8,05 (s, 1 H); 7,74 (m, 1 H); 7,67 (m, 2 H); 7,61 (m, 1 H); 7,53 (m, 3 H); 7,33 (m, 1 H); 6,84 (s, 1 H); 4,67 (br. s, 2 H); 3,79 (s, 3 H); 3,11 (q, 2 H); 1,37 (m, 2 H); 1,31 (m, 2 H); 1,00 (t, 3 H).

Compuesto 1.6 Ejemplar

- 10 Preparación de isopropilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico



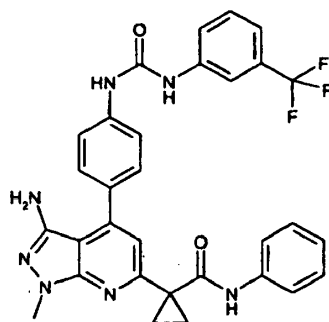
- 15 De forma análoga a GP 11, la reacción de 205 mg de **Compuesto 1.3 Ejemplar** (0,4 mmoles, 1 eq.) con 0,07 ml de isopropilamina (0,8 mmoles, 2 eq.), 0,22 ml de 4-metilmorfolina (5 eq.) y 0,47 ml de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatрифосфинано (T3P; 2 eq.) en 10 ml de DCM produjo, después de la purificación con cromatografía en columna ultrarrápida, 110 mg del producto deseado (50% de rendimiento).

RMN ¹H (d₆-DMSO; 300 MHz): 9,16 (br. s, 1 H); 9,07 (br. s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,89 (d, 1 H); 7,66 (m, 2 H); 7,60 (m, 1 H); 7,53 (m, 3 H); 7,32 (d, 1 H); 6,80 (s, 1 H); 4,67 (br. s, 2 H); 3,96 (sept, 1 H); 3,79 (s, 3 H); 1,38 (m, 2 H); 1,35 (m, 2 H); 1,08 (d, 6 H).

- 20 MS (ESI): [M + H]⁺ = 552 (100%).

Compuesto 1.7 Ejemplar

Preparación de fenilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico



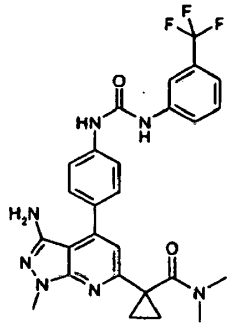
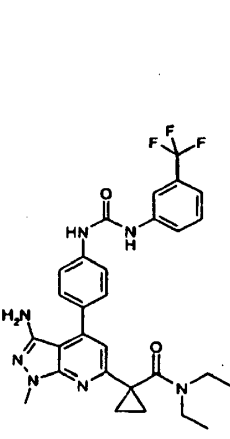
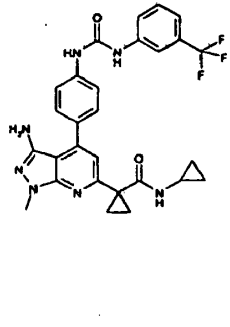
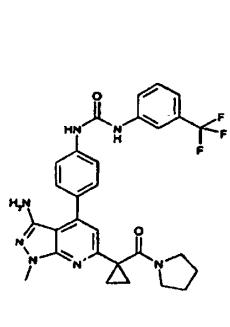
5 De forma análoga a GP 11, la reacción de 202 mg de **Compuesto 1.3 Ejemplar** (0,4 mmoles, 1 eq.) con 36,85 mg de anilina (0,4 mmoles, 1 eq.), 0,22 ml de 4-metilmorfolina (5 eq.) y 0,47 ml de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrinofosfinano (T3P; 2 eq.) en 9 ml de DCM produjo, después de la purificación con cromatografía en columna ultrarrápida, 123 mg del producto deseado (53% de rendimiento).

RMN ¹H (d₆-DMSO; 300 MHz): 10,12 (s, 1 H); 9,16 (br. s, 1 H); 9,07 (br. s, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 7,62 (m, 5 H); 7,53 (m, 3 H); 7,30 (m, 3 H); 7,05 (m, 1 H); 6,84 (s, 1 H); 4,69 (br. s, 2 H); 3,82 (s, 3 H); 1,55 (m, 2 H); 1,52 (m, 2 H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 586 (100%).

10 Los siguientes **Compuestos 1.8 a 1.15 Ejemplares** se prepararon de forma análoga a GP11, y los compuestos intermedios **1.4 a 1.7** mencionados anteriormente, haciendo reaccionar el **Compuesto 1.3 Ejemplar** con las aminas respectivas:

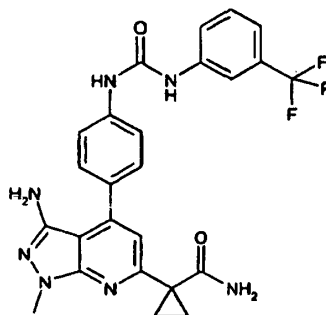
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
1.8		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO; 400 MHz): 9,18 (br, s, 1 H); 9,11 (br, s, 1 H); 8,04 (br, s, 1 H); 7,67 (d, 2 H); 7,60 (d, 1 H); 7,54 (m, 4 H); 7,33 (d, 1 H); 6,89 (s, 1 H); 4,69 (br, s, 2 H); 3,81 (s, 3 H); 3,37 (m, 4 H); 3,19 (q, 2 H); 2,33 (t, 2 H); 2,27 (br, s, 4 H); 1,39 (m, 2 H); 1,32 (m, 2 H) MS (ESI): [M+H] ⁺ = 623 (100%)
1.9		(2-dimetilaminoetil)-amida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO; 400 MHz): 9,16 (br, s, 1 H); 9,09 (br, s, 1 H); 8,04 (br, s, 1 H); 7,99 (m, 1 H); 7,67 (d, 2 H); 7,60 (d, 1 H); 7,54 (m, 3 H); 7,33 (d, 1 H); 6,86 (s, 1 H); 4,69 (br, s, 2 H); 3,82 (s, 3 H); 3,20 (m, 2 H); 2,29 (m, 2 H); 2,09 (s, 6 H); 1,41 (m, 2 H); 1,34 (m, 2 H) MS (ESI): [M+H] ⁺ = 581 (100%)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
1.10		<p>dimetilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico</p>	<p>RMN ¹H (d₆-DMSO; 400 MHz): 9,16 (br, s, 1 H); 9,09 (br, s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,66 (d, 2 H); 7,60 (d, 1 H); 7,53 (t, 1 H); 7,51 (d, 2 H); 7,33 (d, 1 H); 6,58 (s, 1 H); 4,67 (br, s, 2 H); 3,76 (s, 3 H); 2,91 (s, 3 H); 2,86 (s, 3 H); 1,54 (m, 2 H); 1,34 (m, 2 H)</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 538 (100%)</p>
1.11		<p>dietilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico</p>	<p>RMN ¹H (d₆-DMSO; 400 MHz): 9,15 (br, s, 1 H); 9,07 (br, s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,66 (d, 2 H); 7,60 (d, 1 H); 7,53 (t, 1 H); 7,49 (d, 2 H); 7,33 (d, 1 H); 6,62 (s, 1 H); 4,67 (br, s, 2 H); 3,76 (s, 3 H); 3,33 (q, 2 H); 3,30 (q, 2 H); 1,52 (m, 2 H); 1,33 (m, 2 H); 1,09 (t, 3 H); 0,86 (t, 3 H)</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 566 (100%)</p>
1.12		<p>ciclopropilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico</p>	<p>RMN ¹H (d₆-DMSO; 300 MHz): 9,15 (br, s, 1 H); 9,07 (br, s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,91 (d, 1 H); 7,67 (d, 2 H); 7,61 (d, 1 H); 7,53 (t, 1 H); 7,52 (d, 2 H); 7,33 (d, 1 H); 6,78 (s, 1 H); 4,66 (br, s, 2 H); 3,78 (s, 3 H); 2,69 (m, 1 H); 1,37 (m, 2 H); 1,34 (m, 2 H); 0,59 (m, 2 H); 0,43 (m, 2 H)</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 550 (100%)</p>
1.13		<p>1-(4-{3-amino-1-metil-6-[1-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-fenil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea</p>	<p>RMN ¹H (d₆-DMSO; 300 MHz): 9,18 (br, s, 1 H); 9,10 (br, s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,67 (d, 2 H); 7,61 (d, 1 H); 7,53 (t, 1 H); 7,50 (d, 2 H); 7,33 (m, 1 H); 6,63 (s, 1 H); 4,66 (br, s, 2 H); 3,76 (s, 3 H); 3,40 (m, 2 H); 3,19 (m, 2 H); 1,74 (m, 4 H); 1,50 (m, 2 H); 1,35 (m, 2 H)</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 564 (100%)</p>

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
1.14		(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO; 400 MHz): 9,35 (br, s, 1 H); 9,27 (br, s, 1 H); 8,05 (br, s, 1 H); 7,97 (t, 1 H); 7,68 (d, 2 H); 7,63 (d, 1 H); 7,54 (d, 2 H); 7,52 (t, 1H); 7,32 (d, 1 H); 6,84 (s, 1 H); 4,69 (br, s, 2 H); 3,81 (s, 3 H); 3,42 (t, 2 H); 3,19 (t, 1 H); 3,18 (t, 1 H); 1,42 (m, 2 H); 1,33 (m, 2 H) MS (ESI): [M+H] ⁺ = 554 (100%)
1.15		diisopropilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO; 300 MHz): 9,17 (br, s, 1 H); 9,06 (br, s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,66 (d, 2 H); 7,60 (d, 1 H); 7,53 (t, 1 H); 7,48 (d, 2 H); 7,33 (d, 1 H); 6,66 (s, 1 H); 4,66 (br, s, 2 H); 4,26 (m, 1 H); 3,77 (s, 3 H); 3,40 (m, 1 H); 1,48 (m, 2 H); 1,38 (d, 6 H); 1,33 (m, 2 H); 0,89 (d, 6 H) MS (ESI): [M+H] ⁺ = 594 (100%)

Compuesto 2.1 Ejemplar

Preparación de amida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico



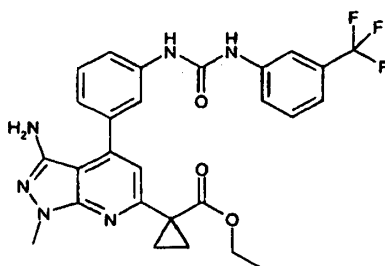
5

De forma análoga a Synth. Comm. 1990, 20, 1203, la reacción de 148 mg de **Compuesto 1.2 Ejemplar** (0,27 mmoles, 1,4 eq.) con 0,39 ml de disolución de metóxido de sodio (0,5 M en MeOH, 0,2 mmoles, 1 eq.) y 42,44 mg de formamida (0,94 mmoles, 4,8 eq.) en 2 ml de DMF produjo, después de la purificación con HPLC preparativa, 21 mg del producto deseado (15% de rendimiento).

10 RMN ¹H (d₆-DMSO; 300 MHz): 9,16 (br. s, 1 H); 9,08 (br. s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,67 (m, 2 H); 7,60 (m, 1 H); 7,54 (m, 3 H); 7,33 (m, 1 H); 7,11 (br. s, 2 H); 6,89 (s, 1 H); 4,66 (br. s, 2 H); 3,79 (s, 3 H); 1,39 (m, 2 H); 1,31 (m, 2 H).

Compuesto 3.1 Ejemplar

Preparación de éster etílico del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{3-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico



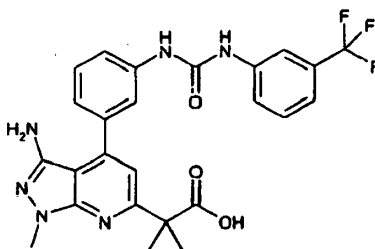
De forma análoga a GP 5, la reacción de 1,7 g de **Intermedio 2,4** (2,65 mmoles) con 420 μ l de metilhidrazina (7,94 mmoles, 3 eq.) en 75 ml de 1-PrOH produjo 1,3 g de la pirazolopiridina (91% de rendimiento).

