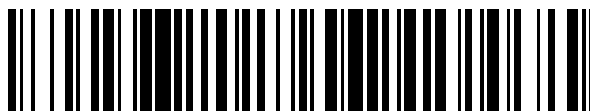


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 493**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2011 E 11805567 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2646432**

54 Título: **Derivados de benzopirazina sustituida como inhibidores de FGFR quinasa para el tratamiento de enfermedades cancerígenas**

30 Prioridad:

29.11.2010 GB 201020179

29.11.2010 US 417744 P

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

21.07.2015

73 Titular/es:

**ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
436 Cambridge Science Park, Milton Road
Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA, GB**

72 Inventor/es:

**BERDINI, VALERIO;
SAXTY, GORDON;
MURRAY, CHRISTOPHER WILLIAM;
BESONG, GILBERT EBAI;
HAMLETT, CHRISTOPHER CHARLES
FREDERICK;
WOODHEAD, STEVEN JOHN;
LIGNY, YANNICK AIMÉ EDDY y
ANGIBAUD, PATRICK RENÉ**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 541 493 T3

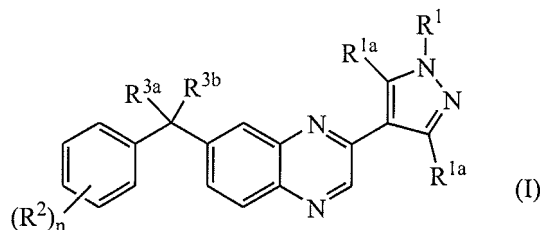
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Derivados de benzopirazina sustituida como inhibidores de FGFR quinasa para el tratamiento de enfermedades cancerígenas

5 La invención se refiere a nuevos compuestos derivados de quinoxalina, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procesos para la preparación de dichos compuestos y al uso de dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades, por ejemplo cáncer.

10 De acuerdo con un primer aspecto de la invención se proporcionan compuestos de fórmula (I):



incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica de los mismos, en la que

15 n representa un número entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;
 R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)-alquilo C₁₋₆,
 20 -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquil C₁₋₆)₂;
 25 cada R^{1a} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con amino o mono o di(alquil C₁₋₄)amino o -NH(cicloalquilo C₃₋₈), cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de flúor;
 cada R² se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄,
 30 alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxihaloalquilo C₁₋₄, hidroxihaloalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄ en el que cada alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihaloalcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-R¹³, alcoxi C₁₋₄ sustituido con R¹³, alcoxi C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR⁷R⁸, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR⁷R⁸,
 35 alcoxi C₁₋₄ sustituido con -NR⁷R⁸, alcoxi C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ y -C(=O)-NR⁷R⁸; o cuando dos grupos R² se unen a átomos de carbono adyacentes se pueden tomar en conjunto para formar un radical de fórmula:

-O-(C(R¹⁷)₂)_p-O-;

-X-CH=CH-; o

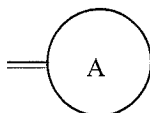
40 -X-CH=N-;

en el que R¹⁷ representa hidrógeno o flúor, p representa 1 o 2 y X representa O o S;

45 R^{3a} representa -NR¹⁰R¹¹, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, hidroxialqueno C₂₋₆, hidroxialquino C₂₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O- alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que
 50 cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquino C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹ y opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, alqueno C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquino C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alqueno C₂₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquino C₂₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -
 55 NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, -alquil C₁₋₆-C(R¹²)=N-O-R¹², alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆

sustituido con $-\text{NH-S(=O)}_2\text{-haloalquilo C}_{1-6}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{NR}^{12}\text{-S(=O)}_2\text{-NR}^{14}\text{R}^{15}$, R^{13} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{P(=O)(OH)}_2$ o alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{P(=O)(Oalquil C}_{1-6})_2$;

R^{3b} representa hidrógeno o hidroxilo; con la condición de que si R^{3a} representa $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, entonces R^{3b} representa hidrógeno; o R^{3a} y R^{3b} se toman en conjunto para formar $=\text{O}$, para formar $=\text{NR}^{10}$, para formar ciclopropilo junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar $=\text{CH-alquilo C}_{0-4}$ sustituido con R^{3c} , o para formar



en el que el anillo A es un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros monocíclico que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, no estando colocado dicho heteroátomo en la posición alfa del doble enlace, en el que el anillo A está sustituido opcionalmente con ciano, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , $\text{H}_2\text{N-alquilo C}_{1-4}$, (alquil C_{1-4}) $\text{NH-alquilo C}_{1-4}$, (alquil C_{1-4}) $_2\text{N-alquilo C}_{1-4}$, haloalquil C_{1-4}) $\text{NH-alquilo C}_{1-4}$, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , $-\text{C(=O)-NH}_2$, $-\text{C(=O)-NH(alquil C}_{1-4})$, $-\text{C(=O)-N(alquil C}_{1-4})_2$;

R^{3c} representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , R^9 , $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, ciano, $-\text{C(=O)-alquilo C}_{1-6}$ o $-\text{CH(OH)-alquilo C}_{1-6}$;

R^4 y R^5 cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, $-\text{S(=O)}_2\text{-alquilo C}_{1-6}$, $-\text{S(=O)}_2\text{-haloalquilo C}_{1-6}$, $-\text{S(=O)}_2\text{-NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{S(=O)}_2\text{-alquilo C}_{1-6}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{S(=O)}_2\text{-haloalquilo C}_{1-6}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{S(=O)}_2\text{-NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{NH-S(=O)}_2\text{-alquilo C}_{1-6}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{NH-S(=O)}_2\text{-haloalquilo C}_{1-6}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{NH-S(=O)}_2\text{-NR}^{14}\text{R}^{15}$, R^{13} o alquilo C_{1-6} sustituido con R^{13} ;

R^6 representa cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S; dicho cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros, opcionalmente y cada uno se sustituye independientemente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada sustituyente se selecciona independientemente entre ciano, alquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} - O-C(=O)- , $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{C(=O)-NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{C(=O)-NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{S(=O)}_2\text{-alquilo C}_{1-6}$, $-\text{S(=O)}_2\text{-haloalquilo C}_{1-6}$, $-\text{S(=O)}_2\text{-NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{S(=O)}_2\text{-alquilo C}_{1-6}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{S(=O)}_2\text{-haloalquilo C}_{1-6}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{S(=O)}_2\text{-NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{NH-S(=O)}_2\text{-alquilo C}_{1-6}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{NH-S(=O)}_2\text{-haloalquilo C}_{1-6}$ o alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{NH-S(=O)}_2\text{-NR}^{14}\text{R}^{15}$;

R^7 y R^8 cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} ;

R^9 representa cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , fenilo, naftilo, o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, dicho cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , fenilo, naftilo, o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros cada uno opcionalmente y cada uno independientemente se sustituye con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada sustituyente se selecciona independientemente entre $=\text{O}$, alquilo C_{1-4} , hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , ciano, cianoalquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} - O-C(=O)- , alquilo C_{1-4} sustituido con alquil C_{1-4} - O-C(=O)- , alquil C_{1-4} - C(=O)- , alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} en el que cada alquilo C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C_{1-4} , hidroxihaloalquilo C_{1-4} , $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{C(=O)-NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-\text{C(=O)-NR}^{14}\text{R}^{15}$, alcoxi C_{1-4} , $-\text{S(=O)}_2\text{-alquilo C}_{1-4}$, $-\text{S(=O)}_2\text{-haloalquilo C}_{1-4}$, $-\text{S(=O)}_2\text{-NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-\text{S(=O)}_2\text{-NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-\text{NH-S(=O)}_2\text{-alquilo C}_{1-4}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-\text{NH-S(=O)}_2\text{-haloalquilo C}_{1-4}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-\text{NH-S(=O)}_2\text{-NR}^{14}\text{R}^{15}$, R^{13} , $-\text{C(=O)-R}^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con R^{13} , fenilo opcionalmente sustituido con R^{16} , fenilalquilo C_{1-6} en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con R^{16} , heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R^{16} , o cuando dos de los sustituyentes de R^9 se unen al mismo átomo, se pueden tomar en conjunto para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S;

R^{10} y R^{11} cada uno independientemente representa hidrógeno, carboxilo, alquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{C(=O)-NR}^{14}\text{R}^{15}$, haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , $-\text{C(=O)-R}^6$, $-\text{C(=O)-alquilo C}_{1-6}$, $-\text{C(=O)-hidroxialquilo C}_{1-6}$, $-\text{C(=O)-haloalquilo C}_{1-6}$, $-\text{C(=O)-hidroxihaloalquilo C}_{1-6}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{Si(CH}_3)_3$, $-\text{S(=O)}_2\text{-alquilo C}_{1-6}$, $-\text{S(=O)}_2\text{-haloalquilo C}_{1-6}$, $-\text{S(=O)}_2\text{-NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{S(=O)}_2\text{-alquilo C}_{1-6}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{S(=O)}_2\text{-haloalquilo C}_{1-6}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{S(=O)}_2\text{-NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{NH-S(=O)}_2\text{-alquilo C}_{1-6}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{NH-S(=O)}_2\text{-haloalquilo C}_{1-6}$ o alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{NH-S(=O)}_2\text{-NR}^{14}\text{R}^{15}$;

R^{12} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4} ;

R^{13} representa cicloalquilo C_{3-8} o un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en el que dicho cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , $-\text{C(=O)-alquilo C}_{1-6}$, alcoxi C_{1-6} , o $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

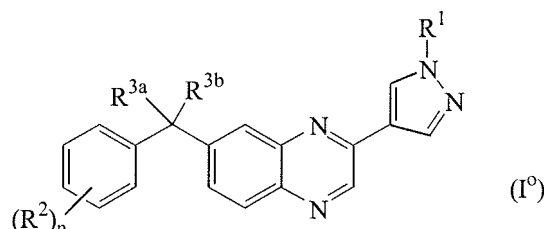
R^{14} y R^{15} cada uno independientemente representa hidrógeno, o haloalquilo C_{1-4} , o alquilo C_{1-4} opcionalmente

sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino o mono o di(alquil C₁₋₄)amino; R¹⁶ representa hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NR¹⁴R¹⁵ o -C(=O)NR¹⁴R¹⁵;

los N-óxidos de los mismos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos de los mismos.

5

En una realización se proporcionan compuestos de fórmula (I⁰):



10 incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica de los mismos, en la que

n representa un número entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquil C₁₋₆)₂;

20

cada R² se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxihaloalquilo C₁₋₄, hidroxihaloalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ en el que cada alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihaloalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-R¹³, alcoxi C₁₋₄ sustituido con R¹³, alcoxi C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR⁷R⁸, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR⁷R⁸, alcoxi C₁₋₄ sustituido con -NR⁷R⁸, alcoxi C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ o -C(=O)-NR⁷R⁸;

25

R^{3a} representa -NR¹⁰R¹¹, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialqueno C₂₋₆, hidroxialquino C₂₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alqueno C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquino C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, alqueno C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquino C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alqueno C₂₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquino C₂₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, -alquil C₁₋₆-C(R¹²)=N-O- R¹², alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquil C₁₋₆)₂;

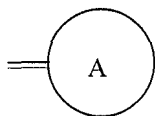
35

40

R^{3b} representa hidrógeno o hidroxilo; con la condición de que si R^{3a} representa -NR¹⁰R¹¹, entonces R^{3b} representa hidrógeno; o

45

R^{3a} y R^{3b} se toman en conjunto para formar =O, para formar =NR¹⁰, para formar ciclopropilo junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar =CH-alquilo C₀₋₄ sustituido con R^{3c}, o para formar



50

en el que el anillo A es un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros monocíclico que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, no estando colocado dicho heteroátomo en la posición alfa del doble enlace, en el que el anillo A está sustituido opcionalmente con ciano, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, H₂N-alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)NH-alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)₂N-alquilo C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄)NH-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquil C₁₋₄), -C(=O)-N(alquil C₁₋₄)₂;

55

R^{3c} representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , R^9 , $-NR^{10}R^{11}$, ciano, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} o $-CH(OH)$ -alquilo C_{1-6} ;
 R^4 y R^5 cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con
5 $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$,
alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6}
sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} o alquilo C_{1-6} sustituido con R^{13} ;
 R^6 representa cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al
10 menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S; dicho cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , fenilo, heterociclilo
monocíclico de 4 a 7 miembros, opcionalmente y cada uno se sustituye independientemente con 1, 2, 3, 4 o 5
sustituyentes, cada sustituyente se selecciona independientemente entre ciano, alquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} ,
hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo
 C_{1-6} , alquil $C_{1-6}-O-C(=O)-$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-$
15 $C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -
alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6}
sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6}
sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;
 R^7 y R^8 cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
hidroxihaloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} ;
20 R^9 representa cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , fenilo, naftilo, o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12
miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, dicho cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo
 C_{3-8} , fenilo, naftilo, o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros cada uno opcionalmente y cada uno
independientemente se sustituye con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada sustituyente se selecciona
independientemente entre $=O$, alquilo C_{1-4} , hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , ciano, cianoalquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -
25 $O-C(=O)-$, alquilo C_{1-4} sustituido con alquil $C_{1-4}-O-C(=O)-$, alquil $C_{1-4}-C(=O)-$, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} en el que cada
alquilo C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C_{1-4} ,
hidroxihaloalquilo C_{1-4} , $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-$
 $C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alcoxi C_{1-4} , $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con
30 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -
haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} , $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con R^{13} , fenilo
opcionalmente sustituido con R^{16} , fenilalquilo C_{1-6} en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con R^{16} ,
heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N,
O o S en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R^{16} ; o cuando dos de los sustituyentes de R^9 se
unen al mismo átomo, se pueden tomar en conjunto para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7
35 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S;
 R^{10} y R^{11} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido
con $-NR^{14}R^{15}$, haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo
 C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , $-C(=O)-$
 R^6 , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -hidroxialquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6}
40 sustituido con $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-$
 $S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$,
alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6}
sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;
 R^{12} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4} ;
45 R^{13} representa cicloalquilo C_{3-8} o un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros saturado que contiene al menos un
heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en el que dicho cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo monocíclico está
opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halógeno,
hidroxilo, alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , o $-NR^{14}R^{15}$;
 R^{14} y R^{15} cada uno independientemente representa hidrógeno, o haloalquilo C_{1-4} , o alquilo C_{1-4} opcionalmente
50 sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino o mono o di(alquil C_{1-4})amino;
 R^{16} representa hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-NR^{14}R^{15}$ o $-C(=O)NR^{14}R^{15}$;

los *N*-óxidos de los mismos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos de los mismos.