5 RMN ^1H (d_6 -DMSO; 400 MHz): 9,15 (s, 1 H); 9,06 (s, 1 H); 8,02 (s, 1 H); 7,75 (s, 1 H); 7,59 (d, 1 H); 7,53 (m, 2 H); 7,49 (t, 1 H); 7,32 (d, 1 H); 7,21 (d, 1 H); 7,07 (s, 1 H); 4,78 (br. s, 2 H); 4,11 (q, 2 H); 3,79 (s, 3 H); 1,56 (s, 4 H); 1,16 (t, 3 H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 539$.

Compuesto 3.2 Ejemplar

10 Preparación de ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{3-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico



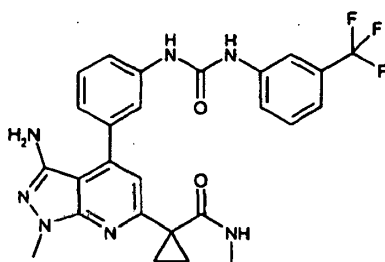
De forma análoga a GP 10, la reacción de 1,3 g de **Compuesto 3.1 Ejemplar** (2,41 mmoles, 1 eq.) con una disolución de hidróxido de sodio 3,62 ml (3,62 mmoles, 1,5 eq.) en 26 ml de EtOH produjo el producto deseado (61% de rendimiento).

15 RMN ^1H (d_6 -DMSO; 300 MHz): 12,60 (br. s, 1 H); 9,13 (s, 1 H); 9,05 (s, 1 H); 8,00 (s, 1 H); 7,71 (s, 1 H); 7,61 (d, 1 H); 7,55 (m, 2 H); 7,49 (t, 1 H); 7,32 (d, 1 H); 7,21 (d, 1 H); 7,08 (s, 1 H); 4,76 (br. s, 2 H); 3,80 (s, 3 H); 1,54 (s, 2 H); 1,52 (s, 2 H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 511$.

Compuesto 3.3 Ejemplar

20 Preparación de metilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{3-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico



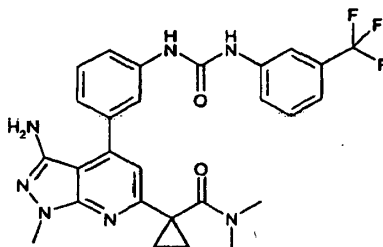
25 De forma análoga a GP 11, la reacción de 200 mg de **Compuesto 3.2 Ejemplar** (0,39 mmoles, 1 eq.) con 0,29 ml de metilamina (0,59 mmoles, 1,5 eq.), 0,22 ml de 4-metilmorfolina (5 eq.) y 0,46 ml de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrisfosfano (T3P; 2 eq.) en 10 ml de DCM produjo 200 mg del producto deseado (97% de rendimiento).

RMN ¹H (d₆-DMSO; 400 MHz): 9,14 (s, 1 H); 9,06 (s, 1 H); 8,01 (s, 1 H); 7,72 (s, 1 H); 7,60 (d, 1 H); 7,55 (d, 1 H); 7,52 (t, 1 H); 7,50 (d, 1 H); 7,48 (d, 1 H); 7,32 (d, 1 H); 7,20 (d, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 4,78 (br. s, 2 H); 3,80 (s, 3 H); 2,58 (d, 3 H); 1,38 (m, 2 H); 1,29 (m, 2H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 524.

5 Compuesto 3.4 Ejemplar

Preparación de dimetilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{3-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico



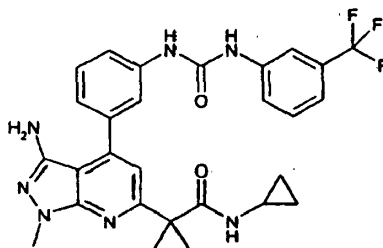
10 De forma análoga a GP 11, la reacción de 200 mg de **Compuesto 3.2 Ejemplar** (0,39 mmoles, 1 eq.) con 0,29 ml de dimetilamina (0,59 mmoles, 1,5 eq.), 0,22 ml de 4-metilmorfolina (5 eq.) y 0,46 ml de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrilfosfinano (T3P; 2 eq.) en 20 ml de DCM produjo 165 mg del producto deseado (78% de rendimiento).

15 RMN ¹H- (d₆-DMSO; 400 MHz): 9,16 (s, 1 H); 9,07 (s, 1 H); 8,02 (s, 1 H); 7,73 (s, 1 H); 7,59 (d, 1 H); 7,52 (m, 2 H); 7,49 (t, 1 H); 7,32 (d, 1 H); 7,19 (d, 1 H); 6,62 (s, 1 H); 4,77 (br. s, 2 H); 3,77 (s, 3 H); 2,92 (s, 3 H); 2,87 (s, 3 H); 1,55 (m, 2 H); 1,35 (m, 2 H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 538.

Compuesto 3.5 Ejemplar

Preparación de ciclopropilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{3-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico

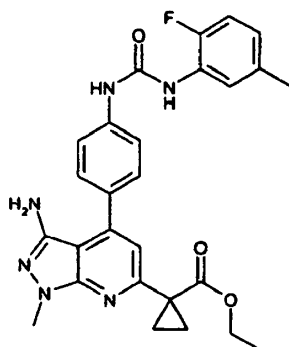


20 De forma análoga a GP 11, la reacción de 250 mg de **Compuesto 3.2 Ejemplar** (0,49 mmoles, 1 eq.) con 37 mg de ciclopropilamina (0,65 mmoles, 1,33 eq.), 0,27 ml de 4-metilmorfolina (5 eq.) y 0,58 ml de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrilfosfinano (T3P; 2 eq.) en 15 ml de DCM produjo 197 mg del producto deseado (73% de rendimiento).

25 RMN ¹H (d₆-DMSO; 400 MHz): 9,15 (s, 1 H); 9,06 (s, 1 H); 8,02 (s, 1 H); 7,90 (d, 1 H); 7,75 (s, 1 H); 7,59 (d, 1 H); 7,50 (m, 2 H); 7,48 (t, 1 H); 7,31 (d, 1 H); 7,17 (d, 1 H); 6,81 (s, 1 H); 4,75 (br. s, 2 H); 3,78 (s, 3 H); 2,69 (m, 1 H); 1,37 (m, 2 H); 1,34 (m, 2 H); 0,57 (m, 2 H); 0,45 (m, 2 H).

Compuesto Ejemplar 4.1

30 Preparación de éster etílico del ácido 1-(3-amino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico

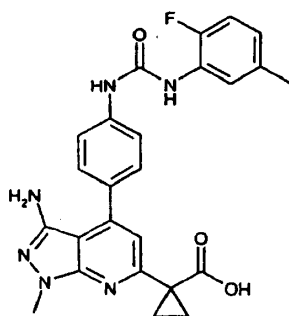


De forma análoga a GP 5, la reacción de 1 g de **Intermedio 3.1** (1,65 mmoles) con 0,26 ml de metilhidrazina (4,95 mmoles, 3 eq.) en 50 ml de 1-PrOH produjo 0,7 g de la pirazolopiridina (84% de rendimiento).

5 RMN ¹H (d₆-DMSO; 400 MHz): 9,30 (s, 1 H); 8,57 (m, 1 H); 8,00 (dd, 1H); 7,65 (d, 2 H); 7,55 (d, 2 H); 7,12 (dd, 1H); 7,04 (s, 1 H); 6,82 (m, 1 H); 4,68 (br. s, 2 H); 4,10 (q, 2 H); 3,78 (s, 3 H); 2,28 (s, 3 H); 1,54 (s, 4 H); 1,14 (t, 3 H).

Compuesto 4.2 Ejemplar

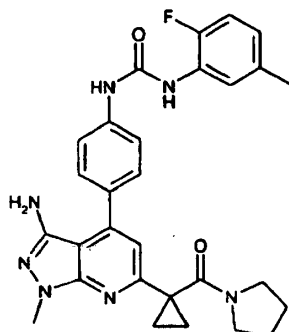
Preparación de ácido 1-(3-amino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico



10 De forma análoga a GP 10, la reacción de 0,7 g de **Compuesto 4.1 Ejemplar** (1,39 mmoles, 1 eq.) con 2,09 ml de disolución de hidróxido de sodio (2,09 mmoles, 1,5 eq.) en 15 ml de EtOH produjo 600 mg del producto deseado (91% de rendimiento).

Compuesto 4.3 Ejemplar

15 Preparación de 1-(4-{3-amino-1-metil-6-[1-(pirrolidin-1-carbonil)-ciclopropil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-fenil)-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea

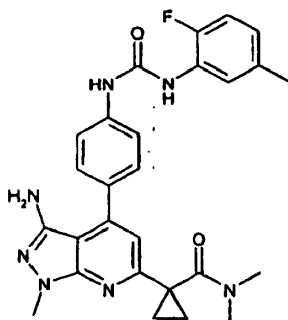


20 De forma análoga a GP 11, la reacción de 200 mg de **Compuesto 4.2 Ejemplar** (0,42 mmoles, 1 eq.) con 0,052 ml de pirrolidina (0,63 mmoles, 1,5 eq.), 0,23 ml de 4-metilmorfolina (5 eq.) y 0,5 ml de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrisfosfina (T3P; 2 eq.) en 15 ml de DCM produjo 125 mg del producto deseado (56% de rendimiento).

RMN ^1H (d_6 -DMSO; 400 MHz): 9,31 (s, 1 H); 8,57 (m, 1 H); 8,00 (dd, 1H); 7,65 (d, 2 H); 7,50 (d, 2 H); 7,12 (dd, 1H); 6,82 (m, 1 H); 6,62 (s, 1 H); 4,66 (br. s, 2 H); 3,76 (s, 3 H); 3,39 (m, 2 H); 3,18 (m, 2 H); 2,28 (s, 3 H); 1,74 (m, 4 H); 1,49 (m, 2 H); 1,35 (m, 2 H).

Compuesto 4.4 Ejemplar

- 5 Preparación de dimetilamida del ácido 1-(3-amino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico

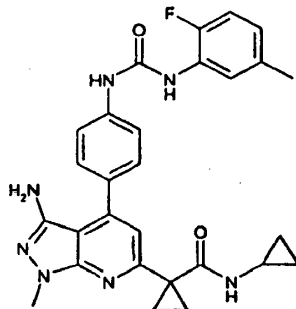


- 10 De forma análoga a GP 11, la reacción de 200 mg de **Compuesto 4.2 Ejemplar** (0,42 mmoles, 1 eq.) con 0,32 ml de dimetilamina (0,63 mmoles, 1,5 eq.), 0,23 ml de 4-metilmorfolina (5 eq.) y 0,5 ml de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrisfosfinano (T3P; 2 eq.) en 15 ml de DCM produjo 136 mg del producto deseado (64% de rendimiento).

RMN ^1H (d_6 -DMSO; 300 MHz): 9,31 (s, 1 H); 8,57 (m, 1 H); 8,00 (dd, 1H); 7,65 (d, 2 H); 7,51 (d, 2 H); 7,12 (dd, 1H); 6,82 (m, 1 H); 6,58 (s, 1 H); 4,67 (br. s, 2 H); 3,76 (s, 3 H); 2,91 (s, 3 H); 2,86 (s, 3 H); 2,28 (s, 3 H); 1,54 (m, 2 H); 1,34 (m, 2 H).

15 Compuesto 4.5 Ejemplar

Preparación de ciclopropilamida del ácido 1-(3-amino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico

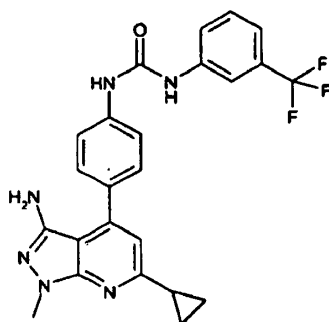


- 20 De forma análoga a GP 11, la reacción de 200 mg de **Compuesto 4.2 Ejemplar** (0,42 mmoles, 1 eq.) con 36,1 mg de ciclopropilamina (0,63 mmoles, 1,5 eq.), 0,23 ml de 4-metilmorfolina (5 eq.) y 0,5 ml de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrisfosfinano (T3P; 2 eq.) en 15 ml de DCM produjo 178 mg del producto deseado (82% de rendimiento).

- 25 RMN ^1H (d_6 -DMSO; 300 MHz): 9,31 (s, 1 H); 8,58 (m, 1 H); 8,00 (dd, 1H); 7,91 (d, 1 H); 7,65 (d, 2 H); 7,51 (d, 2 H); 7,12 (dd, 1H); 6,82 (m, 1 H); 6,78 (s, 1 H); 4,67 (br. s, 2 H); 3,78 (s, 3 H); 2,70 (m, 1 H); 2,28 (s, 3 H); 1,37 (m, 2 H); 1,33 (m, 2 H); 0,59 (m, 2 H); 0,43 (m, 2 H).

Compuesto 5.1 Ejemplar

Preparación de 1-[4-(3-amino-6-ciclopropil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea

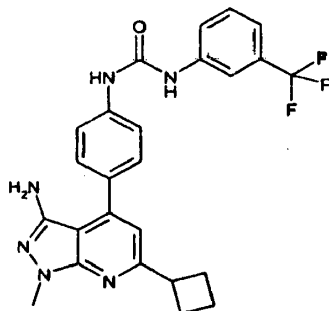


De forma análoga a GP 5, la reacción de 1,42 g de **Intermedio 4.1** (2,49 mmoles) con 0,4 ml de metilhidrazina (7,47 mmoles, 3 eq.) en 90 ml de 1-PrOH produjo 1,1 g de la pirazolopiridina (95% de rendimiento).

5 RMN ¹H (d₆-DMSO; 300 MHz): 9,15 (s, 1 H); 9,05 (s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,66 (d, 2 H); 7,61 (d, 1 H); 7,54 (d, 2 H); 7,53 (t, 1 H); 7,33 (d, 1 H); 6,83 (s, 1 H); 4,58 (br. s, 2 H); 3,73 (s, 3 H); 2,21 (m, 1 H); 1,02 (m, 4 H).

Compuesto 6.1 Ejemplar

Preparación de 1-[4-(3-amino-6-ciclobutil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea

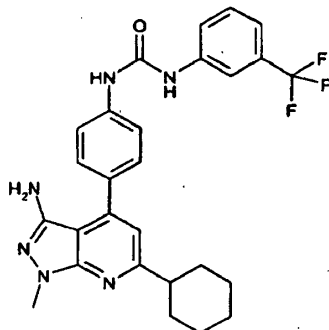


10 De forma análoga a GP 5, la reacción de 755 mg de **Intermedio 4.5** (1,29 mmoles) con 0,21 ml de metilhidrazina (3,88 mmoles, 3 eq.) en 41 ml de 1-PrOH produjo 490 mg de la pirazolopiridina (79% de rendimiento).

RMN ¹H (d₆-DMSO; 400 MHz): 9,14 (s, 1 H); 9,05 (s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,66 (d, 2 H); 7,60 (d, 1 H); 7,53 (d, 2 H); 7,53 (t, 1 H); 7,33 (d, 1 H); 6,78 (s, 1 H); 4,62 (br. s, 2 H); 3,81 (s, 3 H); 3,74 (m, 1 H); 2,38 (m, 2 H); 2,31 (m, 2 H); 2,02 (m, 1 H); 1,87 (m, 1 H).

Compuesto 7.1 Ejemplar

15 Preparación de 1-[4-(3-amino-6-ciclohexil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea

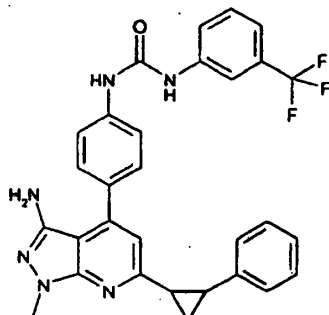


De forma análoga a GP 5, la reacción de 2,04 g de **Intermedio 4.9** (3,33 mmoles) con 0,53 ml de metilhidrazina (9,99 mmoles, 3 eq.) en 105 ml de 1-PrOH produjo 1,38 g de la pirazolopiridina (81% de rendimiento).

20 RMN ¹H (d₆-DMSO; 400 MHz): 9,13 (s, 1 H); 9,05 (s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,66 (d, 2 H); 7,60 (d, 1 H); 7,54 (d, 2 H); 7,53 (t, 1 H); 7,33 (d, 1 H); 6,80 (s, 1 H); 4,61 (br. s, 2 H); 3,79 (s, 3 H); 2,77 (m, 1 H); 1,91 (m, 2 H); 1,82 (m, 2 H); 1,72 (m, 1 H); 1,61 (m, 2 H); 1,39 (m, 2 H); 1,27 (m, 1 H).

Compuesto 8.1 Ejemplar

Preparación de 1-{4-[3-amino-1-metil-6-(2-fenil-ciclopropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea

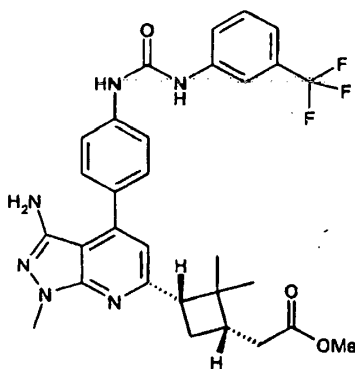


- 5 De forma análoga a GP 5, la reacción de 659 mg de **Intermedio 4.13** (1,02 mmoles) con 0,16 ml de metilhidrazina (3,06 mmoles, 3 eq.) en 32 ml de 1-PrOH produjo 415 mg de la pirazolopiridina (75% de rendimiento)

$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO; 400 MHz): 9,13 (s, 1 H); 9,02 (s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,60 (d, 3 H); 7,53 (t, 1 H); 7,33 (d, 3 H); 7,22 (d, 2 H); 7,13 (t, 2H); 7,05 (t, 1 H); 6,59 (s, 1 H); 4,52 (br. s, 2 H); 3,66 (s, 3 H); 2,73 (m, 2 H); 2,01 (m, 1 H); 1,51 (m, 1 H).

10 Compuesto 8.2 Ejemplar

Preparación de éster metílico de ácido [3-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2,2-dimetil-ciclobutil]-acético

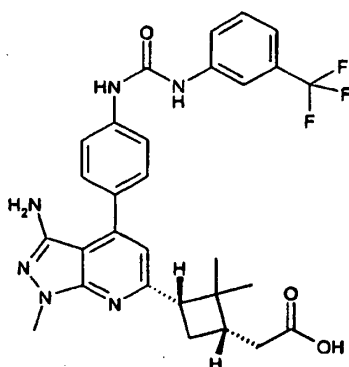


- 15 De forma análoga a GP 5, la reacción de 1,85 g de **Intermedio 4.17** (2,7 mmoles) con 0,44 ml de metilhidrazina (8,28 mmoles, 3,06 eq.) en 100 ml de 1-PrOH produjo 1,13 g de la pirazolopiridina (72% de rendimiento).

$\text{RMN } ^1\text{H}$ (d_6 -DMSO; 300 MHz): 9,13 (s, 1 H); 9,05 (s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,66 (d, 2 H); 7,61 (m, 1 H); 7,54 (d, 2 H); 7,53 (m, 1 H); 7,33 (m, 1 H); 6,64 (s, 1 H); 4,62 (br. s, 2 H); 3,81 (s, 3 H); 3,59 (s, 3 H); 3,44 (m, 1 H); 2,54 (m, 1 H); 2,38 (m, 3 H); 2,19 (m, 1 H); 1,27 (s, 3 H); 0,62 (s, 3 H).

Compuesto 8.3 Ejemplar

- 20 Preparación de ácido [3-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2,2-dimetil-ciclobutil]-acético

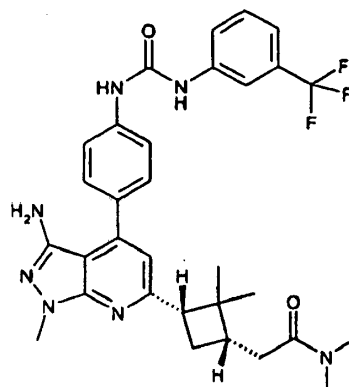


De forma análoga a GP 10, la reacción de 407 mg de **Compuesto 8.2 Ejemplar** (0,7 mmoles, 1 eq.) con 1,05 ml de disolución de hidróxido de sodio (1,05 mmoles, 1,5 eq.) en 17 ml de EtOH produjo 384 mg del producto deseado (97% de rendimiento).

- 5 RMN ¹H (d₆-DMSO; 300 MHz): 12,01 (br. s, 1 H); 9,12 (s, 1 H); 9,05 (s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,66 (d, 2 H); 7,61 (m, 1 H); 7,54 (d, 2 H); 7,53 (m, 1 H); 7,33 (m, 1 H); 6,64 (s, 1 H); 4,62 (br. s, 2 H); 3,81 (s, 3 H); 3,41 (m, 1 H); 2,47-2,12 (m, 5 H); 1,28 (s, 3 H); 0,62 (s, 3 H).

Compuesto 8.4 Ejemplar

- 10 Preparación de 2-[3-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2,2-dimetil-ciclobutil]-N,N-dimetilacetamida

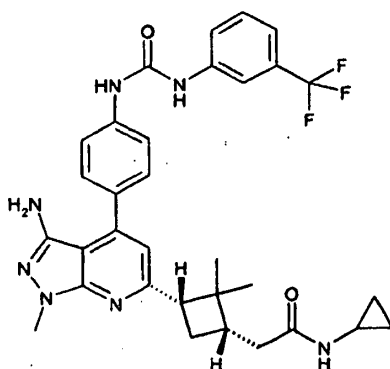


- 15 De forma análoga a GP 11, la reacción de 369 mg de **Compuesto 8.3 Ejemplar** (0,65 mmoles, 1 eq.) con 0,49 ml de dimetilamina (0,98 mmoles, 1,5 eq.), 0,36 ml de 4-metilmorfolina (5 eq.) y 0,77 ml de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrisfosfinano (T3P; 2 eq.) en 16,28 ml de DCM produjo 181 mg del producto deseado (31% de rendimiento).

RMN ¹H (d₆-DMSO; 300 MHz): 9,14 (s, 1 H); 9,06 (s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,66 (d, 2 H); 7,61 (m, 1 H); 7,54 (d, 2 H); 7,52 (m, 1 H); 7,33 (m, 1 H); 6,63 (s, 1 H); 4,62 (br. s, 2 H); 3,81 (s, 3 H); 3,44 (m, 1 H); 2,98 (s, 3 H); 2,81 (s, 3 H); 2,44 (m, 1 H); 2,33 (m, 3 H); 2,16 (m, 1 H); 1,28 (s, 3 H); 0,62 (s, 3 H).