55 Cada uno de los documentos de patente WO 2008/141065, WO 2004/006355, WO2006/092430, WO2008/003702,
WO01/68047, WO2005/007099, WO2004/098494, WO2009/141386, WO 2004/030635, WO 2008/141065, WO
2011/026579, WO 2011/028947, WO2011/135376 y WO 00/42026 desvelan una serie de derivados de heterociclilo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

60 A menos que el contexto lo indique de otro modo, las referencias a la fórmula (I^o) o (I) en todas las secciones del
presente documento (incluyendo los usos, métodos y otros aspectos de la invención) incluyen referencias a todas las
demás subfórmulas (por ejemplo, I-a, I'-a, I''-a, I'''-a, I-b, I'-b, I''-b, I'''-b, I-c, I'-c, I''-c, I'''-c, I-d, I'-d, I''-d, I'''-d, I-e),
subgrupos, preferencias, realizaciones y ejemplos como se define en el presente documento.

65 El sufijo " C_{x-y} " (en el que x en y son números enteros), como se usa en el presente documento, se refiere al número

de átomos de carbono en un grupo dado. Por lo tanto, un grupo alquilo C₁₋₆ contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo C₃₋₆ contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi C₁₋₄ contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y así sucesivamente.

5 El término 'halo' o 'halógeno', como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

10 El término 'alquilo C₁₋₄' o 'alquilo C₁₋₆' como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 o de 1 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo y similares.

15 El término 'alquilo C₀₋₄' como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 0 a 4 átomos de carbono, en el que cuando el grupo alquilo contiene cero átomos de carbono, este está ausente, pero el sustituyente R^{3c} todavía estará presente cuando sea necesario para completar la valencia del átomo al que se une.

20 El término 'alqueno C₂₋₄' o 'alqueno C₂₋₆' como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo de hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de 2 a 4 o de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un doble enlace de carbono carbono.

25 El término 'alquino C₂₋₄' o 'alquino C₂₋₆' como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo de hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 4 o de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un triple enlace de carbono carbono.

El término 'alcoxi C₁₋₄' o 'alcoxi C₁₋₆' como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ o un grupo -O-alquilo C₁₋₆ en el que alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆ son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares.

30 El término 'alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄' o 'alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆' como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ o un grupo alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ en el que alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆ son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos de tales grupos incluyen metoxietilo, etoxietilo, propoximetilo, butoxipropilo y similares.

35 El término 'cicloalquilo C₃₋₈', como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Algunos ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo y similares.

40 El término 'cicloalqueno C₃₋₈', como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un doble enlace carbono carbono.

45 El término 'hidroxialquilo C₁₋₄' o 'hidroxialquilo C₁₋₆' como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₆ como se define en el presente documento en los que uno o más de un átomo de hidrógeno se sustituye con un grupo hidroxilo. Por lo tanto, los términos 'hidroxialquilo C₁₋₄' o 'hidroxialquilo C₁₋₆' incluyen monohidroxialquilo C₁₋₄, monohidroxialquilo C₁₋₆ y también polihidroxialquilo C₁₋₄ y polihidroxialquilo C₁₋₆. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno sustituidos con un grupo hidroxilo, de modo que el hidroxialquilo C₁₋₄ o hidroxialquilo C₁₋₆ puede tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Algunos ejemplos de tales grupos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y similares.

50 El término 'haloalquilo C₁₋₄' o 'haloalquilo C₁₋₆' como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ como se define en el presente documento en los que uno o más de un átomo de hidrógeno se sustituye con un halógeno. Por lo tanto, los términos 'haloalquilo C₁₋₄' o 'haloalquilo C₁₋₆' incluyen monohaloalquilo C₁₋₄, monohaloalquilo C₁₋₆ y también polihaloalquilo C₁₋₄ y polihaloalquilo C₁₋₆. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno sustituidos con un halógeno, de modo que el haloalquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₆ puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Algunos ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetilo, fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

60 El término 'hidroxihaloalquilo C₁₋₄' o 'hidroxihaloalquilo C₁₋₆' como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ como se define en el presente documento en los que uno o más de un átomo de hidrógeno se sustituye con un grupo hidroxilo y uno o más de un átomo de hidrógeno se sustituye con un halógeno. Por lo tanto, el término 'hidroxihaloalquilo C₁₋₄' o 'hidroxihaloalquilo C₁₋₆' se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ en los que uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se sustituyen con un grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se sustituyen con un halógeno.

65 El término 'hidroxialcoxi C₁₋₄' o 'hidroxialcoxi C₁₋₆' como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ o un grupo -O-alquilo C₁₋₆ en los que el grupo alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆

son como se han definido anteriormente y uno o más de un átomo de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ se sustituyen con un grupo hidroxilo. Por lo tanto, el término 'hidroxialcoxi C₁₋₄' o 'hidroxialcoxi C₁₋₆' incluye monohidroxialcoxi C₁₋₄, monohidroxialcoxi C₁₋₆ y también polihidroxialcoxi C₁₋₄ y polihidroxialcoxi C₁₋₆. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno sustituidos con un grupo hidroxilo de modo que el grupo hidroxialcoxi C₁₋₄ o hidroxialcoxi C₁₋₆ puede tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Algunos ejemplos de tales grupos incluyen hidroximetoxi, hidroxietoxi, hidroxipropoxi y similares.

El término 'haloalcoxi C₁₋₄' o 'haloalcoxi C₁₋₆' como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ o un grupo -O-C₁₋₆ alquilo como se define en el presente documento en los que uno o más de un átomo de hidrógeno se sustituye con un halógeno. Por lo tanto, los términos 'haloalcoxi C₁₋₄' o 'haloalcoxi C₁₋₆' incluyen monohaloalcoxi C₁₋₄, monohaloalcoxi C₁₋₆ y también polihaloalcoxi C₁₋₄ y polihaloalcoxi C₁₋₆. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno sustituidos con un halógeno, de modo que el haloalcoxi C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₆ puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Algunos ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetiloxi, difluorometoxi o trifluorometoxi y similares.

El término 'hidroxihaloalcoxi C₁₋₄' como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ en el que el grupo alquilo C₁₋₄ es como se define en el presente documento y en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se sustituye con un grupo hidroxilo y uno o más de un átomo de hidrógeno se sustituye con un halógeno. Por lo tanto, el término 'hidroxihaloalcoxi C₁₋₄' se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ en el que uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se sustituyen con un grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se sustituyen con un halógeno.

El término 'haloalcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄' como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ en el que alquilo C₁₋₄ es como se define en el presente documento y en el que en uno o ambos de los grupos alquilo C₁₋₄ uno o más de un átomo de hidrógeno se sustituye con un halógeno. Por lo tanto, el término 'haloalcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄' se refiere a un grupo alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ en el que, en uno o ambos de los grupos alquilo C₁₋₄, uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se sustituyen con un halógeno y en el que C₁₋₄ alquilo es como se define en el presente documento. Preferentemente, en uno de los grupos alquilo C₁₋₄, uno o más de un átomo de hidrógeno se sustituye con un halógeno. Preferentemente, haloalcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄ se refiere a alquilo C₁₋₄ sustituido con haloalcoxi C₁₋₄.

El término 'hidroxihaloalcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄', como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ en el que alquilo C₁₋₄ es como se define en el presente documento y en el que, en uno o ambos de los grupos alquilo C₁₋₄, uno o más de un átomo de hidrógeno se sustituye con un grupo hidroxilo y uno o más de un átomo de hidrógeno se sustituye con un halógeno. Por lo tanto, el término 'hidroxihaloalcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄' se refiere a un grupo alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ en el que, en uno o ambos de los grupos alquilo C₁₋₄, uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se sustituyen con un grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se sustituyen con un halógeno y en el que alquilo C₁₋₄ es como se define en el presente documento.

El término 'hidroxialquenilo C₂₋₆', como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquenilo C₂₋₆ en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se sustituye con un grupo hidroxilo y en este alquenilo C₂₋₆ es como se define en el presente documento.

El término 'hidroxialquinilo C₂₋₆', como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquinilo C₂₋₆ en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se sustituye con un grupo hidroxilo y en el que alquinilo C₂₋₆ es como se define en el presente documento.

El término fenilalquilo C₁₋₆, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ como se define en el presente documento que está sustituido con un grupo fenilo.

El término cianoalquilo C₁₋₄ o cianoalquilo C₁₋₆, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ como se define en el presente documento que está sustituido con un grupo ciano.

El término "heterociclilo" como se usa en el presente documento incluirá, a menos que el contexto lo indique de otro modo, sistemas de anillos aromáticos y no aromáticos. Por lo tanto, por ejemplo, la expresión "grupo heterociclilo" incluye dentro de su alcance sistemas de anillos de heterociclilo aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y totalmente saturados. En general, a menos que el contexto lo indique de otro modo, tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, de 3 a 12 miembros en el anillo, más habitualmente de 5 a 10 miembros en el anillo. La referencia a de 4 a 7 miembros en el anillo incluye 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo y la referencia a de 4 a 6 miembros en el anillo incluye 4, 5 o 6 átomos en el anillo. Algunos ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros en el anillo, más habitualmente de 3 a 7, y preferentemente 5, 6 o 7 miembros en el anillo, más preferentemente 5 o 6 miembros en el anillo. Algunos ejemplos de grupos bicíclicos son los que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros en el anillo, y más habitualmente 9 o 10 miembros en el anillo. Cuando en el presente documento se hace referencia a grupos heterociclilo, el anillo de heterociclilo, a menos que el contexto lo indique de otro modo, puede estar opcionalmente sustituido (es decir, sin sustituir o sustituido) con uno o más sustituyentes como se analiza en el presente

documento.

Los grupos heterocíclicos pueden ser grupos de heteroarilo que tienen de 5 a 12 miembros en el anillo, más habitualmente de 5 a 10 miembros en el anillo. En el presente documento, el término "heteroarilo" se usa para hacer referencia a un grupo heterocíclico que tiene carácter aromático. El término "heteroarilo" incluye sistemas de anillos policíclicos (por ejemplo, bicíclicos) en los que uno o más anillos no son aromáticos, con la condición de que al menos un anillo sea aromático. En tales sistemas policíclicos, el grupo se puede unir mediante el anillo aromático, o mediante un anillo no aromático.

Algunos ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros en el anillo, y más habitualmente de cinco a diez miembros en el anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o de seis miembros o una estructura bicíclica formada a partir de anillos condensados de cinco y seis miembros o dos anillos condensados de seis miembros, o dos anillos condensados de cinco miembros. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cinco heteroátomos, seleccionados por lo general entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Por lo general, el anillo de heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más por lo general hasta 3 heteroátomos, más habitualmente hasta 2, por ejemplo un solo heteroátomo. En una realización, el anillo de heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos de heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o básicamente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente de grupo amino del anillo, será inferior a cinco.

Algunos ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, tiadiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol.

Algunos ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, pero no se limitan a, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado entre:

- a) un anillo de benceno condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- b) un anillo de piridina condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- c) un anillo de pirimidina condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- d) un anillo de pirrol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- e) un anillo de pirazol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- f) un anillo de imidazol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- g) un anillo de oxazol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- h) un anillo de isoxazol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- i) un anillo de tiazol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- j) un anillo de isotiazol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- k) un anillo de tiofeno condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- l) un anillo de furano condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- m) un anillo de ciclohexilo condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo; y
- n) un anillo de ciclopentilo condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo.

Algunos ejemplos en particular de grupos heteroarilo bicíclico que contienen un anillo de cinco miembros condensado con otro anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, imidazotiazol (por ejemplo, imidazo[2,1-b]tiazol) e imidazoimidazol (por ejemplo, imidazo[1,2-a]imidazol).

Algunos ejemplos en particular de grupos heteroarilo bicíclico que contienen un anillo de seis miembros condensado con un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos benzofurano, benzotiofeno, benzoimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]pirimidina), triazolopirimidina (por ejemplo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina), benzodioxol, imidazopiridina y pirazolopiridina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]piridina).

Algunos ejemplos en particular de grupos heteroarilo bicíclico que contienen dos anillos condensados de seis miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, ftalazina, naftiridina y pteridina.

Algunos ejemplos de grupos heteroarilo policíclico que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen, grupos tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, dihydrobenzotieno, dihydrobenzofurano, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofurano, tetrahydrotriazolopirazina (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazina), indolina e indano.

Un anillo de heteroarilo que contiene nitrógeno debe contener al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Cada anillo, además, puede contener hasta aproximadamente otros cuatro heteroátomos por lo general seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Por lo general, el anillo de heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, por ejemplo 1, 2 o 3, más habitualmente hasta 2 nitrógenos, por ejemplo un solo nitrógeno. Los átomos de nitrógeno en los anillos de heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o básicamente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básico presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente de grupo amino del anillo, será inferior a cinco.

Algunos ejemplos de grupos heteroarilo que contienen nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furazanilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazol, benzotiazolilo y benzoisotiazol, indolilo, 3H-indolilo, isoindolilo, indolizínilo, isoindolinilo, purínilo (por ejemplo, adenina [6-aminopurina], guanina [2-amino-6-hidroxipurina]), indazolilo, quinolizínilo, benzoxazinilo, benzodiazínilo, piridopiridinilo, quinoxalínilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

Algunos ejemplos de grupos heteroarilo policíclicos que contienen nitrógeno que contienen un anillo aromático y un anillo aromático incluyen tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo e indolinilo.

La expresión "grupo no aromático" incluye, a menos que el contexto indique de otro modo, sistemas de anillos insaturados sin carácter aromático, sistemas de anillos de heterociclilo parcialmente saturados y totalmente saturados. Los términos "insaturado" y "parcialmente saturado" se refieren a anillos en los que la estructura o estructuras del anillo contienen átomos que comparten más de un enlace de valencia, es decir, el anillo contiene al menos un enlace múltiple, por ejemplo un enlace C=C, C≡C o N=C. La expresión "totalmente saturado" se refiere a anillos en los que no hay múltiples enlaces entre átomos en el anillo. Algunos grupos heterociclilo saturado incluyen piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina. Algunos grupos heterociclilo parcialmente saturado incluyen pirazolininas, por ejemplo 2-pirazolina y 3-pirazolina.