Compuesto 8.5 Ejemplar

- 20 Preparación de 2-[3-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2,2-dimetil-ciclobutil]-N-ciclopropilacetamida



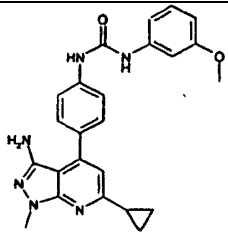
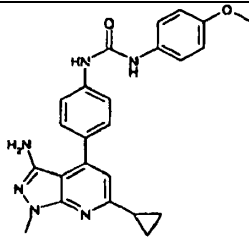
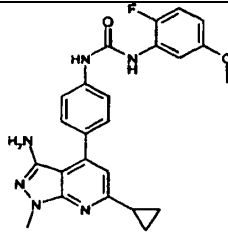
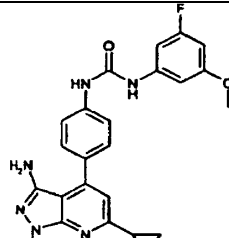
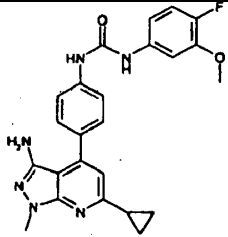
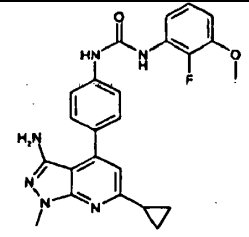
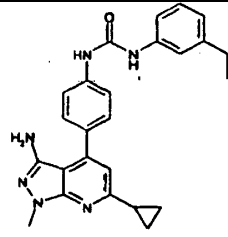
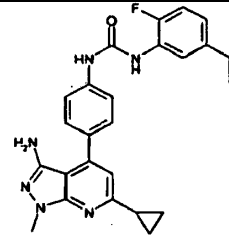
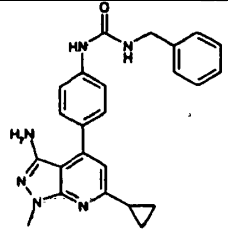
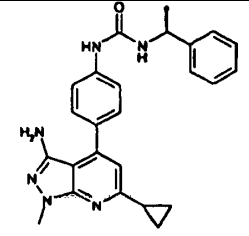
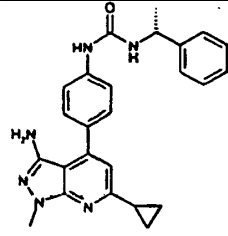
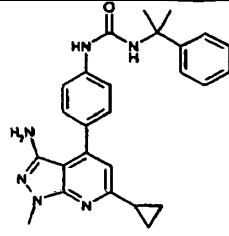
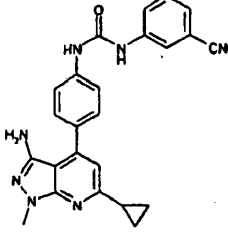
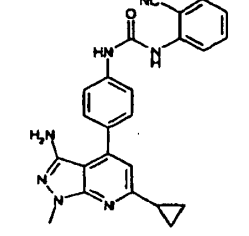
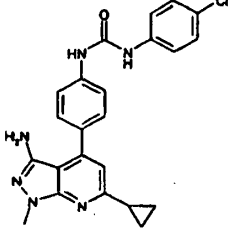
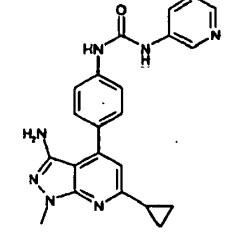
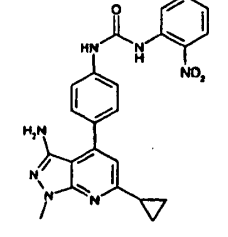
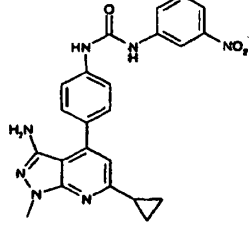
5 De forma análoga a GP 11, la reacción de 691 mg de **Compuesto 8.3 Ejemplar** (1,22 mmoles, 1 eq.) con 0,17 ml de ciclopropilamina (2,44 mmoles, 2 eq.), 0,67 ml de 4-metilmorfolina (5 eq.) y 1,44 ml de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrilfosfinano (T3P; 2 eq.) en 38,46 ml de DCM produjo 354 mg del producto deseado (48% de rendimiento).

RMN ^1H (d_6 -DMSO; 300 MHz): 9,13 (s, 1 H); 9,06 (s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,84 (d, 1 H); 7,66 (d, 2 H); 7,61 (m, 1 H); 7,54 (d, 2 H); 7,52 (m, 1 H); 7,33 (m, 1 H); 6,61 (s, 1 H); 4,61 (br. s, 2 H); 3,81 (s, 3 H); 3,31 (m, 1 H); 2,58 (m, 1 H); 2,44-1,95 (m, 5 H); 1,25 (s, 3 H); 0,61 (s, 3 H); 0,59 (m, 2 H); 0,36 (m, 2 H).

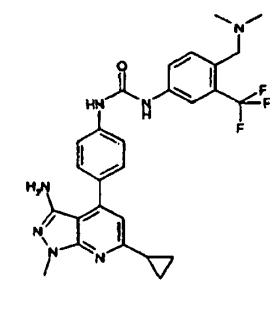
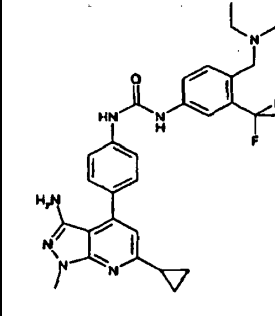
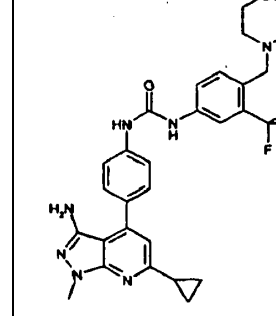
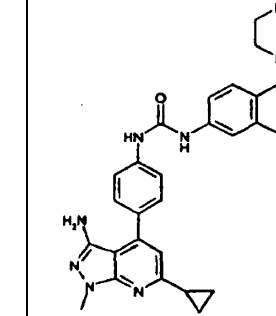
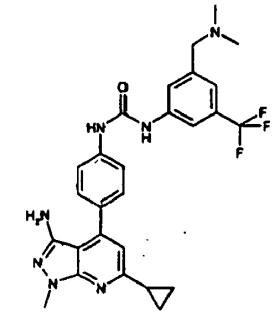
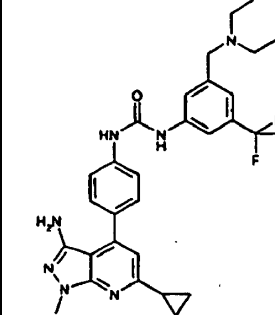
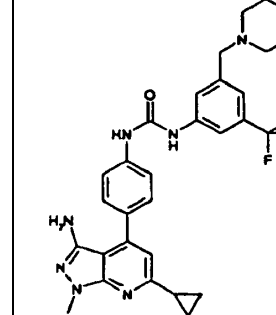
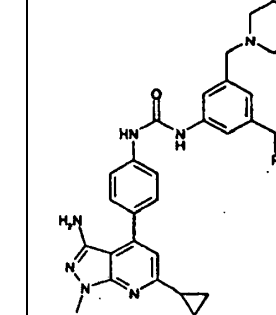
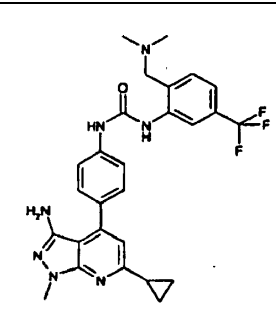
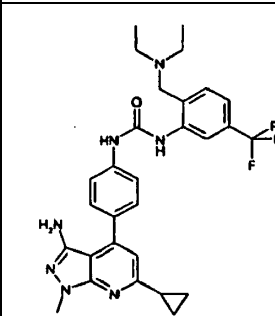
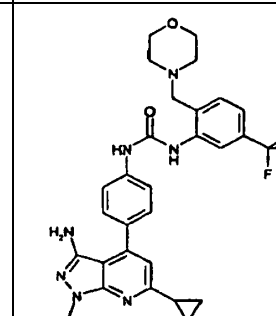
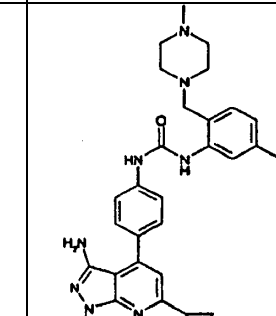
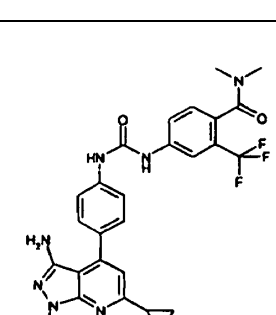
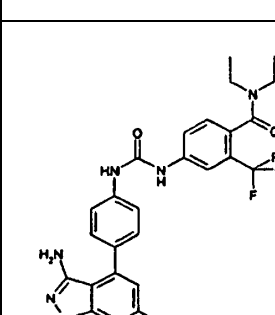
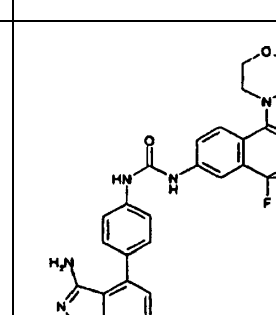
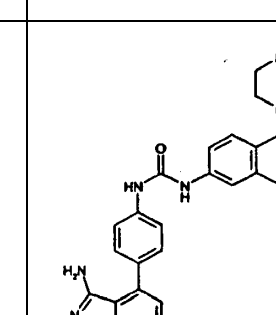
10 Los siguientes compuestos 9.1-9.50 ejemplares de la presente invención son accesibles aplicando los procedimientos descritos anteriormente usando los isocianatos respectivos para la formación de urea y metilhidrazina en la etapa de ciclación (véase GP 4 y GP 5):

Ejemplo 9.1	Ejemplo 9.2	Ejemplo 9.3	Ejemplo 9.4
Ejemplo 9.5	Ejemplo 9.6	Ejemplo 9.7	Ejemplo 9.8
Ejemplo 9.9	Ejemplo 9.10	Ejemplo 9.11	Ejemplo 9.12

Ejemplo 9.9	Ejemplo 9.10	Ejemplo 9.11	Ejemplo 9.12
Ejemplo 9.13	Ejemplo 9.14	Ejemplo 9.15	Ejemplo 9.16
Ejemplo 9.17	Ejemplo 9.18	Ejemplo 9.19	Ejemplo 9.20
Ejemplo 9.21	Ejemplo 9.22	Ejemplo 9.23	Ejemplo 9.24
Ejemplo 9.25	Ejemplo 9.26	Ejemplo 9.27	Ejemplo 9.28

Ejemplo 9.29	Ejemplo 9.30	Ejemplo 9.31	Ejemplo 9.32
			
Ejemplo 9.33	Ejemplo 9.34	Ejemplo 9.35	Ejemplo 9.36
			
Ejemplo 9.37	Ejemplo 9.38	Ejemplo 9.39	Ejemplo 9.40
			
Ejemplo 9.41	Ejemplo 9.42	Ejemplo 9.43	Ejemplo 9.44
			
Ejemplo 9.45	Ejemplo 9.46	Ejemplo 9.47	Ejemplo 9.48
			
Ejemplo 9.49	Ejemplo 9.50		

Los siguientes compuestos 10.1 a 10.25 ejemplares de la presente invención son accesibles aplicando los procedimientos descritos anteriormente, incluyendo la formación de urea mediada por trifosgeno (véase el Esquema 2 y GP 7) a partir de las anilinas respectivas y ciclación subsiguiente con metilhidrazina:

			
Ejemplo 10.1	Ejemplo 10.2	Ejemplo 10.3	Ejemplo 10.4
			
Ejemplo 10.5	Ejemplo 10.6	Ejemplo 10.7	Ejemplo 10.8
			
Ejemplo 10.9	Ejemplo 10.10	Ejemplo 10.11	Ejemplo 10.12
			
Ejemplo 10.13	Ejemplo 10.14	Ejemplo 10.15	Ejemplo 10.16

Ejemplo 10.17	Ejemplo 10.18	Ejemplo 10.19	Ejemplo 10.20
Ejemplo 10.21	Ejemplo 10.22	Ejemplo 10.23	Ejemplo 10.24
Ejemplo 10.25			

Los siguientes compuestos 11.1 a 11.18 ejemplares de la presente invención son accesibles aplicando los procedimientos descritos anteriormente usando los isocianatos o anilinas respectivos para la formación de urea e hidrazinas sustituidas superiores en la etapa de ciclación o ciclación con hidrato de hidrazina y alquilación subsiguiente como se describe en GP 6 (véase el Esquema 4).

5

Ejemplo 11.1	Ejemplo 11.2	Ejemplo 11.3	Ejemplo 11.4

Ejemplo 11.5	Ejemplo 11.6	Ejemplo 11.7	Ejemplo 11.8
Ejemplo 11.9	Ejemplo 11.10	Ejemplo 11.11	Ejemplo 11.12
Ejemplo 11.13	Ejemplo 11.14	Ejemplo 11.15	Ejemplo 11.16
Ejemplo 11.17	Ejemplo 11.18		

Los siguientes compuestos 12.1 a 12.17 ejemplares de la presente invención son accesibles aplicando los procedimientos descritos anteriormente, partiendo del sustrato 2a (véase el Esquema 6):

Ejemplo 12.1	Ejemplo 12.2	Ejemplo 12.3	Ejemplo 12.4

Ejemplo 12.5	Ejemplo 12.6	Ejemplo 12.7	Ejemplo 12.8
Ejemplo 12.9	Ejemplo 12.10	Ejemplo 12.11	Ejemplo 12.12
Ejemplo 12.13	Ejemplo 12.14	Ejemplo 12.15	Ejemplo 12.16
Ejemplo 12.17			

Los siguientes compuestos 13.1-13.28 ejemplares de la presente invención son accesibles sustituyendo la etapa de formación de urea como se describe anteriormente por la formación de sulfonamida como se describe en GP 8 o, como alternativa, la formación de amida GP 9:

Ejemplo 13.1	Ejemplo 13.2	Ejemplo 13.3	Ejemplo 13.4

Ejemplo 13.5	Ejemplo 13.6	Ejemplo 13.7	Ejemplo 13.8
Ejemplo 13.9	Ejemplo 13.10	Ejemplo 13.11	Ejemplo 13.12
Ejemplo 13.13	Ejemplo 13.14	Ejemplo 13.15	Ejemplo 13.16
Ejemplo 13.17	Ejemplo 13.18	Ejemplo 13.19	Ejemplo 13.20

Ejemplo 13.21	Ejemplo 13.22	Ejemplo 13.23	Ejemplo 13.24
Ejemplo 13.25	Ejemplo 13.26	Ejemplo 13.27	Ejemplo 13.28

DATOS BIOLÓGICOS

Ensayo 1: Ensayo ELISA de Tie2

5 Se midió la actividad celular de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la actividad de cinasa Tie2 empleando un ensayo ELISA para Tie2 como se describe en los siguientes párrafos. Aquí, cultivos de células CHO, que se transfectan de forma estable mediante técnicas conocidas con Tie2 usando deficiencia de DHFR como marcador de selección, son estimulados mediante angiopoyetina-2. La autofosforilación específica de los receptores de Tie2 se cuantifica con un ELISA de sándwich usando anticuerpos anti-Tie2 para la captura, y anticuerpos anti-fosfotirosina acoplados a HRP para la detección.

10 Materiales:

Placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos, estéril, Greiner

Placa FluoroNunc de 96 pocillos MaxiSorp Surface C, Nunc

Placa de 96 pocillos de polipropileno para dilución del compuesto en DMSO

CHO con Tie2/DHFR (células transfectadas)

15 PBS-; PBS++, DMSO

Medio MEM alfa con Glutamax-I sin ribonucleósidos ni desoxirribonucleósidos (Gibco #32561-029) con 10% de FCS tras diálisis y 1% de PenStrep

Tampón de lisis: 1 comprimido de inhibidor de proteasas "completo", 1 copa de vanadato (1 ml > 40 mg/ml; disolución de trabajo 2 mM) a 50 ml con Duschl-Puffer pH 7,6

20 Anticuerpo anti-Tie2 1:425 en tampón de revestimiento pH 9,6

Disolución madre: 1,275 mg/ml > trabajo: 3 µg/ml

PBST: 2 botellas PBS (10x) + 10 ml Tween, llenas con agua VE RotiBlock 1:10 en agua VE

Antifosfotirosina conjugado con HRP 1:10000 en 3% de TopBlock 3% de TopBlock en PBST

Disolución B 1:100 disolución A de sustrato de ELISA de quimioluminiscencia BM (POD)

25 Medio de cultivo de células SF9

Ang2-Fc en medio de cultivo de células SF9

Experimento celular:

Dispénsense 5×10^4 células/pocillo/98 µl en placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos. Incúbese a 37°C/5% de CO₂

30 Después de 24 horas, añádanse los compuestos según las concentraciones deseadas.

Añádanse también a los valores del control y estimulados sin compuestos 2 µl de DMSO

Y mézclase durante unos pocos minutos a temperatura ambiente

Añádanse 100 µl de Ang2-Fc a todos los pocillos, excepto al control, que recibe medio de insecto
 Incúbese 20 minutos a 37°C.

Lávese 3x con PBS++

Añádanse 100 µl de tampón de lisis/pocillo, y agítese un par de minutos a temperatura ambiente

5 Almacénense los lisados a 20°C antes de utilizarlos para el ELISA.

Comportamiento del ELISA de sándwich

Revístase la placa FluoroNunc de 96 pocillos MaxiSorp Surface C con mAb anti-Tie2

1:425 en tampón de revestimiento pH 9,6; 100 µl/pocillo toda la noche a 4°C.

Lávese 2x con PBST

10 Bloquéense las placas con 250 µl/pocillo RotiBlock 1:10 en agua VE

Incúbese durante 2 h a temperatura ambiente, o toda la noche a 4°C agitando

Lávese 2x en PBST

Añádanse los lisados descongelados a los pocillos, e incúbense toda la noche a 4°C con agitación

Lávese 2x con PBST

15 Añádanse 100 µl/pocillo de anti-fosfotirosina conjugado con HRP 1:10000 en 3% de TopBlock (3% de TopBlock en PBST), e incúbese toda la noche con agitación

Lávese 6x con PBST

Añádanse 100 µl/pocillo de las disoluciones 1 y 2 de sustrato de ELISA de quimioluminiscencia de BM (POD) (1:100)

20 Determínese la luminiscencia con el LumiCount.

Ensayo 2: Ensayo de HTRF de cinasa Tie2 sin preactivación de la cinasa

La actividad inhibidora de Tie2 de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando dos ensayos HTRF de Tie2, como se describe en los siguientes párrafos.

25 Como cinasa, se usó una proteína de fusión recombinante de GST y los dominios intracelulares de Tie2, expresada en células de insecto (Hi-5) y purificada mediante cromatografía de afinidad de glutationa-Sefarosa. Como alternativa, se puede usar proteína de fusión de GST-Tie2 comercialmente disponible (Upstate Biotechnology, Dundee, Escocia). Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-EPKDDAYPLYSDFG (término C en forma amídica), que se puede adquirir, por ejemplo, de la compañía Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Alemania). La detección del producto fosforilado se logra específicamente mediante un
 30 complejo de detección trimérico que consiste en el sustrato fosforilado, estreptavidina-XLent (SA-XLent) que se une a biotina, y el anticuerpo anti-fosfotirosina PT66 marcado con criptato de europio, que se une a tirosina fosforilada.

Se incubó Tie2 (3,5 ng/punto de medida) durante 60 min. a 22°C en presencia de 10 µM de trifosfato de adenosina (ATP) y 1 µM de péptido sustrato (biotina-Ahx-EPKDDAYPLYSDFG-NH₂) con diferentes concentraciones de compuestos de ensayo (0 µM y concentraciones en el intervalo de 0,001-20 µM) en 5 µl de tampón de ensayo [50
 35 mM de Hepes/NaOH pH 7, 10 mM de MgCl₂, 0,5 mM de MnCl₂, 1,0 mM de ditiotreitól, 0,01% de NP40, mezcla de inhibidores de proteasas ("completo sin EDTA" de Roche, 1 comprimido por 2,5 ml), 1% (v/v) de dimetilsulfóxido]. La reacción se detuvo mediante adición de 5 µl de un tampón acuoso (25 mM de Hepes/NaOH pH 7,5, 0,28% (p/v) de seroalbúmina bovina) que contiene EDTA (90 mM) y los reactivos de detección de HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo) estreptavidina-XLent (0,2 µM, de Cis Biointernational, Marcoule, Francia) y PT66 con quelato de Eu (0,3 ng/µl; un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con quelato de europio, de Perkin Elmer).
 40

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a estreptavidina-XLent y a PT66-quelato de Eu. Subsiguientemente, la cantidad del péptido sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde PT66-quelato de Eu a estreptavidina-XLent. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector de HTRF, por
 45 ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de péptido sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los otros componentes del ensayo pero sin

enzima = 100% de inhibición), y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software casero.

Ensayo 3: Ensayo HTRF de cinasa Tie2 con preactivación de cinasa

5 Como cinasa, se usó una proteína de fusión recombinante de GST y los dominios intracelulares de Tie2, expresada en células de insecto (Hi-5) y purificada mediante cromatografía de afinidad de glutationa-Sefarosa. Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-EPKDDAYPLYSDFG (término C en forma amidica), que se puede adquirir, por ejemplo, de la compañía Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Alemania).

10 Para la activación, se incubó Tie2 a una concentración de 12,5 ng/μl durante 20 min. a 22°C en presencia de 250 μM de adenosina-trifosfato (ATP) en tampón de ensayo [50 mM de Hepes/NaOH pH 7, 10 mM de MgCl₂, 0,5 mM de MnCl₂, 1,0 mM de ditioneitol, 0,01% de NP40, mezcla de inhibidor de proteasas ("completo sin EDTA" de Roche, 1 comprimido por 2,5 ml)].

15 Para la reacción de cinasa subsiguiente, la Tie2 preactivada (0,5 ng/punto de medida) se incubó durante 20 min. a 22°C en presencia de 10 μM de trifosfato de adenosina (ATP) y 1 μM de péptido sustrato (biotina-Ahx-EPKDDAYPLYSDFG-NH₂) con diferentes concentraciones de compuestos de ensayo (0 μM y concentraciones en el intervalo de 0,001-20 μM) en 5 μl de tampón de ensayo [50 mM de Hepes/NaOH pH 7, 10 mM de MgCl₂, 0,5 mM de MnCl₂, 0,1 mM de ortovanadato de sodio, 1,0 mM de ditioneitol, 0,01% de NP40, mezcla de inhibidores de proteasas ("completo sin EDTA" de Roche, 1 comprimido por 2,5 ml), 1% (v/v) de dimetilsulfóxido]. La reacción se detuvo mediante adición de 5 μl de un tampón acuoso (25 mM de Hepes/NaOH pH 7,5, 0,28% (p/v) de seroalbúmina bovina) que contiene EDTA (90 mM) y los reactivos de detección de HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo) estreptavidina-XLent (0,2 μM, de Cis Biointernational, Marcoule, Francia) y PT66 con quelato de Eu (0,3 ng/μl; un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con quelato de europio, de Perkin Elmer).

25 La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a estreptavidina-XLent y a PT66-quelato de Eu. Subsiguientemente, la cantidad del péptido sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde PT66-quelato de Eu a estreptavidina-XLent. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector de HTRF, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de péptido sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición), y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software casero.

Ensayo 4: Ensayo HTRF de cKIT-cinasa

La actividad inhibidora de c-kit de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo HTRF de c-kit como se describe en los siguientes párrafos.