Algunos ejemplos de grupos heterociclilo no aromático son grupos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo, más habitualmente de 5 a 10 miembros en el anillo. Tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y por lo general tienen de 1 a 5 miembros en el anillo que son heteroátomos (más habitualmente 1, 2, 3 o 4 miembros en el anillo que son heteroátomos), normalmente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heterociclilo pueden contener, por ejemplo, restos de éter cíclico (por ejemplo, tal como en tetrahydrofurano y dioxano), restos de tioéter cíclico (por ejemplo, tal como en tetrahydrotiofeno y ditiano), restos de amina cíclica (por ejemplo, tal como en pirrolidina), restos de amida cíclica (por ejemplo, tal como en pirrolidona), tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, ureas cíclicas (por ejemplo, tal como en imidazolidin-2-ona) restos de éster cíclico (por ejemplo, tal como en butirolactona), sulfonas cíclicas (por ejemplo, tal como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de los mismos (por ejemplo, tiomorfolina).

Algunos ejemplos en particular incluyen morfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), piperidona, pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, azetidina, pirano (2H-pirano o 4H-pirano), dihydrotiofeno, dihydropirano, dihydrofurano, dihydrotiazol, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, dioxano, tetrahydropirano (por ejemplo, 4-tetrahydro piranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazona, piperazina, y N-alquil piperazinas, tales como N-metil piperazina. En general, los grupos heterociclilo no aromático incluyen grupos atorados tales como piperidina, pirrolidina, azetidina, morfolina, piperazina y N-alquil piperazinas.

En un anillo de heterociclilo no aromático que contiene nitrógeno, el anillo debe contener al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los grupos heterociclilo pueden contener, por ejemplo restos de amina cíclica (por ejemplo, tal como en pirrolidina), amidas cíclicas (tal como una pirrolidinona, piperidona o caprolactama), sulfonamidas cíclicas (tal como una isotiazolidina 1,1-dióxido, 1,1-dióxido de [1,2]tiazinano o 1,1-dióxido de [1,2]tiazepano) y combinaciones de los mismos. Algunos ejemplos en particular de grupos heterociclilo no aromático que contiene nitrógeno incluyen aziridina, morfolina, tiomorfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, dihydrotiazol, imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 6H-1,2,5-tiadiazina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, pirazolidina, piperazina, y N-alquil piperazinas tales como N-metil piperazina.

Los grupos heterociclilo pueden ser sistemas de anillos condensados policíclicos o sistemas de anillos unidos por puente tales como los análogos oxa y aza de bicicloalcanos, tricicloalcanos (por ejemplo, adamantano y oxa-adamantano). Para una explicación de la distinción entre sistemas de anillos condensados y unidos por puente, véase *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª Edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992.

Cada uno de los grupos heterocíclico puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos sustituyentes. Por ejemplo, los grupos heterocíclico pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Cuando el grupo heterocíclico es monocíclico o bicíclico, por lo general está sin sustituir o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes.

5 El término 'arilo', como se usa en el presente documento, se refiere a grupos aromáticos de carbocíclico que incluyen grupos fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo.

10 En una realización, R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquil C₁₋₆)₂.

20 En una realización, R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, o alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃.

25 En una realización, R¹ representa hidrógeno.

30 En una realización, R¹ representa alquilo C₁₋₆. R¹ puede representar -CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂. En una realización, R¹ representa -CH₃. En otra realización R¹ representa -CD₃.

En una realización, R¹ representa alqueno C₂₋₄. R¹ puede representar -CH₂-CH=CH₂.

35 En una realización, R¹ representa hidroxialquilo C₁₋₆. R¹ puede representar -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH o CH₂CHOHCH₂OH.

En una realización, R¹ representa haloalquilo C₁₋₆. R¹ puede representar -CH₂CH₂F, CH₂CH₂CH₂Cl o CH₂CH₂Br.

40 En una realización, R¹ representa alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo. R¹ puede representar -CH₂CH₂OCH₃.

En una realización, R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵.

45 En una realización, cuando R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, R⁴ y R⁵ cada uno representa hidrógeno. R¹ puede representar -CH₂CH₂NH₂ o -CH₂CH₂CH₂NH₂.

En otra realización, cuando R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, uno de R⁴ y R⁵ representa hidrógeno y el otro representa alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₃. R¹ puede representar -CH₂CH₂NHCH₃.

50 En otra realización, cuando R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, uno de R⁴ y R⁵ representa hidrógeno y el otro representa -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵ en el que R¹⁴ y R¹⁵ cada uno representa alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo -CH₃. R¹ puede representar -CH₂CH₂NHS(=O)₂N(CH₃)₂.

En otra realización, cuando R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, uno de R⁴ y R⁵ representa hidrógeno y el otro representa -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆. R¹ puede representar -CH₂CH₂NHS(=O)₂CH₃.

En una realización, R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵.

55 En una realización, cuando R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, R⁴ y R⁵ cada uno representa alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₃. R¹ puede representar -CH₂C(=O)N(CH₃)₂.

En otra realización, cuando R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, uno de R⁴ y R⁵ representa hidrógeno y el otro representa alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₃. R¹ puede representar -CH₂C(=O)NHCH₃ o -C(CH₃)₂C(=O)NHCH₃.

60 En otra realización, cuando R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, uno de R⁴ y R⁵ representa hidrógeno y el otro representa hidroxialquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CH₂OH. R¹ puede representar -C(CH₃)₂C(=O)NHCH₂CH₂OH o -CH₂C(=O)NHCH₂CH₂OH.

65 En otra realización, cuando R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, uno de R⁴ y R⁵ representa hidrógeno y el otro representa alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, por ejemplo -CH₂CH₂OCH₃. R¹ puede representar -CH₂C(=O)NHCH₂CH₂OCH₃ o -C(CH₃)₂C(=O)NH-CH₂CH₂OCH₃.

En otra realización, cuando R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, uno de R⁴ y R⁵ representa

hidrógeno y el otro representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R¹³. R¹³ puede representar un heterociclilo monocíclico de 5 miembros saturado que contiene al menos un heteroátomo que es nitrógeno, por ejemplo pirrolidina. R¹ puede representar -CH₂-C(=O)-NH-CH₂-CH₂-(pirrolidin-1-ilo).

En otra realización, cuando R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, uno de R⁴ y R⁵ representa hidrógeno y el otro representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆. R¹ puede representar -CH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₂-S(=O)₂-CH₃.

En una realización, R¹ representa -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆. R¹ puede representar -S(=O)₂-CH₃.

En una realización, R¹ representa -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵. R¹⁴ y R¹⁵ cada uno representa alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo R¹⁴ y R¹⁵ pueden ambos representar -CH₃. R¹ puede representar -S(=O)₂-N(CH₃)₂.

En una realización, R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)-alquilo C₁₋₆. R¹ puede representar -CH₂CH₂S(=O)-CH₃.

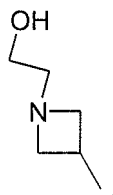
En una realización, R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆. R¹ puede representar -CH₂CH₂NHS(=O)₂-CH₃.

En una realización, R¹ representa R⁶. R⁶ puede representar un heterociclilo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, que puede estar opcionalmente sustituido.

En una realización, cuando R¹ representa R⁶, R⁶ representa piperidinilo, por ejemplo 4-piperidinilo.

En una realización, cuando R¹ representa R⁶, R⁶ representa tetrahidropiranilo, por ejemplo 2-tetrahidropiranilo.

En otra realización, cuando R¹ representa R⁶, R⁶ representa azetidínulo sustituido con un grupo hidroxialquilo C₁₋₆. El grupo hidroxialquilo C₁₋₆ puede ser -CH₂CH₂OH. R⁶ puede representar



En otra realización, cuando R¹ representa R⁶, R⁶ representa piperidinilo sustituido con un grupo alquil C₁₋₆-O-C(=O)-. El grupo alquil C₁₋₆-O-C(=O)- puede ser (CH₃)₃C-O-C(=O)-. R⁶ puede representar 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con (CH₃)₃C-O-C(=O)-. En otra realización, cuando R¹ representa R⁶, R⁶ representa piperidinilo sustituido con un grupo -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆. El grupo -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ puede ser -S(=O)₂CH₃. R⁶ puede representar 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con -S(=O)₂CH₃.

En una realización, R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶. R⁶ puede representar un heterociclilo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, que puede estar opcionalmente sustituido. R⁶ puede representar pirrolidinilo, tiofenilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo. R¹ puede representar metilo o etil cada uno sustituido con 4-piperidinilo, 4-piperazinilo, 1-pirrolidinilo o 4-tetrahidropiranilo. R¹ puede representar propilo sustituido con morfolinilo en el que el morfolinilo está unido al propilo a través del heteroátomo N. En otra realización, el heterociclilo se puede sustituir con un sustituyente seleccionado entre halógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-C(=O)-. El sustituyente puede ser -Cl, -CH₃, -OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -OCH₃, (CH₃)₃C-O-C(=O)-.

R¹ puede representar metilo, etilo o propilo cada uno sustituido con 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con (CH₃)₃C-O-C(=O)-, 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con -CH₃, 4-piperazinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con (CH₃)₃C-O-C(=O)-, 4-piperazinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con -CH₂CH₂OH, 4-piperazinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con -CH₂CH₂CH₂OH, 1-piperidinilo sustituido en la posición 1 con -OH, o 1-piperidinilo sustituido en la posición 1 con -O-CH₃. En otra realización, el heterociclilo puede estar sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-C(=O)-. El sustituyente puede ser -OH, -OCH₃, (CH₃)₃C-O-C(=O)-. R¹ puede representar metilo sustituido con 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con (CH₃)₃C-O-C(=O)- y en la posición 4 con -OH.

En una realización, R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶. R⁶ puede representar un heterociclilo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, que puede estar opcionalmente sustituido. R⁶ puede representar piperazinilo o pirrolidinilo.

En una realización, cuando R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶, R⁶ representa piperazinilo. R¹ puede representar -C(CH₃)₂-C(=O)-(piperazin-4-il).

En otra realización, cuando R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶, R⁶ representa piperazinilo sustituido con un grupo alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, por ejemplo (CH₃)₃C-O-C(=O)-. R¹ puede representar -C(CH₃)₂-C(=O)-(piperazin-

4-ilo) sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 1 con $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$.

En otra realización, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$, R^6 representa pirrolidinilo sustituido con un grupo hidroxilo. R^1 puede representar $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -(pirrolidin-1-ilo) sustituido en la posición 3 con $-\text{OH}$.

5 En una realización, R^1 representa hidroxialquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , R^6 puede representar un heterociclilo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, que puede estar opcionalmente sustituido. R^6 puede representar piperidinilo, por ejemplo 1-piperidinilo. R^1 puede representar $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2$ -piperidin-1-ilo.

10 En una realización, R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. R^1 puede representar $-\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

En una realización cada R^{1a} representa hidrógeno.

15 En una realización cada R^2 se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , hidroxialcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , R^{13} , alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con NR^7R^8 , alcoxi C_{1-4} sustituido con NR^7R^8 , $-\text{NR}^7\text{R}^8$ o $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^7\text{R}^8$.

En una realización uno o más R^2 representan halógeno, por ejemplo flúor, cloro o bromo.

20 En una realización uno o más R^2 representan ciano.

En una realización uno o más R^2 representa alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-\text{CH}_3$.

En una realización uno o más R^2 representa alquenilo C_{2-4} , por ejemplo $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

25 En una realización uno o más R^2 representa alcoxi C_{1-4} , por ejemplo $\text{CH}_3\text{O}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{CD}_3\text{O}-$.

En una realización uno o más R^2 representa hidroxialquilo C_{1-4} , por ejemplo $-\text{CH}_2\text{OH}$.

30 En una realización uno o más R^2 representa hidroxialcoxi C_{1-4} , por ejemplo $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

En una realización uno o más R^2 representa haloalcoxi C_{1-4} , por ejemplo $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ o $-\text{O}-\text{CHF}_2$.

En una realización, uno o más R^2 representan alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

35 En una realización, uno o más R^2 representan R^{13} . R^{13} puede representar un heterociclilo monocíclico de 5 miembros saturado que contiene dos heteroátomos que son oxígeno, por ejemplo dioxolanilo, en particular 2-dioxolanilo.

40 En una realización, uno o más R^2 representan alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13} . R^{13} puede representar cicloalquilo C_{3-8} , por ejemplo ciclopropilo. Uno o más R^2 puede representar $-\text{OCH}_2\text{C}_3\text{H}_5$.

En una realización uno o más R^2 representa $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{13}$. R^{13} puede representar un heterociclilo monocíclico de 5 miembros saturado que contiene un heteroátomo que es nitrógeno, por ejemplo pirrolidinilo. R^2 puede representar $-\text{C}(=\text{O})$ -(1-pirrolidinilo).

En una realización uno o más R^2 representa alquilo C_{1-4} sustituido con $-\text{NR}^7\text{R}^8$. En una realización, R^7 y R^8 cada uno representa hidrógeno. Uno o más R^2 puede representar $-\text{CH}_2\text{NH}_2$. En otra realización R^7 y R^8 cada uno puede representar independientemente alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_3$. Uno o más R^2 puede representar $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$.

En una realización, uno o más R^2 representan alcoxi C_{1-4} sustituido con $-\text{NR}^7\text{R}^8$. En una realización uno de R^7 y R^8 representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-\text{CH}_3$. Uno o más R^2 puede representar $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$. En una realización, R^7 y R^8 cada uno representa hidrógeno. Uno o más R^2 puede representar $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.

En una realización uno o más R^2 representa $-\text{NR}^7\text{R}^8$. En una realización uno de R^7 y R^8 representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-\text{CH}_3$.

60 En una realización uno o más R^2 representa $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^7\text{R}^8$. En una realización uno de R^7 y R^8 representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-\text{CH}_3$.

En una realización n es 0, 1 o 2.

65 En una realización n es igual a 0,

En una realización n es igual a 1. R² puede estar en la posición 3. R² puede representar

- 5 (i) haloalcoxi C₁₋₄, por ejemplo -O-CHF₂;
 (ii) alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O- o (CH₃)₂CHO-;
 (iii) ciano; o
 (iv) -NR⁷R⁸, por ejemplo -NHCH₃.