35 Como cinasa, se usó el dominio de cinasa recombinante etiquetada con GST de la c-kit humana expresada en células SF-9. Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó poli-(Glu, Tyr) biotinilada (Cis biointernational, Francia).

40 c-Kit se incubó durante 30 min. a 22°C en presencia de diferentes concentraciones de compuestos de ensayo en 5 μl de tampón de ensayo [50 mM de Hepes/NaOH pH 7,0, 1 mM de MgCl₂, 5 mM de MnCl₂, 1,0 mM de ditioneitol, 0,1 mM de orto-vanadato de sodio, 10 μM de trifosfato de adenosina (ATP), 1,3 μg/ml de sustrato, 0,001% (v/v) de Nonidet-P40 (Sigma), 1% (v/v) de dimetilsulfóxido]. La concentración de c-kit se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzima, y se vio que era apropiado realizar un ensayo en el intervalo lineal. La reacción se detuvo por adición de 5 μl de una disolución de reactivos de detección de HTRF (0,1 μM de estreptavidina-XLent y 1 nM de PT66-quelato de Eu, un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con quelato de europio, de Perkin Elmer) en una disolución acuosa de EDTA (80 mM de EDTA, 0,2% (p/v) de seroalbúmina bovina en 50 mM de HEPES/NaOH pH 7,0).

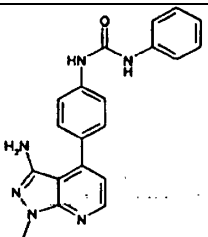
45 La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a estreptavidina-XLent y a PT66-quelato de Eu. Subsiguientemente, la cantidad del sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde PT66-quelato de Eu a estreptavidina-XLent. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector de HTRF, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición), y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software casero.

55 Los compuestos de la presente invención poseen actividad enzimática y celular como inhibidores potentes de Tie2. Sorprendentemente, se encontró que los compuestos de la presente invención difieren de compuestos de la técnica

- anterior más próxima (véase más abajo) en su perfil de selectividad, por ejemplo en su inhibición significativamente menos potente de la actividad de cKit cinasa. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención ejercen su actividad inhibitoria de cinasa principalmente sobre células endoteliales, mientras que los compuestos de la técnica anterior más próxima ejercen su actividad tanto sobre células endoteliales como células no endoteliales. Puesto que la actividad fuera de la célula diana aumenta el riesgo de efectos secundarios terapéuticos, especialmente en aplicaciones de tratamientos a largo plazo, los compuestos de la presente invención que tienen un perfil de selectividad que difiere significativamente de los compuestos de la técnica anterior son una extensión muy necesaria del armamento de pequeñas moléculas de inhibidores potentes de Tie2 para el tratamiento de enfermedades de crecimiento vascular desregulado o enfermedades que van acompañadas de crecimiento vascular desregulado.
- 10 Con fines comparativos, se realizaron los perfiles de los siguientes compuestos de la técnica anterior en los ensayos descritos anteriormente. La selección de los compuestos vino guiada por la disponibilidad de permitir descripciones en los documentos de patente correspondientes, por ejemplo estando limitado el espacio estructural realmente ejemplificado en el documento WO2006/050109 a pirazolopiridinas no sustituidas en la posición 6.

TABLA: Compuestos de la técnica anterior

Entrada	Estructura	Nombre	Fuente
PA1		1-[4-(3-Amino-1H-indazol-4-yl)-fenil]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)-urea	WO2004/113404 (Ejemplo 5; Abt869)
PA2		1-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-yl)-fenil]-3-(3-trifluorometilfenil)-urea	WO 2006/050109 (Ejemplo 19)
PA3		1-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-yl)-fenil]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)-urea	WO 2006/050109 (Ejemplo 15)
PA4		1-[4-(3-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-yl)-fenil]-3-(3-trifluorometilfenil)-urea	WO 2006/050109 (Ejemplo 43)
PA5		1-[4-(3-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-yl)-fenil]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)-urea	WO 2006/050109 (no ejemplificado)

Entrada	Estructura	Nombre	Fuente
PA6		1-[4-(3-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-fenil]-3-fenilurea	WO 2006/050109 (no ejemplificado)

En la siguiente tabla se dan los datos de actividad. Los valores de IC₅₀ se convirtieron en valores de pIC₅₀, es decir, -log IC₅₀ en concentración molar.

TABLA Datos biológicos

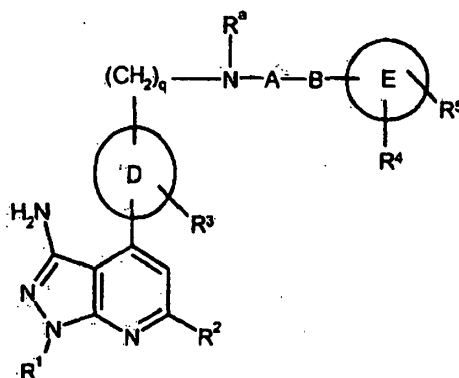
Ejemplo nº	Actividad de Tie 2 (ensayo 1)	Actividad de Tie 2 (ensayo 2)	Actividad de cKit (ensayo 4)	Selectividad frente a cKit
1.1	++	++	+	4
1.2	+++	+++	+	>30
1.4	++	+++	++	9
1.5	++	+++	+	>100
1.6	+++	+++	+	>100
1.7	++	++	+	7
1.8	+++	++	+	15
1.9	++	+++	++	10
1.10	+++	+++	+	12
1.11	+++	+++	+	24
1.12	+++	+++	+	>100
1.13	+++	+++	+	>100
1.14	++	+++	++	11
2.1	+++	+++	++	6
4.3	+++	+++	+	>100
4.4	+++	+++	+	15
6.1	+++	+++	+	20
7.1	+++	+++	++	9
8.2	+++	+++	+	30
8.4		+++	+	19
PA1	+++	+++	+++	0,85
PA2	+++	+++	+++	0,67
PA3	++	+++	+++	0,26
PA4	+++	+++	++	1,6

ES 2 467 017 T3

Ejemplo nº	Actividad de Tie 2 (ensayo 1)	Actividad de Tie 2 (ensayo 2)	Actividad de cKit (ensayo 4)	Selectividad frente a cKit
PA5	+++	++	+++	0,5
PA6	+	+	+++	0,06
<p>+ representa pIC_{50} 5,0-6,0</p> <p>++ representa pIC_{50} 6,0-7,0</p> <p>+++ representa $pIC_{50} \geq 7,0$</p> <p>Selectividad frente a cKit: IC_{50} del ensayo 4/IC_{50} del ensayo 2</p>				

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en la que:

- 5 R^1 representa $-C(O)R^b$ o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alqueniilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con R^6 ;
- R^2 representa un cicloalquilo de C_3-C_{10} opcionalmente sustituido con R^7 ;
- 10 R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, halógeno, ciano;
- R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, hidroxilo, amino, halógeno, ciano, nitro, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, $-OP(O)(OR^c)_2$, en el que alquilo de C_1-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} y cicloalquilo de C_3-C_{10} de R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , están opcionalmente sustituidos una o más veces con R^8 , y en el que alquilo de C_1-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} y cicloalquilo de C_3-C_{10} de R^8 , están opcionalmente sustituidos una vez con R^8 ;
- R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 ;
- R^b se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, $-OR^c$, $-SR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, arilo y alquilo de C_1-C_6 ;
- 20 R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^b$, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , en el que alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con hidroxilo, halógeno, arilo, o $-NR^{d1}R^{d2}$, y en el que alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos una vez con $-OR^c$ u $-OP(O)(OR^c)_2$;
- 25 R^{d1} , R^{d2} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo, o un grupo $-C(O)R^c$, $-S(O)_2R^b$, o $-C(O)NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con halógeno, hidroxilo o un grupo $-OR^c$, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OP(O)(OR^c)_2$, y en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos una vez con un grupo $-NR^{d1}R^{d2}$; o
- 30 R^{d1} y R^{d2} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilico de 3 a 10 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilico está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1} , oxígeno o azufre, y está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con un grupo $-C(O)$, $-S(O)$, y/o $-S(O)_2$, y opcionalmente contiene uno o más enlaces dobles;
- 35 A se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(=NR^a)-$, $-C(O)NR^a-$, $-C(=NR^a)NR^a-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(=NR^a)-$, $-S(=NR^a)_2-$, $-C(S)NR^a-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)C(O)NR^a-$, $-C(O)NR^aC(O)-$, $-C(S)NR^aC(O)-$, y $-C(O)NR^aC(S)-$;

B es un enlace o un grupo seleccionado del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, alquileo de C₁-C₆, cicloalquileo de C₃-C₁₀, heterocicloalquileo de C₃-C₁₀;

D, E son, independientemente entre sí, arileno o heteroarileno;

y

5 q representa un número entero de 0, 1, ó 2;

o una sal o un N-óxido del mismo,

10 en el que, cuando uno o más de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones posteriores en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

15 R¹ representa -C(O)R^b o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquínulo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con R⁶;

R² representa un cicloalquilo de C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con R⁷;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, halógeno, ciano;

20 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, arilo, heteroarilo, hidroxilo, amino, halógeno, ciano, nitro, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, -OP(O)(OR^c)₂, en el que alquilo de C₁-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ y cicloalquilo de C₃-C₁₀ de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, están opcionalmente sustituidos una o más veces con R⁸, y en el que alquilo de C₁-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ y cicloalquilo de C₃-C₁₀ de R⁸, están opcionalmente sustituidos una vez con R⁸;

25 R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo de C₁-C₆;

R^b se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, -OR^c, SR^c, -NR^{d1}R^{d2}, arilo y alquilo de C₁-C₆;

30 R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^b, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, en el que alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con hidroxilo, halógeno, arilo, o -NR^{d1}R^{d2}, y en el que alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una vez con -OR^c u -OP(O)(OR^c)₂;

35 R^{d1}, R^{d2}, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, o un grupo -C(O)R^c, -S(O)₂R^b, o -C(O)NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con halógeno, hidroxilo o un grupo -OR^c, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OP(O)(OR^c)₂, y en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una vez con el grupo -NR^{d1}R^{d2}; o

40 R^{d1} y R^{d2}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico de 3 a 10 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquílico está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1}, oxígeno o azufre, y está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con un grupo -C(O)-, -S(O)-, y/o -S(O)₂-, y contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces;

45 A se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -C(O)NR^a-, -S(O)₂-, -C(S)NR^a-, -C(O)C(O)-, -C(O)C(O)NR^a-, -C(O)NR^aC(O)-, -C(S)NR^aC(O)-, y -C(O)NR^aC(S)-;

B es un enlace o un grupo seleccionado del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, alquileo de C₁-C₆, cicloalquileo de C₃-C₁₀, heterocicloalquileo de C₃-C₁₀;

50 D es fenileno;

E es fenileno o heteroarileno de 5 ó 6 miembros;

y

q representa un número entero de 0 ó 1;

5 en el que, cuando uno o más de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones posteriores en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes.