En una realización n es igual a 2. Un R² puede estar en la posición 3 y el otro puede estar en la posición 5:

- 10 (i) cada R² puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo cada R² puede ser CH₃O-, o el R² en la posición 3 puede ser (CH₃)₂CHO- y el R² en la posición 5 puede ser CH₃O-, o el R² en la posición 3 puede ser CH₃O- y el R² en la posición 5 puede ser CD₃O-;
 (ii) el R² en la posición 3 puede representar halógeno, por ejemplo flúor, cloro o bromo, y el R² en la posición 5 puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-, CD₃O- o CH₃CH₂O-;
 15 (iii) el R² en la posición 3 puede representar alquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH₃, y el R² en la posición 5 puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-;
 (iv) el R² en la posición 3 puede representar ciano, y el R² en la posición 5 puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-;
 (v) el R² en la posición 3 puede representar alquilo C₁₋₄ sustituido con NR⁷R⁸, por ejemplo -CH₂NH₂ o -CH₂N(CH₃)₂ o -CH₂N(CH₂CH₃)₂ o -CH₂N(CH₂CH₃)(CH₃), y el R² en la posición 5 puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-;
 20 (vi) el R² en la posición 3 puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-, y el R² en la posición 5 puede representar -C(=O)-NR⁷R⁸, por ejemplo -C(=O)NHCH₃ o -C(=O)NH₂;
 (vii) el R² en la posición 3 puede representar hidroxialcoxi C₁₋₄, por ejemplo -OCH₂CH₂OH, y el R² en la posición 5 puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-;
 25 (viii) el R² en la posición 3 puede representar -C(=O)-R¹³, por ejemplo -C(=O)-(pirrolidin-1-ilo), y el R² en la posición 5 puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-;
 (ix) el R² en la posición 3 puede representar alcoxi C₁₋₄ sustituido con R¹³, por ejemplo -OCH₂C₃H₅, y el R² en la posición 5 puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-;
 (x) el R² en la posición 3 puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-, y el R² en la posición 5 puede representar alcoxi C₁₋₄ sustituido con NR⁷R⁸, por ejemplo -OCH₂CH₂NHCH₃ o -OCH₂CH₂NH₂;
 30 (xi) el R² en la posición 3 puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-, y el R² en la posición 5 puede representar alqueno C₂₋₄, por ejemplo -CH=CH₂;
 (xii) el R² en la posición 3 puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-, y el R² en la posición 5 puede representar alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH₂CH₂OCH₃;
 35 (xiii) el R² en la posición 3 puede representar R¹³, por ejemplo 2-dioxolanilo, y el R² en la posición 5 puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-;
 (xiv) el R² en la posición 3 puede representar hidroxialcoxi C₁₋₄, por ejemplo -OCH₂CH₂OH, y el R² en la posición 5 puede representar halógeno, por ejemplo flúor;
 (xv) el R² en la posición 3 puede representar haloalcoxi C₁₋₄, por ejemplo -OCH₂CH₂F, y el R² en la posición 5 puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-;
 40 (xvi) el R² en la posición 3 puede representar halógeno, por ejemplo flúor, y el R² en la posición 5 puede representar -C(=O)-NR⁷R⁸, por ejemplo -C(=O)NHCH₃;
 (xvii) el R² en la posición 3 puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-, y el R² en la posición 5 puede representar halógeno, por ejemplo flúor; o
 45 (xviii) el R² en la posición 3 puede representar representa hidroxialquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂OH, y el R² en la posición 5 puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-.

En una realización n es igual a 2. Un R² puede estar en la posición 3 y el otro puede estar en la posición 5. Cada R² puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo cada R² puede ser CH₃O-, (CH₃)₂CHO-, CH₃CH₂O-, CD₃O-. En una realización ambos R² son por ejemplo CH₃O-, o CD₃O-. En una realización ambos R² son CH₃O-.

En una realización n es igual a 2. Un R² puede estar en la posición 4 y el otro puede estar en la posición 5. Cada R² puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo cada R² puede ser CH₃O-.

55 En una realización n es igual a 2. Un R² puede estar en la posición 5 y el otro puede estar en la posición 6. Cada R² puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo cada R² puede ser CH₃O-.

En una realización n es igual a 2. Un R² puede estar en la posición 2 y el otro puede estar en la posición 5:

- 60 (i) cada R² puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo cada R² puede ser CH₃O-; o
 (ii) el R² en la posición 2 puede ser halógeno, por ejemplo cloro, y el R² en la posición 5 puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-.

65 En una realización n es igual a 3. Un R² puede estar en la posición 2, uno puede estar en la posición 3 y uno puede estar en la posición 5:

(i) el R^2 en la posición 2 puede representar halógeno, por ejemplo cloro, el R^2 en la posición 3 y en la posición 5 cada uno puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo cada uno de estos R^2 puede ser CH_3O- ; o
(ii) el R^2 en la posición 2 puede representar alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_3$, el R^2 en la posición 3 y en la posición 5 cada uno puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo cada uno de estos R^2 puede ser CH_3O- .

R^{3a} puede representar $-NR^{10}R^{11}$, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-$ alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O-$ alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-$ alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , alquil $C_{1-6}-C(R^{12})=N-O-R^{12}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^9$, alquilo C_{2-6} sustituido con R^9 , hidroxialcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , R^{13} o alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} alquilo $C_{1-6}-C(=O)-$.

En una realización, R^{3a} es $-NR^{10}R^{11}$, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-$ alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O-$ alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$.

En una realización, R^{3a} representa $-NR^{10}R^{11}$. En una realización uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$. Uno de R^{14} y R^{15} puede representar hidrógeno y el otro puede representar alquilo C_{1-4} . R^{3a} puede representar $-NHCH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$. En una realización, R^{10} y R^{11} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$ o haloalquilo C_{1-6} .

En una realización, R^{3a} representa hidroxilo.

En una realización, R^{3a} representa alquilo C_{1-6} . R^{3a} puede representar $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ o $-CH_2CH(CH_3)_2$.

En una realización, R^{3a} representa hidroxialquilo C_{1-6} . R^{3a} puede representar $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CHOHCH_3$, $-CH_2CHOHCH_2CH_3$, $-CH_2CHOHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2CHOHCH_2OH$ o $-CH_2C(CH_3)_2OH$. En una realización, R^{3a} representa $-CH_2CH_2OH$.

En una realización, R^{3a} representa haloalquilo C_{1-6} . R^{3a} puede representar $-CH_2CH_2CH_2Cl$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$.

En una realización, R^{3a} representa hidroxihaloalquilo C_{1-6} , por ejemplo R^{3a} puede representar $-CH_2CHOHCF_3$.

En una realización, R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-$ alquilo C_{1-6} , por ejemplo R^{3a} puede representar $CH_3-C(=O)-CH_2-$, $(CH_3)_2CH-C(=O)-CH_2-$. En una realización, R^{3a} representa $CH_3-C(=O)-CH_2-$.

En una realización, R^{3a} representa alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo. R^{3a} puede representar $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ o $-CH_2CHOHCH_2OCH_3$.

En una realización, R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 .

En una realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa opcionalmente cicloalquilo C_{3-8} sustituido, por ejemplo ciclopropilo o ciclopentilo. R^{3a} puede representar $-CH_2-C_3H_5$ o $-CH_2C_5H_9$.

En una realización cuando el cicloalquilo C_{3-8} es ciclopropilo, este está sustituido con un hidroxialquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_2OH$. En otra realización cuando el cicloalquilo C_{3-8} es ciclopropilo, este está sustituido con un alquil $C_{1-6}-O-C(=O)-$, por ejemplo $CH_3CH_2-O-C(=O)-$.

En una realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico de 5 miembros aromático opcionalmente sustituido que contiene un nitrógeno y un heteroátomo que es oxígeno, por ejemplo isoxazolilo. En una realización, el heterociclilo está sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-4} , por ejemplo grupos $-CH_3$. R^{3a} puede representar metilo sustituido con 5-isoxazolilo sustituido la posición 3 con $-CH_3$ o metilo sustituido con 3-isoxazolilo sustituido en la posición 5 con $-CH_3$.

En una realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico de 6 miembros saturado opcionalmente sustituido que contiene un nitrógeno y un heteroátomo que es oxígeno, por ejemplo morfolinilo. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 4-morfolinilo.

En una realización, el heterociclilo está sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-4} , por ejemplo grupos $-CH_3$. R^{3a} puede representar etilo o propilo sustituido con 4-morfolinilo sustituido en las posiciones 2 y 6 con $-CH_3$.

En otra realización, el heterociclilo está sustituido con fenilalquilo C_{1-6} , en el que el fenilo está opcionalmente

sustituido con R^{16} , por ejemplo $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$. R^3 puede representar metilo sustituido con 2-morfolinilo sustituido en la posición 4 con $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$.

5 En una realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado o aromático de 3, 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos que son oxígeno, por ejemplo óxido de etileno, óxido de trimetileno, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, tetrahidropiranilo o furanilo. R^{3a} puede ser metilo sustituido con 2- tetrahidrofuranilo, 2-dioxolano, óxido de etileno, 2-furanilo o 4-tetrahidropiranilo,

10 En una realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado o aromático de 3, 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos que son oxígeno, por ejemplo oxiranilo (óxido de etileno, epóxido). El heterociclilo se puede sustituir con alquilo C_{1-4} . R^{3a} puede ser



15 En una realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo de 4 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo que es oxígeno, por ejemplo oxetanilo, y el heterociclilo puede estar sustituido por un grupo alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-\text{CH}_3$. R^{3a} puede ser metilo sustituido con 3-oxetanilo sustituido en la posición 3 con $-\text{CH}_3$.

20 En una realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico de 6 miembros aromático opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos que son nitrógeno, por ejemplo piridinilo o pirazinilo. R^{3a} puede representar metilo sustituido con 3-piridinilo o 2-pirazinilo.

25 En una realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico de 6 miembros aromáticos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo que es nitrógeno, por ejemplo piridinilo, sustituido con un halógeno, por ejemplo cloro o bromo. R^{3a} puede representar metilo sustituido con 3-piridinilo sustituido la posición 6 con cloro o 2-piridinilo o sustituido en la posición 6 con bromo.

30 En una realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico de 6 miembros saturado opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos que son nitrógeno, por ejemplo piperazinilo sustituido con R^{13} , por ejemplo dicho R^{13} representa piperidinilo que está sustituido con un alquil $\text{C}_{1-4}-\text{C}(=\text{O})-$, por ejemplo $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$. R^{3a} puede representar etilo sustituido con 1-piperazinilo sustituido en la posición 4 con 4-piperidinilo sustituido en la posición 1 con $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$.

35 En una realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico de 6 miembros parcialmente saturado que contiene un heteroátomo que es nitrógeno que puede estar opcionalmente sustituido. R^{3a} puede representar etilo o propilo sustituido con 1,2,3,6-tetrahidropiridina.

40 En otra realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico de 4 miembros saturado opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo que es nitrógeno, por ejemplo azetidínilo. El heterociclilo puede estar sustituido por ejemplo con uno o dos halógenos, por ejemplo flúor. R^{3a} puede representar propilo sustituido con 1-azetidínilo sustituido a la posición 3 con dos átomos de flúor. El heterociclilo también puede estar sustituido con un grupo hidroxilo. R^{3a} puede representar propilo sustituido con 1-azetidínilo sustituido a la posición 3 con un $-\text{OH}$.

45 En otra realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico de 5 miembros saturado que contiene un heteroátomo que es nitrógeno, por ejemplo pirrolidinilo. R^{3a} puede representar etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo o 2-pirrolidinilo. El heterociclilo puede estar sustituido. Por ejemplo el heterociclilo está sustituido con:

50 a) uno o dos halógenos, por ejemplo flúor. R^{3a} puede representar propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido a la posición 3 con uno o dos átomos de flúor;

b) un haloalquilo C_{1-4} , por ejemplo $-\text{CH}_2\text{Cl}$. R^{3a} puede representar propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con $-\text{CH}_2\text{Cl}$;

c) un grupo hidroxilo. R^{3a} puede representar etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido a la posición 3 con $-\text{OH}$;

55 d) un grupo $=\text{O}$. R^{3a} puede representar etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con $=\text{O}$;

e) un grupo $-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo C_{1-4} y el alquilo C_{1-4} puede ser $-\text{CH}_3$. R^{3a} puede representar propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 3 con $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$;

f) un grupo $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$. En una realización, R^{14} y R^{15} cada uno representa hidrógeno. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido a la posición 3 con $-\text{NH}_2$. En otra realización R^{14} y R^{15} cada uno

60 independientemente representa alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo $-\text{CH}_3$. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido a la posición 3 con $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. En otra realización uno de R^{14} y R^{15} es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo $-\text{CH}_3$. R^3 puede representar propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido a la posición 3 con $-\text{NHCH}_3$;