3. El compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

10 R^1 representa $-C(O)R^b$ o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con R^8 ;

R^2 representa un cicloalquilo de C_3-C_{10} opcionalmente sustituido con R^7 ;

15 R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, halógeno, ciano;

20 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, hidroxilo, amino, halógeno, ciano, nitro, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, $-OP(O)(OR^c)_2$, en el que alquilo de C_1-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} y cicloalquilo de C_3-C_{10} de R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , están opcionalmente sustituidos una o más veces con R^8 , y en el que alquilo de C_1-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} y cicloalquilo de C_3-C_{10} de R^8 , están opcionalmente sustituidos una vez con R^8 ;

R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 ;

R^b se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, $-OR^c$, SR^c , $-NR^{d1}R^{d2}$, arilo y alquilo de C_1-C_6 ;

25 R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^b$, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , en el que alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con hidroxilo, halógeno, arilo, o $-NR^{d1}R^{d2}$, y en el que alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos una vez con $-OR^c$, u $-OP(O)(OR^c)_2$;

30 R^{d1} , R^{d2} , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo, o un grupo $-C(O)R^c$, $-S(O)_2R^b$, o $-C(O)NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con halógeno, hidroxilo o un grupo $-OR^c$, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OP(O)(OR^c)_2$, y en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos una vez con un grupo $-NR^{d1}R^{d2}$; o

40 R^{d1} y R^{d2} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico de 3 a 10 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquílico está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1} , oxígeno o azufre, y está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con un grupo $-C(O)-$, $-S(O)-$, y/o $-S(O)_2-$, y contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces;

A se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)-$, $-C(O)NR^a$, $-S(O)_2-$;

45 B es un enlace o un grupo seleccionado del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, alquileno de C_1-C_6 , cicloalquileno de C_3-C_{10} ;

D es para-fenileno;

E es fenileno o heteroarileno de 5 ó 6 miembros;

y

q representa un número entero de 0 ó 1;

en el que, cuando uno o más de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones posteriores en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes.

- 5
4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:
- R^1 representa $-C(O)R^b$ o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con R^6 ;
- 10 R^2 representa un cicloalquilo de C_3-C_6 opcionalmente sustituido con R^7 ;
- R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, halógeno, ciano;
- R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, halógeno, ciano, nitro, $-OR^c$, en el que alquilo de C_1-C_6 está opcionalmente sustituido una o más veces con R^8 ;
- 15 R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, halógeno, ciano, nitro, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 y heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces con R^8 ;
- 20 R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, heterocicloalquilo de C_3-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , arilo, hidroxilo, amino, ciano, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, en el que heterocicloalquilo de C_3-C_6 está opcionalmente sustituido una o más veces con R^8 ;
- R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , arilo, hidroxilo, amino, ciano, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 y heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces con R^8 ;
- 25 R^8 se selecciona del grupo que consiste en haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, halógeno, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$;
- R^a es hidrógeno;
- 30 R^b se selecciona del grupo que consiste en $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, y alquilo de C_1-C_6 ;
- R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces con $-NR^{d1}R^{d2}$, y en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una vez con $-OR^c$;
- 35 R^{d1} , R^{d2} , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , o un grupo $-C(O)R^c$ o $-C(O)NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con un grupo $-OR^c$, o $-C(O)R^b$, y en el que alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una vez con un grupo $-NR^{d1}R^{d2}$, o,
- 40 R^{d1} y R^{d2} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilico de 3 a 6 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilico está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1} y oxígeno;
- A se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)-$, $-C(O)NR^a-$, $-S(O)_2-$;
- 45 B es un enlace o un grupo seleccionado del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, alquileno de C_1-C_3 , cicloalquileno de C_3 ;
- D es para-fenileno;
- E es fenileno;
- q representa un número entero de 0;

en el que, cuando uno o más de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados que se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones posteriores en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes.

5

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

R^1 representa $-C(O)R^b$ o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con R^6 ;

10

R^2 representa un cicloalquilo de C_3-C_6 opcionalmente sustituido con R^7 ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, halógeno, ciano;

15

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, halógeno, ciano, nitro, $-OR^c$, en el que alquilo de C_1-C_6 está opcionalmente sustituido una o más veces con R^8 ;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, halógeno, ciano, nitro, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 y heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces con R^8 ;

20

R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, heterocicloalquilo de C_3-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, en el que heterocicloalquilo de C_3-C_6 está opcionalmente sustituido una o más veces con R^8 ;

25

R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 y heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces con R^8 ;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, halógeno, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$;

R^a es hidrógeno;

R^b se selecciona del grupo que consiste en $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, y alquilo de C_1-C_6 ;

30

R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces con $-NR^{d1}R^{d2}$, y en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una vez con $-OR^c$;

35

R^{d1} , R^{d2} , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , o un grupo $-C(O)R^c$ o $-C(O)NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con un grupo $-OR^c$, o $-C(O)R^b$, y en el que alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una vez con un grupo $-NR^{d1}R^{d2}$, o,

40

R^{d1} y R^{d2} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilico de 3 a 6 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilico está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1} y oxígeno;

A es $-C(O)NR^a-$;

45

B es un enlace o un grupo seleccionado del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, alquileno de C_1-C_3 , cicloalquileno de C_3 ;

D es para-fenileno;

E es fenileno;

q representa un número entero de 0;

50

en el que, cuando uno o más de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 tiene (tienen),

independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones posteriores en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:

- 5 R^1 representa $-C(O)R^b$ o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con R^6 ;
- R^2 representa ciclopropilo;
- R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, o fluoro;
- 10 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, halógeno, $-OR^c$, en el que alquilo de C_1-C_6 está opcionalmente sustituido una o más veces con R^8 ;
- R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, halógeno, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 y heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces con R^8 ;
- 15 R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, heterocicloalquilo de C_3-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, en el que heterocicloalquilo de C_3-C_6 está opcionalmente sustituido una o más veces con R^8 ;
- 20 R^8 se selecciona del grupo que consiste en haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, halógeno, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$;
- R^a es hidrógeno;
- R^b se selecciona del grupo que consiste en $-OR^c$, y $-NR^{d1}R^{d2}$;
- R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces con $-NR^{d1}R^{d2}$, y en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una vez con $-OR^c$;
- 25 R^{d1} , R^{d2} , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , o un grupo $-C(O)R^c$ o $-C(O)NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con un grupo $-OR^c$, o $-C(O)R^b$, y en el que alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una vez con un grupo $-NR^{d1}R^{d2}$; o,
- 30 R^{d1} y R^{d2} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico de 3 a 6 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquílico está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1} y oxígeno;
- 35 A es $-C(O)NR^a$;
- B es un enlace o un grupo seleccionado del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, alquilenos de C_1-C_3 , cicloalquilenos de C_3 ;
- 40 D es para-fenileno;
- E es fenileno;
- q representa un número entero de 0;

en el que, cuando uno o más de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones posteriores en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:

R^1 es alquilo de C_1-C_6 ;

R² representa un cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido con R⁷;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, o fluoro;

5 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, halógeno, -OR^c, en el que alquilo de C₁-C₆ está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, halógeno, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₆ y heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces con R⁸;

10 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₆ y heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces con R⁸;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano, halógeno, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2};

15 R^a es hidrógeno;

R^b se selecciona del grupo que consiste en -OR^c, y -NR^{d1}R^{d2};

20 R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆, en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces con -NR^{d1}R^{d2}, y en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una vez con -OR^c;

25 R^{d1}, R^{d2}, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, o un grupo -C(O)R^c o -C(O)NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con un grupo -OR^c, o -C(O)R^b, y en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos una vez con un grupo -NR^{d1}R^{d2}; o,

R^{d1} y R^{d2}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilico de 3 a 6 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilico está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1} y oxígeno;

30 A es -C(O)NR^a-;

B es un enlace o un grupo seleccionado del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, alquileno de C₁-C₃, cicloalquileno de C₃;

D es para-fenileno;

E es fenileno;

35 q representa un número entero de 0;

40 en el que, cuando uno o más de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones posteriores en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes.

8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que:

R¹ es alquilo de C₁-C₃;

R² es ciclopropilo;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, o fluoro;

45 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁-C₃, o haloalquilo de C₁-C₃;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₃, halógeno, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₃ está opcionalmente sustituido por R⁸;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en $-OR^c$, y $-NR^{d1}R^{d2}$;

R^a es hidrógeno;

5 R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo de C_1-C_3 , en el que alquilo de C_1-C_3 está opcionalmente sustituido una o más veces con $-NR^{d1}R^{d2}$, y en el que alquilo de C_1-C_3 está opcionalmente sustituido una vez con $-OR^c$;

R^{d1} , R^{d2} , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C_1-C_3 , en el que alquilo de C_1-C_3 está opcionalmente sustituido una o más veces con un grupo $-OR^c$, y en el que alquilo de C_1-C_3 está opcionalmente sustituido una vez con un grupo $-NR^{d1}R^{d2}$; o,

10 R^{d1} y R^{d2} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico de 6 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquílico está opcionalmente interrumpida una vez, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1} y oxígeno;

A es $-C(O)NR^a$;

B es un enlace;

15 D es para-fenileno;

E es fenileno;

q representa un número entero de 0;

20 en el que, cuando uno o más de R^a , R^b , R^c , R^{d1} o R^{d2} está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a , R^b , R^c , R^{d1} o R^{d2} tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en las posiciones segunda o adicionales en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a , R^b , R^c , R^{d1} o R^{d2} , dentro de una sola molécula, sean iguales o diferentes.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

25 R^1 representa $-C(O)R^b$ o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con R^6 ;

R^2 representa un cicloalquilo de C_3-C_6 opcionalmente sustituido con R^7 ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, halógeno, ciano;

30 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, nitro, halógeno, $-OR^c$, en el que alquilo de C_1-C_6 está opcionalmente sustituido una o más veces con R^8 ;

35 R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, nitro, halógeno, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 y heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces con R^8 ;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, heterocicloalquilo de C_3-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, en el que heterocicloalquilo de C_3-C_6 está opcionalmente sustituido una o más veces con R^8 ;

40 R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 y heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces con R^8 ;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, halógeno, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$;

45 R^a es hidrógeno;

R^b se selecciona del grupo que consiste en $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, y alquilo de C_1-C_6 ;

R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 están

opcionalmente sustituidos una o más veces con $-NR^{d1}R^{d2}$, y en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una vez con $-OR^c$;

5 R^{d1} , R^{d2} , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , o un grupo $-C(O)R^c$ o $-C(O)NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con un grupo $-OR^c$, o $-C(O)R^b$, y en el que alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una vez con un grupo $-NR^{d1}R^{d2}$, o,

10 R^{d1} y R^{d2} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilico de 3 a 6 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilico está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1} y oxígeno;

A es $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$;

B es un enlace o un grupo seleccionado del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, alquileno de C_1-C_3 , cicloalquileno de C_3 ;

15 D es para-fenileno;

E es fenileno;

q representa un número entero de 0;

20 en el que, cuando uno o más de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones posteriores en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes.

10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 ó 9, en el que:

25 R^1 representa $-C(O)R^b$ o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con R^6 ;

R^2 representa ciclopropilo;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, o fluoro;

30 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, halógeno, $-OR^c$, en el que alquilo de C_1-C_6 está opcionalmente sustituido una o más veces con R^8 ;

35 R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, halógeno, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 y heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces con R^8 ;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, heterocicloalquilo de C_3-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, en el que heterocicloalquilo de C_3-C_6 está opcionalmente sustituido una o más veces con R^8 ;

40 R^8 se selecciona del grupo que consiste en haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, halógeno, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$;

R^a es hidrógeno;

R^b se selecciona del grupo que consiste en $-OR^c$, y $-NR^{d1}R^{d2}$;

45 R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces con $-NR^{d1}R^{d2}$, y en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una vez con $-OR^c$;

R^{d1} , R^{d2} , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , o un grupo $-C(O)R^c$ o $-C(O)NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma

o de forma diferente, con un grupo $-OR^c$, o $-C(O)R^b$, y en el que alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una vez con un grupo $-NR^{d1}R^{d2}$, o,

5 R^{d1} y R^{d2} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilico de 3 a 6 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilico está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1} y oxígeno;

A es $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$;

B es un enlace o un grupo seleccionado del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, alquilenos de C_1-C_3 , cicloalquilenos de C_3 ;

10 D es para-fenileno;

E es fenileno;

q representa un número entero de 0;

15 en el que, cuando uno o más de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones posteriores en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} o R^8 dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes.

11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 ó 9, en el que:

R^1 es alquilo de C_1-C_6 ;

20 R^2 representa un cicloalquilo de C_3-C_6 opcionalmente sustituido con R^7 ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, o fluoro;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, halógeno, $-OR^c$, en el que alquilo de C_1-C_6 está opcionalmente sustituido una o más veces con R^8 ;

25 R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, halógeno, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 y heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces con R^8 ;

30 R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 y heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces con R^8 ;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano, halógeno, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$;

R^a es hidrógeno;

35 R^b se selecciona del grupo que consiste en $-OR^c$, y $-NR^{d1}R^{d2}$;

R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 , en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces con $-NR^{d1}R^{d2}$, y en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una vez con $-OR^c$;

40 R^{d1} , R^{d2} , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , o un grupo $-C(O)R^c$ o $-C(O)NR^{d1}R^{d2}$, en el que alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, con un grupo $-OR^c$, o $-C(O)R^b$, y en el que alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos una vez con un grupo $-NR^{d1}R^{d2}$, o,

45 R^{d1} y R^{d2} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilico de 3 a 6 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilico está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma forma o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1} y oxígeno;

A es $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$;

B es un enlace o un grupo seleccionado del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, alquileo de C₁-C₃, cicloalquileo de C₃;

D es para-fenileno;

E es fenileno;

5 q representa un número entero de 0;

en el que, cuando uno o más de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones posteriores en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2} o R⁸ dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes.

10

12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 9, 10 u 11, en el que:

R¹ alquilo es C₁-C₃;

R² es ciclopropilo;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, o fluoro;

15 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁-C₃, o haloalquilo de C₁-C₃;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₃, halógeno, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, en el que alquilo de C₁-C₃ está opcionalmente sustituido por R⁸;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en -OR^c, y -NR^{d1}R^{d2};

R^a es hidrógeno;

20 R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo de C₁-C₃, en el que alquilo de C₁-C₃ está opcionalmente sustituido una o más veces con -NR^{d1}R^{d2}, y en el que alquilo de C₁-C₃ está opcionalmente sustituido una vez con -OR^c;

25 R^{d1}, R^{d2}, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, alquilo de C₁-C₃, en el que alquilo de C₁-C₃ está opcionalmente sustituido una o más veces, con un grupo -OR^c, y en el que alquilo de C₁-C₃ está opcionalmente sustituido una vez con un grupo -NR^{d1}R^{d2}, o,

R^{d1} y R^{d2}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilico de 6 miembros, con lo que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilico está opcionalmente interrumpida una vez, por un miembro del grupo que consiste en NH, NR^{d1} y oxígeno;

30 A es -C(O)-;

B es alquileo de C₁ o cicloalquileo de C₃;

D es para-fenileno;

E es fenileno;

q representa un número entero de 0;

35 en el que, cuando uno o más de R^a, R^b, R^c, R^{d1} o R^{d2} está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a, R^b, R^c, R^{d1} o R^{d2} tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en las posiciones segunda o adicionales en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a, R^b, R^c, R^{d1} o R^{d2}, dentro de una sola molécula, sean iguales o diferentes.

40 13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, seleccionado del grupo que consiste en:

éster etílico del ácido 1-{3-amino-1-metil-4-[4-(3-fenil-ureido)-fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}-ciclopropanocarboxílico;

éster etílico del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-[4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;

45 ácido 1-(3-amino-1-metil-4-[4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-

- ciclopropanocarboxílico;
- metilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;
- 5 etilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;
- isopropilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;
- fenilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;
- 10 (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;
- (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;
- 15 dimetilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;
- dietilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;
- ciclopropilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;
- 20 1-(4-{3-amino-1-metil-6-[1-(pirrolidin-1-carbonil)-ciclopropil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il}-fenil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
- (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;
- 25 amida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;
- éster etílico del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{3-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;
- ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{3-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;
- 30 metilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{3-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;
- dimetilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{3-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;
- 35 ciclopropilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{3-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;
- éster etílico del ácido 1-(3-amino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;
- ácido 1-(3-amino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;
- 40 metilamida del ácido 1-(3-amino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;
- 1-(4-{3-amino-1-metil-6-[1-(pirrolidin-1-carbonil)-ciclopropil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea;
- 45 dimetilamida del ácido 1-(3-amino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;
- ciclopropilamida del ácido 1-(3-amino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;

diisopropilamida del ácido 1-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropanocarboxílico;

1-[4-(3-amino-6-ciclopropil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;

1-[4-(3-amino-6-ciclobutil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;

5 1-[4-(3-amino-6-ciclohexil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;

1-[4-[3-amino-1-metil-6-(2-fenil-ciclopropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;

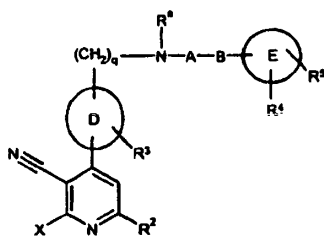
éster metílico del ácido [3-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2,2-dimetil-ciclobutil]-acético;

10 ácido [3-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2,2-dimetil-ciclobutil]acético;

2-[3-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2,2-dimetil-ciclobutil]-N,N-dimetil-acetamida; y

2-[3-(3-amino-1-metil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2,2-dimetil-ciclobutil]-N-ciclopropil-acetamida.

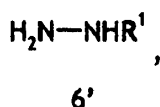
15 14. Un método para preparar un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, comprendiendo dicho método la etapa de permitir a un compuesto intermedio de fórmula general 6:



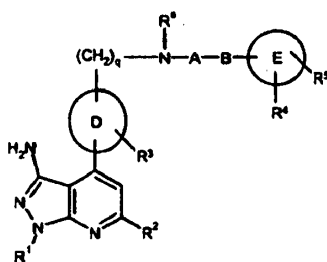
6

en la que X representa un grupo saliente tal como OTf, Cl, F, OAc, OMe; y A, B, D, E, R^a, R², R³, R⁴, R⁵ y q son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13,

20 reaccionar con una hidrazina sustituida de fórmula 6':



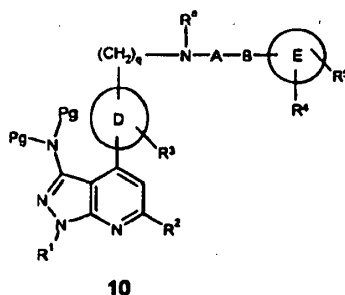
en la que R¹ es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula general (I):



I

25 en la que A, B, D, E, R^a, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y Q son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15. Un método para preparar un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, comprendiendo dicho método la etapa de permitir a un compuesto intermedio de fórmula general 10:

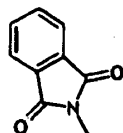


en el que, en la fórmula general 10, Pg representa un grupo protector, particularmente:

5



representa una amina protegida con ftalimida de fórmula 10':

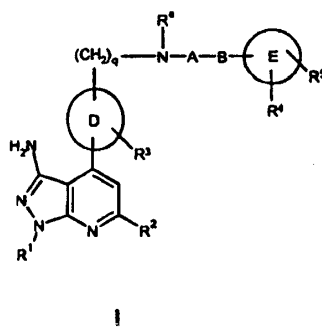


10',

10

y en el que, en la fórmula 10, A, B, D, E, R^a, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y Q son como se define en cualquiera una de las reivindicaciones 1 a 13, que se desproteja, en particular, cuando 10' es una amina protegida con ftalimida, que se desproteja reaccionando con hidrazina,

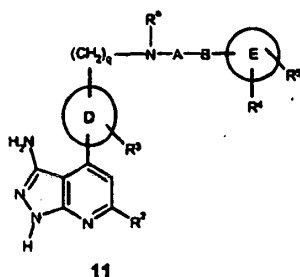
proporcionando de este modo un compuesto de fórmula general (I):



en la que A, B, D, E, R^a, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y q son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15

16. Un método para preparar un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, comprendiendo dicho método la etapa de permitir a un compuesto intermedio de fórmula general 11:

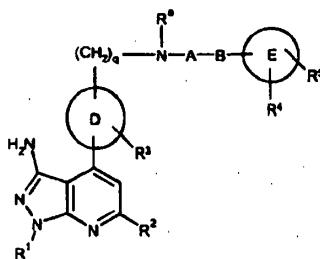


en la que A, B, D, E, R^a, R², R³, R⁴, R⁵ y q son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, reaccionar con un compuesto de fórmula general 11':



5 en la que R¹ se define según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y X' es un grupo saliente tal como OTf, Cl, Br, I, OMs (metanosulfonilo), OAc,

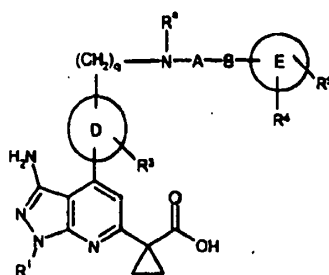
proporcionando de este modo un compuesto de fórmula general (I):



I

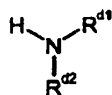
en la que A, B, D, E, R^a, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y q son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

10 17. Un método para preparar un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, comprendiendo dicho método la etapa de permitir a un compuesto de fórmula general Ib:



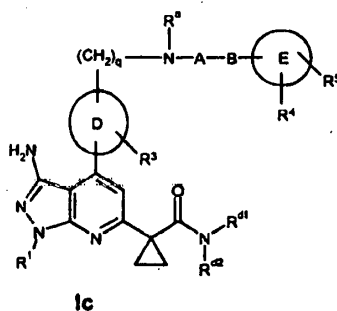
Ib

en la que A, B, D, E, R^a, R¹, R³, R⁴, R⁵ y q son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, reaccionar con un compuesto de fórmula general 14:



14

15 en la que R^{d1} y R^{d2} son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, preferiblemente en presencia de un agente de acoplamiento, tal como, por ejemplo, T3P, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula general Ic:



en la que A, B, D, E, R^a, R¹, R³, R⁴, R⁵, R^{d1}, R^{d2} y q son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

- 5 18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable o un N-óxido del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
19. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades de crecimiento vascular desregulado o de enfermedades que van acompañadas de crecimiento vascular desregulado.
- 10 20. Uso según la reivindicación 19, en el que dichas enfermedades son tumores y/o sus metástasis.
21. Uso según la reivindicación 19, en el que dichas enfermedades son retinopatía, otras enfermedades dependientes de angiogénesis del ojo, artritis reumatoide, y otras enfermedades inflamatorias asociadas con angiogénesis.
- 15 22. Uso de la reivindicación 21, en el que dichas enfermedades dependientes de angiogénesis del ojo son rechazo del trasplante de córnea o degeneración macular relacionada con la edad.
23. Uso según la reivindicación 19, en el que dichas enfermedades son arteriopatía coronaria y periférica.
24. Uso según la reivindicación 21, en el que dichas enfermedades inflamatorias asociadas con angiogénesis son psoriasis, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis de contacto, asma, esclerosis múltiple, restenosis, hipertensión pulmonar, apoplejía, y enfermedades del intestino.
- 20 25. Uso según la reivindicación 19, en el que dichas enfermedades son ascitis, edema, tal como edema asociado a tumor cerebral, trauma por altitud elevada, edema cerebral inducido por hipoxia, edema pulmonar y edema macular, o edema tras quemaduras y trauma, neumopatía crónica, síndrome disneico del adulto, resorción ósea, y para enfermedades proliferativas benignas, tales como mioma, hiperplasia benigna de próstata y curación de heridas para la reducción de formación de cicatrices, reducción de formación de cicatrices durante la regeneración de nervios dañados, endometriosis, preeclampsia, hemorragia postmenopáusica e hiperestimulación ovárica.
- 25 26. Uso de un compuesto de fórmula general 6 según la reivindicación 14, para la preparación de un compuesto de fórmula general I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
27. Uso de un compuesto de fórmula general 10 según la reivindicación 15, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
- 30 28. Uso de un compuesto de fórmula general 11 según la reivindicación 16, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
29. Uso de un compuesto de fórmula general 1b según la reivindicación 17, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.