- g) uno o dos grupos alquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH₃ o -CH(CH₃)₂. R^{3a} puede representar etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con -CH₃, 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 y en la posición 5 con -CH₃ o 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con dos -CH₃;
- h) un grupo carboxilo. R^{3a} puede representar etilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con -C(=O)OH;
- i) un hidroxialquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH o -CH₂CH₂OH. R^{3a} puede representar etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con -CH₂OH;
- j) R¹³. En una realización, R¹³ representa con heterociclilo monocíclico de 6 miembros saturado que contiene un heteroátomo que es nitrógeno. En otra realización R¹³ representa un heterociclilo monocíclico de 6 miembros saturado que contiene un nitrógeno y un heteroátomo de oxígeno. En una realización más R¹³ representa un heterociclilo monocíclico de 6 miembros saturado que contiene un nitrógeno y un heteroátomo de oxígeno, y el heterociclilo está sustituido, por ejemplo sustituido con dos grupos alquilo C₁₋₆, por ejemplo dos grupos -CH₃. R^{3a} puede representar propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido a la posición 3 con 1-piperidinilo, o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido a la posición 3 con 4-morfolinilo sustituido en las posiciones 2 y 6 con -CH₃;
- k) un grupo ciano. R^{3a} puede representar etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido a la posición 3 con -CN;
- l) un cianoalquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH₂CN. R³ puede representar propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con -CH₂CN;
- m) un alquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH₂NH-S(=O)₂-CF₃. R^{3a} puede representar propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con -CH₂NH-S(=O)₂-CF₃; o
- n) un alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, por ejemplo (CH₃)₃C-O-C(=O)- o CH₃-O-C(=O)-. R^{3a} puede representar metilo o etilo sustituido con 2-pirrolidinilo sustituido en la posición 1 con (CH₃)₃C-O-C(=O)- o sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con CH₃-O-C(=O)-.
- En otra realización, cuando R^{3a} representa etilo sustituido con R⁹, R⁹ representa un heterociclilo monocíclico de 5 miembros saturado que contiene un heteroátomo que es nitrógeno, por ejemplo 1-pirrolidinilo, y el pirrolidinilo está sustituido con un grupo =O en la posición 2.
- En otra realización, cuando R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, R⁹ representa un heterociclilo monocíclico de 6 miembros saturado que contiene un heteroátomo que es nitrógeno, por ejemplo piperidinilo. R^{3a} puede representar metilo, etilo o propilo sustituido con 4-piperidinilo o 1-piperidinilo. El heterociclilo puede estar sustituido. Por ejemplo el heterociclilo está sustituido con:
- a) uno o dos halógenos, por ejemplo flúor. R^{3a} puede representar etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con dos átomos de flúor;
- b) un grupo hidroxilo. R^{3a} puede representar metilo o etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con un -OH o 4-piperidinilo sustituido en la posición 4 con un -OH;
- c) un grupo -NR¹⁴R¹⁵. En una realización, R¹⁴ y R¹⁵ cada uno representa hidrógeno. R^{3a} puede representar etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 3 con la posición 4 con -NH₂. En otra realización R¹⁴ y R¹⁵ cada uno independientemente representa alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo -CH₃. R^{3a} puede representar etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con -N(CH₃)₂;
- d) uno o dos grupos alquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH₃ o -CH(CH₃)₂. R^{3a} puede representar metilo, etilo o propilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 2 con -CH₃, 1-piperidinilo sustituido en la posición 2 y en la posición 6 con -CH₃, 4-piperidinilo sustituido en la posición 1 con -CH(CH₃)₂, 4-piperidinilo sustituido en la posición 1 con -CH₃, 1-piperidinilo sustituido en la posición 3 y en la posición 5 con -CH₃;
- e) un hidroxialquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH o -CH₂CH₂OH. R^{3a} puede representar etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con -C(CH₃)₂OH, 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con -CH₂CH₂OH; 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con -CH₂OH;
- f) un grupo ciano. R^{3a} puede representar etilo o propilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido a la posición 3 con -CN;
- g) un alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, por ejemplo CH₃CH₂-O-C(=O)-, (CH₃)₃C-O-C(=O)- o CH₃-O-C(=O)-. R^{3a} puede representar metilo o etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con CH₃CH₂-O-C(=O)-, 4-piperidinilo sustituido en la posición 1 con (CH₃)₃C-O-C(=O)-;
- h) un alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, por ejemplo (CH₃)₃C-O-C(=O)-, y un grupo hidroxilo. R^{3a} puede representar metilo sustituido con 4-piperidinilo sustituido en la posición 4 con -OH y en la posición 1 con (CH₃)₃C-O-C(=O)-;
- i) un alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, por ejemplo (CH₃)₃C-O-C(=O)-, y un grupo alcoxi C₁₋₄, por ejemplo -OCH₃. R^{3a} puede representar metilo sustituido con 4-piperidinilo sustituido en la posición 4 con -OCH₃ y en la posición 1 con (CH₃)₃C-O-C(=O)-;
- j) un grupo alcoxi C₁₋₄, por ejemplo -OCH₃. R^{3a} puede representar metilo o etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con -OCH₃ o 4-piperidinilo sustituido en la posición 4 con -OCH₃;
- k) un grupo haloalquilo C₁₋₄, por ejemplo -CF₃. R^{3a} puede representar propilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con -CF₃; o
- l) un -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵ en el que tanto R¹⁴ como R¹⁵ representan hidrógeno. R^{3a} puede representar etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido a la posición 3 con -C(=O)-NH₂.
- En otra realización, cuando R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, R⁹ representa un heterociclilo bicíclico que contiene un anillo de benceno condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el

- 5 anillo. En una realización el heterociclilo bicíclico contiene un anillo de benceno condensado con un anillo de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo en el anillo. En una realización, el heteroátomo en el anillo es un heteroátomo de nitrógeno. En una realización, el heterociclilo bicíclico está sustituido con dos grupos =O en un anillo de 5 miembros que contiene un heteroátomo en el anillo. R^{3a} puede representar etilo, propilo o butilo sustituido con isoindolil-1,3, -diona (por ejemplo, isoindol-2-il-1,3-diona, también conocida como ftalimidilo).
- 10 En una realización, cuando R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo etilo o propilo) sustituido con R⁹, R⁹ representa un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S. En una realización, R⁹ representa un heterociclo saturado monocíclico de 4, 5 o 6 miembros con dos sustituyentes que se unen al mismo átomo y que se toman en conjunto para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S; Por ejemplo R^{3a} puede representar etilo sustituido con 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano o R^{3a} puede representar etilo sustituido con 1-piperidilo sustituido en la posición 4 con 1,4- dioxolano, por ejemplo para formar 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano.
- 15 En otra realización, cuando R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, R⁹ representa un heterociclilo monocíclico de 5 miembros aromático opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de azufre, por ejemplo tiofenilo. R^{3a} puede representar metilo sustituido con 2-tiofenilo. En una realización, el heterociclilo monocíclico de 5 miembros aromático que contiene un heteroátomo de azufre está sustituido con un cloro. R^{3a} puede representar metilo sustituido con 2-tiofenilo sustituido en la posición 5 con cloro.
- 20 En otra realización, cuando R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, R⁹ representa un heterociclilo monocíclico de 5 miembros aromático opcionalmente sustituido que contiene un azufre y un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo tiazolilo. El heterociclilo de 5 miembros puede estar sustituido con, por ejemplo, un alquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH₃. R^{3a} puede representar metilo sustituido con 4-tiazolilo sustituido en la posición 2 con -CH₃.
- 25 En otra realización, cuando R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, R⁹ representa un heterociclilo monocíclico de 6 miembros saturado que contiene dos heteroátomos que son nitrógeno, por ejemplo piperazinilo. R^{3a} puede representar etilo o propilo sustituido con 1-piperazinilo. El heterociclilo puede estar sustituido. Por ejemplo el heterociclilo está sustituido con :
- 30 a) un alquil C₁₋₄-C(=O)-, por ejemplo CH₃-C(=O)-. R^{3a} puede representar etilo sustituido con 1-piperazinilo sustituido en la posición 4 con CH₃-C(=O)-;
- b) un hidroxialquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH₂CH₂OH. R^{3a} puede representar etilo sustituido con 1-piperazinilo sustituido en la posición 4 con -CH₂CH₂OH;
- 35 c) uno o dos alquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH₃. R^{3a} puede representar etilo o propilo sustituido con 1-piperazinilo sustituido en las posiciones 3 y 5 con -CH₃ o 1-piperazinilo sustituido en la posición 4 con -CH₃;
- d) un =O. R^{3a} puede representar etilo sustituido con 1-piperazinilo sustituido a la posición 3 con =O ; o
- e) un -C(=O)-R¹³. R¹³ puede ser cicloalquilo C₃₋₈, por ejemplo ciclopropilo. R^{3a} puede representar etilo sustituido con 1-piperazinilo sustituido en la posición 4 con -C(=O)-C₃H₅.
- 40 En otra realización, cuando R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, R⁹ representa un heterociclilo monocíclico de 5 miembros aromático que contiene cuatro heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo tetrazolilo. R³ puede representar etilo sustituido con 5-tetrazolilo.
- 45 En otra realización, cuando R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, R⁹ representa un heterociclilo monocíclico de 5 miembros aromático que contiene un oxígeno y dos heteroátomos que son nitrógeno, por ejemplo 1,3,4-oxadiazolilo. El heterociclilo puede estar sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo puede estar sustituido con un grupo -NR¹⁴R¹⁵, en el que cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ es hidrógeno. Como alternativa uno de R¹⁴ y R¹⁵ puede ser hidrógeno y el otro puede representar alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo -CH₂CH₂OH. R^{3a} puede representar metilo sustituido con 2-(1,3,4-oxadiazolilo) sustituido en la posición 5 con -NH₂ o 2-(1,3,4-oxadiazolilo) sustituido en la posición 5 con -NH-CH₂CH₂OH.
- 50 En otra realización, cuando R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, R⁹ representa un heterociclilo monocíclico de 5 miembros aromático opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos que son nitrógeno, por ejemplo pirazolilo o imidazolilo. R^{3a} puede representar metilo, etilo o propilo sustituido con 1-pirazolilo o 2-imidazolilo. El heterociclilo puede estar sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo puede estar sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH₃ o -CH₂CH₃. R^{3a} puede representar metilo, etilo o propilo sustituido con 1-imidazolilo sustituido en la posición 2 con -CH₃, 3-pirazolilo sustituido en las posiciones 1 y 5 con -CH₃, 1-imidazolilo sustituido en las posiciones 2 y 5 con -CH₃, 1-imidazolilo sustituido en las posiciones 2 y 4 con -CH₃, 2-imidazolilo sustituido en la posición 1 con -CH₃ o 2-imidazolilo sustituido en la posición 1 con -CH₂CH₃.
- 55 En una realización, cuando R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, R⁹ representa un heterociclilo monocíclico de 5 miembros aromático opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos que son nitrógeno, por ejemplo imidazolilo. El heterociclilo puede estar sustituido. Por ejemplo el heterociclilo está sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵. R¹⁴ y R¹⁵ cada uno puede representar alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino o mono o di(alquil C₁₋₄)amino, por ejemplo -CH₃. R^{3a} puede representar metilo sustituido con 2-imidazolilo sustituido en la posición 1 con -S(=O)₂-N(CH₃)₂.
- 60
- 65

En otra realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico de 5 miembros aromático opcionalmente sustituido que contiene tres heteroátomos que son nitrógeno, por ejemplo triazolilo. R^3 puede representar metilo sustituido con 4-(1,2,3-triazolilo). El heterociclilo puede estar sustituido. Por ejemplo el heterociclilo está sustituido con

a) un grupo hidroxialquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_2CH_2OH$. R^{3a} puede representar metilo sustituido con 4-(1,2,3-triazolilo) sustituido en la posición 1 con $-CH_2CH_2OH$ o 4-(1,2,3-triazolilo) sustituido en la posición 2 con $-CH_2OH$;
b) un alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo alquil $C_{1-6}-O-C(=O)-$, por ejemplo $-CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3$. R^{3a} puede representar metilo sustituido con 4-(1,2, 3-triazolilo) sustituido en la posición 1 con $-CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3$.

En otra realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico de 5 miembros saturado que contiene un nitrógeno y un heteroátomo de oxígeno, por ejemplo oxazolidinilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo sustituido con un =O. R^{3a} puede representar etilo o propilo sustituido con 3-oxazolidinilo sustituido en la posición 2 con =O.

En otra realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico de 6 miembros saturado que contiene un nitrógeno y un heteroátomo de azufre, por ejemplo tiomorfolinilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo sustituido con dos grupos =O en el heteroátomo de azufre. R^{3a} puede representar propilo sustituido con 4-tiomorfolinilo sustituido en la posición 1 con dos grupos =O.

En otra realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico de 7 miembros saturados que contiene dos heteroátomos que son nitrógeno, por ejemplo homopiperazinilo. R^{3a} puede representar etilo sustituido con 1-homopiperazinilo.

En otra realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa fenilo o naftilo, en particular fenilo. R^{3a} puede representar $-CH_2-C_6H_5$. Cuando R^9 representa fenilo o naftilo, en particular fenilo, el grupo fenilo o naftilo puede estar sustituido, por ejemplo con un cloro. R^{3a} puede representar metilo sustituido con el grupo fenilo sustituido en la posición 2, 3 o 4 con cloro.

En una realización, R^{3a} representa cianoalquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$ o $-CH_2CH_2CH_2CN$. En una realización, R^{3a} representa $-CH_2CN$ o $-CH_2CH_2CN$.

En una realización, R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, halo o $-NR^{10}R^{11}$. En una realización más R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo o $-NR^{10}R^{11}$. Además en una realización adicional, R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$.

En una realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, R^{10} y R^{11} tienen los significados siguientes:

a) cada uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno. R^{3a} puede representar $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$;

b) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. R^{3a} puede representar $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CD_2-CD_2-NHCH(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$;

c) cada uno de R^{10} y R^{11} independientemente representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. R^{3a} puede representar $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)$;

d) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa haloalquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$ o $-CH_2CH_2F$. R^{3a} puede representar $-CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$ o $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2F$;

e) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-C(=O)-Me$. R^{3a} puede representar $-CH_2CH_2NH-C(=O)-CH_3$;

f) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$ o $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$. R^{3a} puede representar $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$;

g) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, en el que cada uno de R^{14} y R^{15} representa alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo $-CH_3$. R^{3a} puede representar $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$;

h) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa hidroxialquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CH_2OH$. R^{3a} puede representar $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$;

i) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa $-C(=O)$ -hidroxialquilo C_{1-6} , por ejemplo $-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$. R^{3a} puede representar $-CH_2CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$ o $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$;

j) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa $-C(=O)-R^6$. R^6 puede representar cicloalquilo C_{3-8} , por ejemplo ciclopropilo. R^{3a} puede representar $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C_3H_5$. Como alternativa, R^6 puede representar un heterociclilo monocíclico de 6 miembros saturado que contiene un heteroátomo que es nitrógeno, por ejemplo piperidinilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$

para formar N-metil piperidinilo. R^{3a} puede representar -CH₂CH₂NH-C(=O)-(piperidin-3-ilo) en el que el piperidinilo está sustituido en la posición 1 con -CH₃;

k) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa cianoalquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CH₂CN. R^{3a} puede representar -CH₂CH₂NHCH₂CH₂CN;

5 l) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa R⁶. R⁶ puede representar cicloalquilo C₃₋₈, por ejemplo ciclopropilo o ciclopentilo, o R⁶ puede representar un heterociclilo monocíclico de 6 miembros saturado que contiene un heteroátomo que es nitrógeno, por ejemplo piperidinilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo sustituido con cuatro grupos alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₃ para formar por ejemplo 2,2,6,6-tetrametil-piperidinilo. R^{3a} puede representar -CH₂CH₂NHC₃H₅, -CH₂CH₂NHC₅H₉ o -CH₂CH₂NH-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilo). O, el heterociclilo Pepe está sustituido con un -S(=O)₂NR¹⁴R¹⁵, por ejemplo -S(=O)₂NH₂. R^{3a} puede representar -

10 CH₂CH₂NH-(piperidin-4-ilo) en el que el piperidinilo está sustituido en la posición 1 con -S(=O)₂NH₂;

m) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶. R⁶ puede representar cicloalquilo C₃₋₈, por ejemplo ciclopropilo. R^{3a} puede representar -CH₂CH₂NHCH₂C₃H₅. Como alternativa R⁶ puede

15 representar un heterociclilo monocíclico, de 5 miembros saturado que contiene un heteroátomo que es oxígeno. R^{3a} puede representar -CH₂CH₂NHCH₂-(tetrahydrofurano-2-ilo);

n) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa -C(=O)-haloalquilo C₁₋₆, por ejemplo -C(=O)-CF₃. R^{3a} puede representar -CH₂CH₂NHC(=O)-CF₃ o -CH₂CH₂CH₂NHC(=O)-CF₃;

20 o) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃. R^{3a} puede representar -CH₂CH₂NHCH₂Si(CH₃)₃;

p) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa alquilo C₁₋₆ y el otro representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶. R⁶ puede representar fenilo. En una realización uno de R¹⁰ y R¹¹ representa -CH₃ y el otro representa -CH₂-C₆H₅. R^{3a} puede representar -

25 CH₂CH₂N(CH₃)CH₂-C₆H₅. o

q) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵. Uno de R¹⁴ y R¹⁵ puede representar hidrógeno y el otro puede representar alquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH(CH₃)₂. R^{3a} puede representar

30 -CH₂NHCH₂CH₂NHCH(CH₃)₂

En una realización, R¹⁰ y R¹¹ cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵ o haloalquilo C₁₋₆.

35 En una realización, R^{3a} representa -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NHCH₂CF₃ o -CH₂NHCH₂CH₂NHCH(CH₃)₂.

En una realización, R¹⁰ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆, por ejemplo hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂. En una realización, R¹⁰ es hidrógeno.

40 En una realización, R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-R⁶, cianoalquilo C₁₋₆, R⁶, -C(=O)-R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃.

45 En una realización, R¹¹ representa hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -C(=O)-CH₃, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-CH₂CH₃, -S(=O)₂-CH(CH₃)₂, -S(=O)₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂OH, -C(=O)-C(OH)(CH₃)CF₃, -C(=O)-ciclopropilo, -CH₂CH₂CN, ciclopropilo, ciclopentilo, 2,2,6,6-tetrametil-piperidinilo, -CH₂C₃H₅, -CH₂-tetrahydrofuranoilo, -C(=O)-(1-metil-piperidin-3-ilo), -C(=O)-CF₃, -CH₂Si(CH₃)₃, -CH₂-C₆H₅.

50 En una realización, R^{3a} representa -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂NHCH₂CH₃, -CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂, -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)(CH(CH₃)₂), -CH₂CH₂CH₂NHCH₂CF₃, -CH₂CH₂NHCH₂CHF₂ o -CH₂CH₂NHCH₂CH₂F, -CH₂CH₂NH-C(=O)-CH₃, -CH₂CH₂NH-S(=O)₂-CH₃, -CH₂CH₂CH₂NH-S(=O)₂-CH₃, -CH₂CH₂NH-S(=O)₂-CH₂CH₃, -CH₂CH₂NH-S(=O)₂-CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂NH-S(=O)₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂NH-S(=O)₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NHCH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂NH-C(=O)-C(OH)(CH₃)CF₃, -CH₂CH₂NH-C(=O)-C(OH)(CH₃)CF₃, -CH₂CH₂NH-C(=O)-C₃H₅, -CH₂CH₂NHCH₂CH₂CN, CH₂CH₂NHC₃H₅, -CH₂CH₂NHC₅H₉, -CH₂CH₂-NHCO-(piperidin-3-ilo) en el que el piperidin-3-ilo está sustituido en la posición 1 con -CH₃, -CH₂CH₂NHCH₂C₃H₅, -CH₂CH₂NHCH₂ (tetrahydrofuran-2-ilo), -CH₂CH₂NHC(=O)-CF₃, -CH₂CH₂CH₂NHC(=O)-CF₃, -CH₂CH₂NH-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilo), -CH₂CH₂NHCH₂Si(CH₃)₃, -CH₂CH₂N(CH₃)CH₂-C₆H₅.

55 En una realización, R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹.

En una realización, cuando R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, cada uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno. R^{3a} puede representar -CH₂CHOHCH₂NH₂.

60 En una realización, cuando R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₃, -CH(CH₃)₂. R^{3a} puede representar -CH₂C(CH₃)(OH)CH₂NHCH(CH₃)₂, -CH₂CHOHCH₂NHCH₃ o -CH₂CHOHCH₂NHCH(CH₃)₂. En una realización, R^{3a} representa -CH₂C(CH₃)(OH)CH₂NHCH(CH₃)₂.

65 En una realización, cuando R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa haloalquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CF₃. R^{3a} puede representar -CH₂CHOHCH₂NHCH₂CF₃.

En una realización, R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos átomos de halo y $-NR^{10}R^{11}$. En una realización cada uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno. R^{3a} puede representar $-CH_2CHFCH_2NH_2$.

5 En una realización, R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} . R^3 puede representar $-CH_2C(=O)-O-CH_3$, $-CH_2C(=O)-O-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3$. En una realización, R^{3a} representa $CH_2C(=O)-O-CH_3$, o $-CH_2C(=O)-O-CH_2CH_3$.

10 En una realización, R^{3a} representa alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo) sustituido con alcoxi C_{1-6} alquilo $C_{1-6}-C(=O)-$. R^{3a} representa $-CH_2-C(=O)-CH_2OCH_3$.

En una realización, R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$.

En una realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, R^{10} y R^{11} tienen los significados siguientes:

15 a) R^{10} y R^{11} cada uno representa hidrógeno. R^{3a} puede representar $-CH_2C(=O)NH_2$;

b) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. R^{3a} puede representar $-CH_2C(=O)NHCH_3$ o $-CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$;

20 c) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, por ejemplo $-CH_2CH_2OCH_3$. R^{3a} puede representar $-CH_2C(=O)-NHCH_2CH_2OCH_3$;

d) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 . R^6 puede ser un heterociclo monocíclico de 5 miembros saturado que contiene un heteroátomo que es nitrógeno, por ejemplo pirrolidinilo. Como alternativa R^6 puede ser un heterociclilo monocíclico de 5 miembros aromático que contiene dos heteroátomos que son nitrógeno, por ejemplo imidazolilo. R^{3a} puede representar $-CH_2C(=O)-NH-CH_2CH_2$ -(pirrolidin-1-ilo) o $-CH_2C(=O)-NH-CH_2CH_2$ -(imidazol-2-ilo);

25 e) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa hidroxialquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CH_2OH$. R^{3a} puede representar $-CH_2C(=O)-NHCH_2CH_2OH$; o

30 f) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$ en el que R^{14} y R^{15} son los dos hidrógeno. R^{3a} puede representar $-CH_2C(=O)-NHCH_2CH_2NH_2$.

En una realización, R^{3a} representa $-CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$.

35 En una realización, R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo. R^{3a} puede representar $-CH_2C(=O)OH$ o $-CH_2CH_2C(=O)OH$.

En una realización, R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$. En una realización uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$. R^{3a} puede representar $-CH_2CH_2-O-C(=O)-NHCH_3$.

40 En una realización, R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} . En una realización, R^{12} representa hidrógeno. R^{3a} puede representar $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$.

45 En una realización, R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$. En una realización, R^{12} representa hidrógeno y R^{14} y R^{15} cada uno representa $-CH_3$. R^{3a} puede representar $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$.

En una realización, R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 .

50 En una realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico de 5 miembros saturado que contiene un heteroátomo que es nitrógeno, por ejemplo pirrolidinilo. R^{3a} puede representar propilo sustituido con $-OH$ y 1-pirrolidinilo. El heterociclilo puede estar sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con

55 a) dos halógenos, por ejemplo dos átomos de flúor. R^{3a} puede representar propilo sustituido con $-OH$ y 1-pirrolidinilo en el que el 1-pirrolidinilo está sustituido en la posición 3 con dos átomos de flúor; o

b) un grupo ciano. R^{3a} puede representar propilo sustituido con $-OH$ y 1-pirrolidinilo en el que el 1-pirrolidinilo está sustituido en la posición 3 con un grupo ciano.

60 En una realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , R^9 representa un heterociclo monocíclico de 6 miembros saturado que contiene un nitrógeno y un heteroátomo de oxígeno, por ejemplo morfolinilo. R^{3a} puede representar propilo sustituido con $-OH$ y 4-morfolinilo.

65 En una realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , R^9 representa un heterociclo monocíclico de 6 miembros saturado que contiene un heteroátomo que es nitrógeno, por ejemplo piperidinilo. R^{3a} puede representar propilo sustituido con $-OH$ y 1-piperidinilo.

5 En una realización, cuando R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , R^9 representa un opcionalmente sustituido heterociclilo bicíclico que contiene un heteroátomo que es nitrógeno, y dicho heterociclilo bicíclico puede estar sustituido, por ejemplo con dos grupos =O. R^{3a} puede representar propilo sustituido con hidroxilo e isoindol-1,3-diona.

10 En una realización, R^{3a} representa -alquil C_{1-6} -C(R^{12})=N-O- R^{12} . R^{12} se puede elegir independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4} , por ejemplo -CH₃ o -CH(CH₃)₂ o CH₂OCH₃. R^{3a} puede representar -CH₂C(CH₃)=N-O-H, -CH₂C(CH₂OCH₃)=N-O-H o -CH₂C(CH(CH₃)₂)=N-O-H.

15 En una realización, R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con -C(=O)- R^9 . R^9 puede representar un heterociclo monocíclico de 5 miembros saturado que contiene un heteroátomo que es nitrógeno, por ejemplo pirrolidinilo. R^{3a} puede representar -CH₂-C(=O)- R^9 y R^9 es 1-pirrolidinilo.

20 En una realización, R^{3a} representa alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9 . R^9 puede representar un heterociclo monocíclico de 5 miembros aromático que contiene dos heteroátomos que son nitrógeno, por ejemplo imidazolilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo sustituido con un alquilo C_{1-4} , por ejemplo -CH₃. R^{3a} puede representar -CH₂-C≡C-(2-imidazolilo) en el que el 2-imidazolilo está sustituido en la posición 1 con -CH₃ o -CH₂-C≡C-(5-imidazolilo) en el que el 5-imidazolilo está sustituido en la posición 1 con -CH₃.

25 En una realización, R^9 es un heterociclilo monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, estando dicho heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido con 1 sustituyentes seleccionado entre =O o alquilo C_{1-4} .

30 En una realización, R^{3a} representa alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo. R^{3a} puede representar -CH₂CHOHCH₂OCH₃.

En una realización, R^{3a} representa alquenilo C_{2-6} . R^{3a} puede representar -CH₂-CH=CH₂.

35 En una realización, R^{3a} representa alquinilo C_{2-6} . R^{3a} puede representar -CH₂-C≡C-H.

En una realización, R^{3a} representa R^{13} .

40 En una realización, cuando R^{3a} representa R^{13} , R^{13} representa un heterociclilo monocíclico de 4 miembros saturado que contiene un heteroátomo que es oxígeno. R^{3a} puede representar 3-oxetanilo.

En otra realización, cuando R^{3a} representa R^{13} , R^{13} representa un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido. Por ejemplo, el cicloalquilo C_{3-8} puede estar sustituido con un $NR^{14}R^{15}$ en el que uno de R^{14} y R^{15} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo -CH(CH₃)₂. R^{3a} puede representar ciclohexanilo sustituido en la posición 4 con -NH-CH(CH₃)₂.

45 En una realización, R^{14} y R^{15} cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

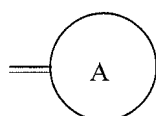
En una realización, R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , en el que R^9 es un heterociclilo saturado sustituido con R^{13} , en el que R^{13} es un heterociclilo saturado que está opcionalmente sustituido, por ejemplo sustituido con -C(=O)-alquilo C_{1-6} . En una realización, R^9 es piperazinilo sustituido con R^{13} , en el que R^{13} es piperidinilo sustituido con -C(=O)-alquilo C_{1-6} .

En una realización, R^{3b} representa hidrógeno.

50 En una realización, R^{3b} representa hidroxilo.

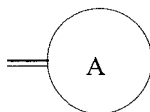
En una realización, R^{3a} representa hidroxilo y R^{3b} representa hidrógeno.

55 En una realización, R^{3a} y R^{3b} se toman en conjunto para formar =O, para formar =NR¹⁰, para formar ciclopropilo junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar =CH-alquilo C_{0-4} sustituido con R^{3c} , o para formar



60 en el que el anillo A es un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros monocíclico que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, no estando colocado dicho heteroátomo en la posición alfa del doble enlace, en el que el anillo A está sustituido opcionalmente con ciano, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , H₂N-alquilo C_{1-4} , (alquil C_{1-4})NH-alquilo C_{1-4} , (alquil C_{1-4})₂N-alquilo C_{1-4} , (haloalquilo C_{1-4})NH-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-N(alquil C_{1-4})₂.

En una realización, R^{3a} y R^{3b} se toman en conjunto para formar =O, para formar ciclopropilo junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar =CH-alquilo C_{0-4} sustituido con R^{3c} , o para formar



5

en el que el anillo A es un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros monocíclico que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, no estando colocado dicho heteroátomo en la posición alfa del doble enlace.

10 En una realización, R^{3a} y R^{3b} se toman en conjunto para formar =O.

En una realización, R^{3a} y R^{3b} se toman en conjunto para formar ciclopropilo junto con el átomo de carbono al que están unidos.

15 En una realización, R^{3a} y R^{3b} se toman en conjunto para formar =CH-alquilo C_{0-4} sustituido con R^{3c} . R^{3c} tiene el significado siguiente:

- 20 a) R^{3c} puede representar ciano. R^{3a} y R^{3b} se pueden tomar en conjunto para formar =CH-CN;
 b) R^{3c} puede representar -C(=O)-alquilo C_{1-6} . R^{3a} y R^{3b} se pueden tomar en conjunto para formar =CH-C(=O)-CH₃;
 c) R^{3c} puede representar hidroxilo. R^{3a} y R^{3b} se pueden tomar en conjunto para formar =CHCH₂OH.

En una realización, R^{3c} representa hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , R^9 , -NR¹⁰R¹¹, ciano, -C(=O)-alquilo C_{1-6} o -CH(OH)-alquilo C_{1-6} .

25 En una realización, R^{3c} representa hidroxilo, -NR¹⁰R¹¹, ciano, o -C(=O)-alquilo C_{1-6} .

En una realización, R^{3a} y R^{3b} se toman en conjunto para formar =CH-alquilo C_{0-4} en la configuración Z.

En una realización, R^{3c} representa -NR¹⁰R¹¹.

30 En una realización, R^{10} y R^{11} cada uno independientemente representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo -CH₃. R^{3a} y R^{3b} se pueden tomar en conjunto para formar =CHCH₂N(CH₃)₂.

En una realización uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo -CH(CH₃)₂, R^{3a} y R^{3b} se pueden tomar en conjunto para formar =CHCH₂NHCH(CH₃)₂.

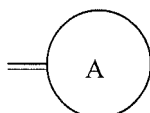
35 En una realización uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa haloalquilo C_{1-6} , por ejemplo -CH₂CF₃. R^{3a} y R^{3b} se pueden tomar en conjunto para formar =CHCH₂NHCH₂CF₃.

En una realización, R^{10} y R^{11} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con -NR¹⁴R¹⁵ o haloalquilo C_{1-6} .

40

En una realización, R^{14} y R^{15} cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

En una realización, R^{3a} y R^{3b} se toman en conjunto para formar



45

en el que el anillo A es un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros monocíclico que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, no estando colocado dicho heteroátomo en la posición alfa del doble enlace. El anillo A puede representar un heterociclo saturado de 6 miembros monocíclico que contiene un heteroátomo que es nitrógeno, por ejemplo piperidin-3-ilo.

50

En una realización, R^{3c} representa hidrógeno.

55 En una realización más, el compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento se selecciona entre los siguientes compuestos o es uno de los siguientes compuestos:

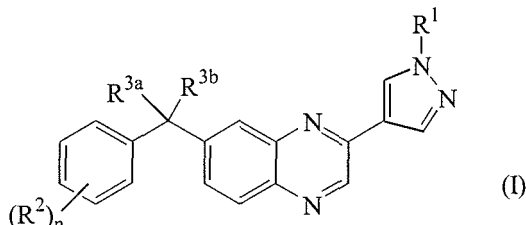
- 60 {(Z)-3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalin-6-il]-alil}-dimetil-amina;
 {(Z)-3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalin-6-il]-alil}-isopropil-amina;
 {(Z)-3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalin-6-il]-alil}-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina;
 {(S)-3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalin-6-il]-propil}-isopropil-amina;

{3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalin-6-il]-propil}-isopropil-amina;

un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

- 5 En una realización más, el compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento se selecciona entre los compuestos 10, 8, 14, 19a y 29 (véase la Tabla A1).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporcionan compuestos de fórmula (I):



10

incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

n representa un número entero igual a 0, 1 o 2;

15

R¹ representa alquilo C₁₋₆;

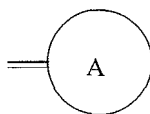
R² representa alcoxi C₁₋₄;

R^{3a} representa -NR¹⁰R¹¹, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹;

20

R^{3b} representa hidrógeno o hidroxilo; o

R^{3a} y R^{3b} se toman en conjunto para formar =O, para formar ciclopropilo junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar =CH-alquilo C₀₋₄ sustituido con R^{3c}, o para formar



25

en el que el anillo A es un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros monocíclico que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, no estando colocado dicho heteroátomo en la posición alfa del doble enlace, en el que el anillo A está sustituido opcionalmente con ciano, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, H₂N-alquilo C₁₋₄, H(alquil C₁₋₄)N-alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)₂N-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquil C₁₋₄)₂;

30

R^{3c} representa hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, R⁹, -NR¹⁰R¹¹, ciano, -C(=O)-alquilo C₁₋₆;

R⁶ representa cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S; dicho cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, opcionalmente y cada uno se sustituye independientemente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada sustituyente se selecciona independientemente entre ciano, alquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵;

40

R⁹ representa cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, fenilo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, dicho cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, arilo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros cada uno opcionalmente y cada uno independientemente se sustituye con 1 a 5 sustituyentes, cada sustituyente se selecciona independientemente entre =O, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, ciano, cianoalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₄ sustituido con alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, alquil C₁₋₄-C(=O)-, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄ en el que cada alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, hidroxihaloalquilo C₁₋₄, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con R¹³, fenilo opcionalmente sustituido con R¹⁶, fenilalquilo C₁₋₆ en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con R¹⁶, heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R¹⁶; o cuando dos de los sustituyentes de R⁹ se unen al mismo átomo, se pueden

55

tomar en conjunto para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S ;

R¹⁰ y R¹¹ cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, -C(=O)-R⁶, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵;

R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄;

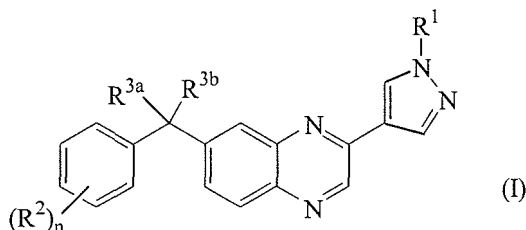
R¹³ representa cicloalquilo C₃₋₈ o un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en el que dicho cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, o -NR¹⁴R¹⁵;

R¹⁴ y R¹⁵ cada uno independientemente representa hidrógeno, o haloalquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino o mono o di(alquil C₁₋₄)amino;

R¹⁶ representa hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NR¹⁴R¹⁵ o -C(=O)NR¹⁴R¹⁵;

un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

De acuerdo con un aspecto adicional más de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I):



incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

n representa un número entero igual a 0 o 2;

R¹ representa metilo;

R² representa alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-;

R^{3a} representa

-NR¹⁰R¹¹, por ejemplo -NHCH₂CH₂NHCH(CH₃)₂,

hidroxilo,

hidroxialquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CH₂OH,

alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, por ejemplo CH₃-C(=O)-CH₂-,

alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, por ejemplo metilo sustituido con óxido de etileno a través de la posición 2 del óxido de etileno, en el que el óxido de etileno está sustituido en la posición 2 con -CH₃,

etileno sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 con =O, cianoalquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CN o -CH₂CH₂CN,

alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, por ejemplo -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂-CH₂CH₂N(CH₃)₂-CH₂CH₂NHCH₂CF₃, o -CH₂NHCH₂CH₂NHCH(CH₃)₂,

alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, por ejemplo -CH₂C(CH₃)(OH)CH₂NHCH(CH₃)₂,

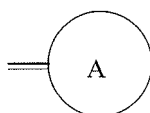
alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂C(=O)-O-CH₃' o -CH₂-C(=O)-O-CH₂CH₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, por ejemplo -CH₂C(=O)NHCH(CH₃)₂;

R^{3b} representa hidrógeno o hidroxilo;

R^{3a} y R^{3b} se toman en conjunto para formar:

=O;

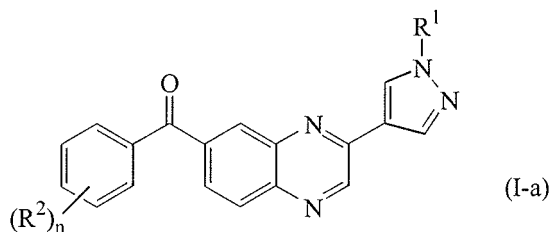
ciclopropilo junto con el átomo de carbono al que están unidos; =CH-alquilo C₀₋₄ sustituido con R^{3c}, por ejemplo =CH-CN, =CH-C(=O)-CH₃, =CH-CH₂OH, =CH-CH₂N(CH₃)₂, =CH-CH₂NCH(CH₃)₂, o =CH-CH₂NHCH₂CF₃; o



en el que el anillo A representa piperidin-3-ilo;

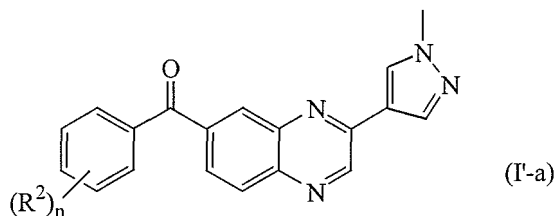
un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

5 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-a):



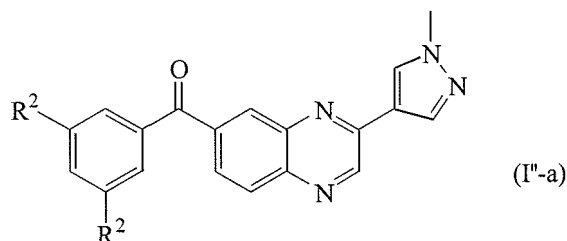
10 incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo; y un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la que n , R^1 y R^2 son como se definen en el presente documento.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I'-a):



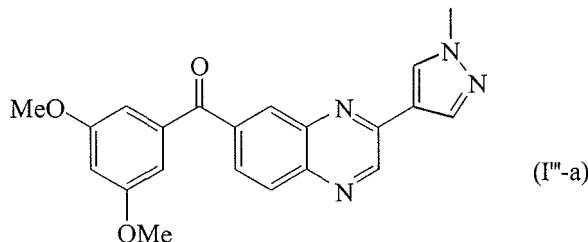
15 incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo; y un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la que n y R^2 son como se definen en el presente documento.

20 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I''-a)



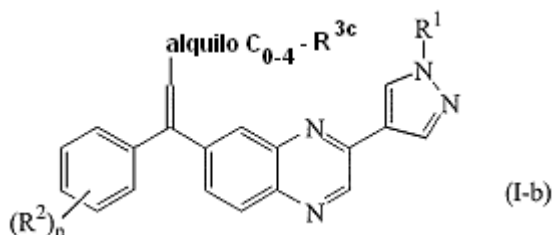
25 incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo; y un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la que R^2 es como se define en el presente documento.

30 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es el compuesto de fórmula (I'''-a)



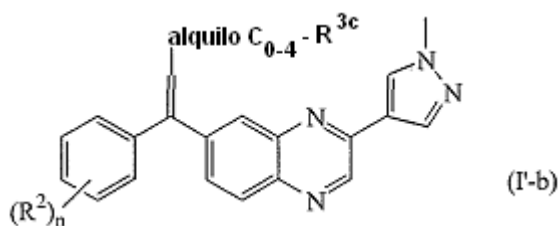
35 incluyendo cualquier forma tautomérica del mismo; y un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-b):



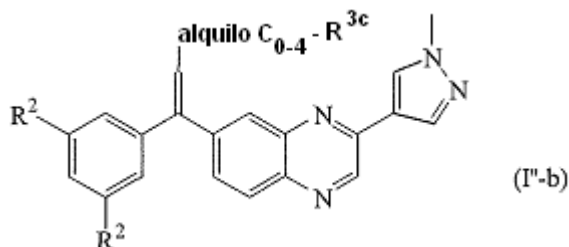
5 incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo;
 y un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la que n , R^1 , R^2 y R^{3c} son como se definen en el presente documento.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I'-b):



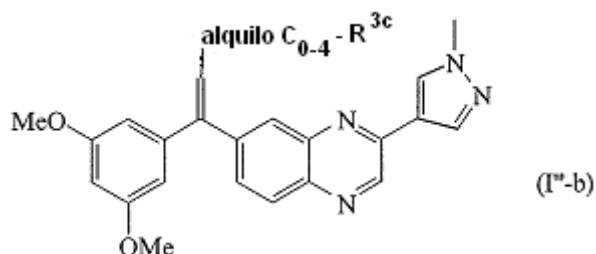
10 incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo;
 y un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la que n , R^2 y R^{3c} son como se definen en el presente documento.

15 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I''-b)



20 incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo;
 y un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la que R^2 y R^{3c} son como se definen en el presente documento.

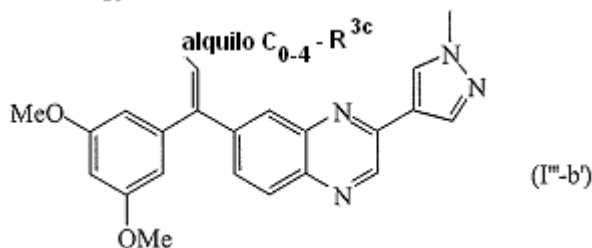
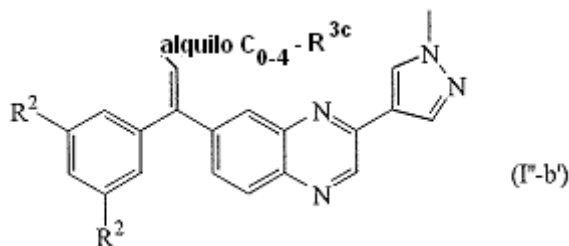
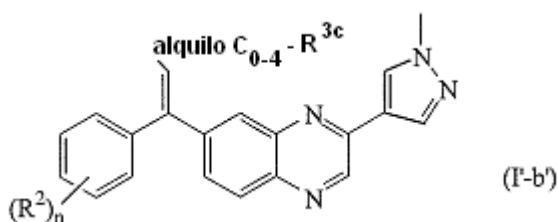
En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I'''-b)



25 incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo;
 y un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la que R^{3c} es como se define en el presente documento.

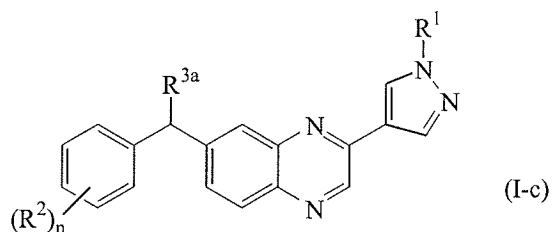
30 El compuesto de fórmula (I'-b), (I''-b) o (I'''-b) puede estar en la configuración E o Z, preferentemente en la configuración Z.

Un subgrupo preferente de los compuestos de fórmula (I-b), (I'-b), (I''-b) o (I'''-b) son los compuestos que tienen la siguiente geometría en el doble enlace como se muestra en (I'-b'), (I''-b') y (I'''-b') que siguen a continuación:



5

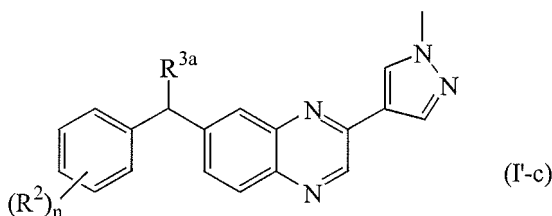
En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-c):



10

incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo; y un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la que *n*, R¹, R² y R^{3a} son como se definen en el presente documento.

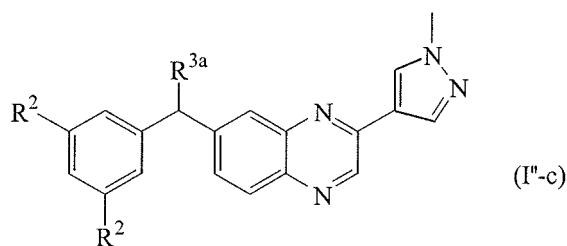
15 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I'-c):



20

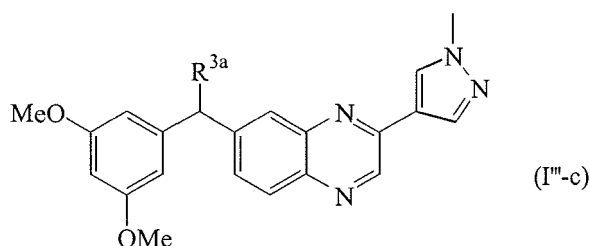
incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo; y un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la que *n*, R² y R^{3a} son como se definen en el presente documento.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I''-c)



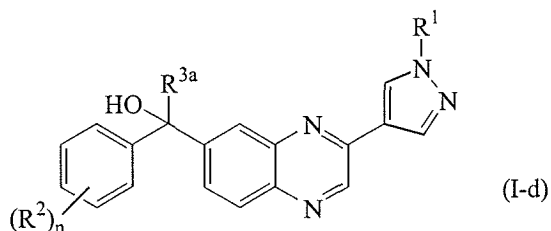
5 incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo; y un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la que R² y R^{3a} son como se definen en el presente documento.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I''-c)



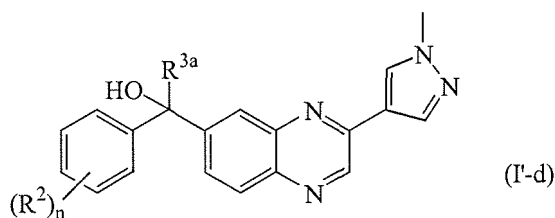
10 incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo; y un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la que R^{3a} es como se define en el presente documento.

15 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-d):



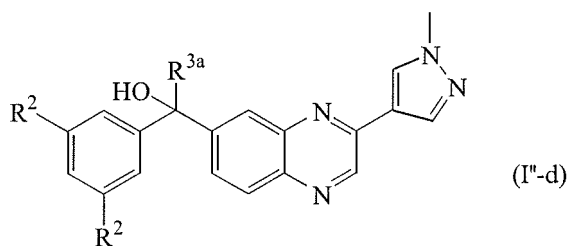
20 incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo; y un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la que n, R¹, R² y R^{3a} son como se definen en el presente documento.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I'-d):



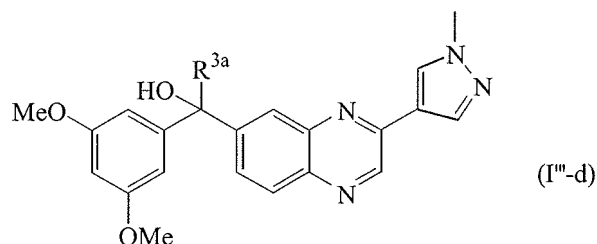
25 incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo; y un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la que n, R² y R^{3a} son como se definen en el presente documento.

30 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I''-d)



5 incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo; y un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, donde R² y R^{3a} son como se definen en el presente documento.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I'''-d)



10 incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo; y un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la que R^{3a} es como se define en el presente documento.

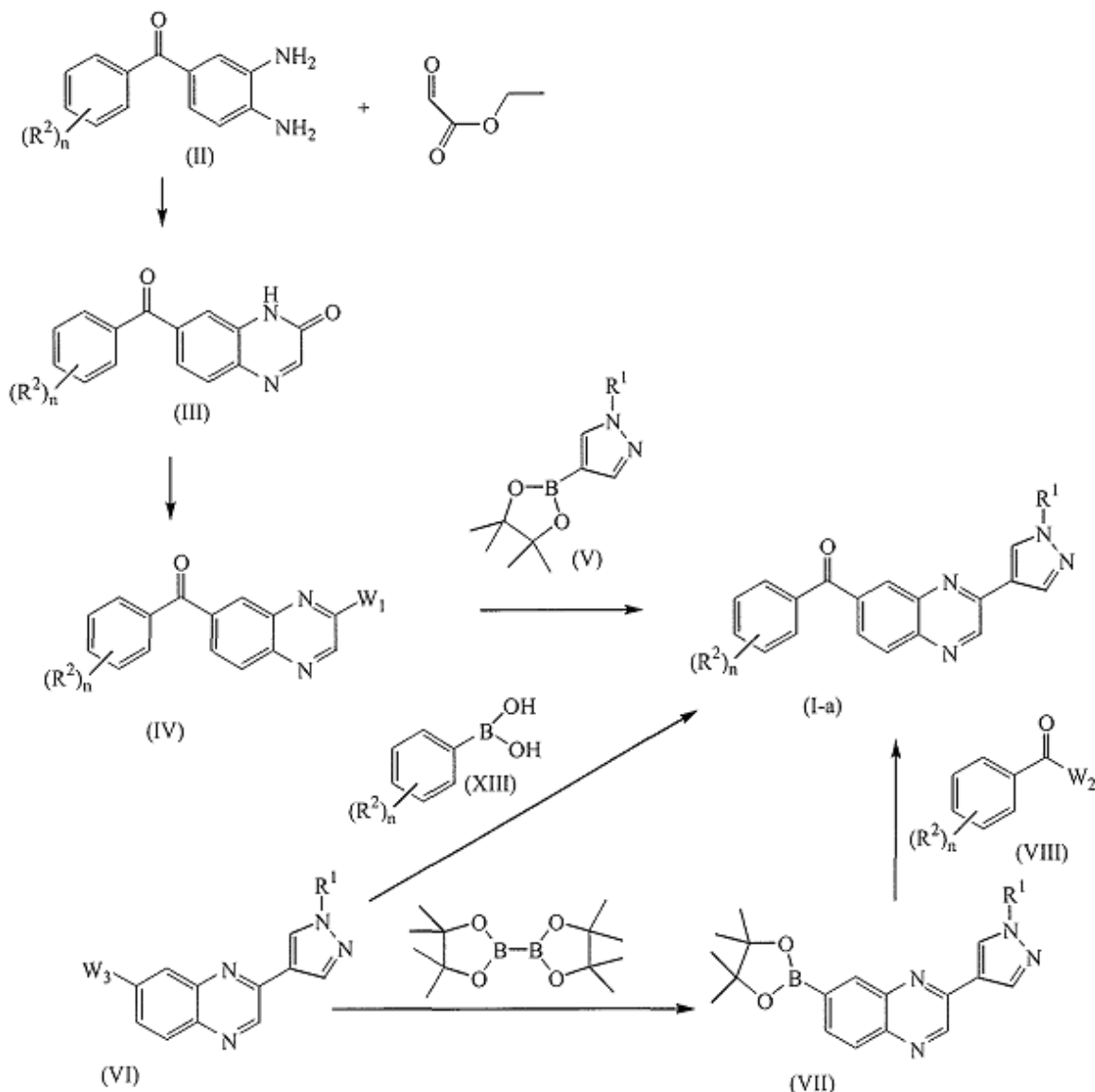
15 Para evitar cualquier duda, se debe entender que cada preferencia, realización y ejemplo generales y específicos para un sustituyente se puede combinar con cada preferencia, realización y ejemplo generales y específicos para uno o más, preferentemente, todos los demás sustituyentes como se define en el presente documento y que todas estas realizaciones se incluyen en la presente solicitud.

20 Métodos para la Preparación de Compuestos de Fórmula (I)

En esta sección, como en todas las otras secciones de la presente solicitud, a menos que el contexto que indique de otro modo, las referencias a la fórmula (I) también incluyen todos los otros subgrupos y ejemplos de los mismos como se define en el presente documento.

25 En general, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1.

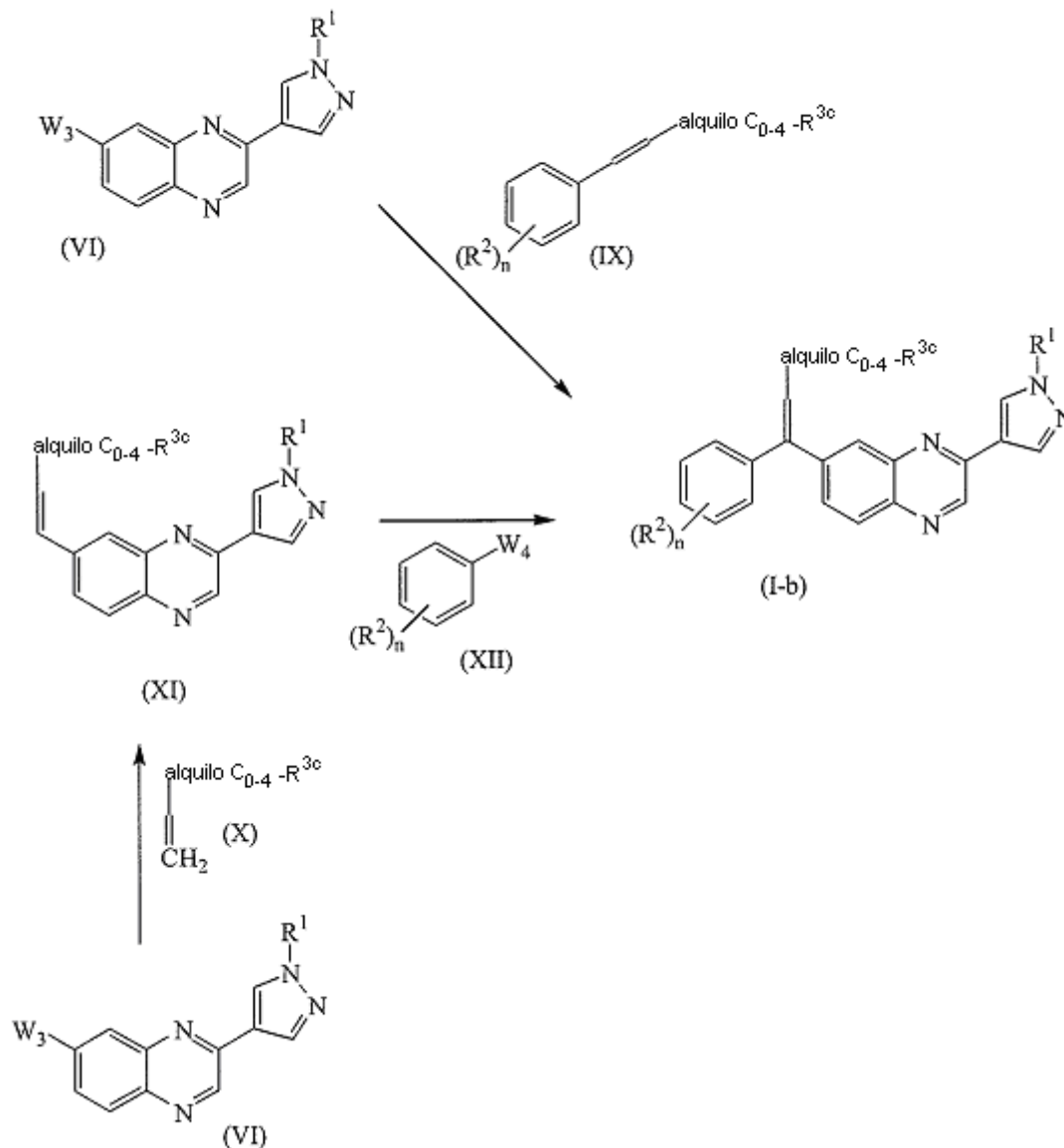
Esquema 1



En el Esquema 1, un compuesto intermedio de fórmula (II) se hace reaccionar con una solución de glicoxalato de etilo, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol y similares, dando como resultado en un compuesto intermedio de fórmula (III). El compuesto intermedio de fórmula (III) se hace reaccionar adicionalmente con un agente de introducción de grupo saliente, tal como por ejemplo oxiclورو de fósforo, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (IV), que se hace reaccionar adicionalmente con un compuesto intermedio de fórmula (V) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), una base adecuada tal como por ejemplo Na_2CO_3 , y un disolvente adecuado o mezcla de disolventes, tal como por ejemplo etilenglicol dimetil éter y agua, para dar un compuesto de fórmula (I-a). Los compuestos de fórmula (I-a) también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI) en la que W_3 representa un grupo adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo PdCl_2 , y un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno, en presencia de una sal, tal como por ejemplo acetato potásico, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, seguido de hacer reaccionar el compuesto intermedio resultante de fórmula (VII) con un compuesto intermedio de fórmula (VIII) en la que W_2 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro y similares, en presencia de un catalizador, tal como por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)paladio, una base adecuada tal como por ejemplo Na_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Un compuesto de fórmula (I-a) también se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI) con un compuesto intermedio de fórmula (XIII) en presencia de CO como un reactivo, un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), un ligando adecuado, tal como por ejemplo triciclohexilfosfina, una base adecuada tal como por ejemplo trietilamina,

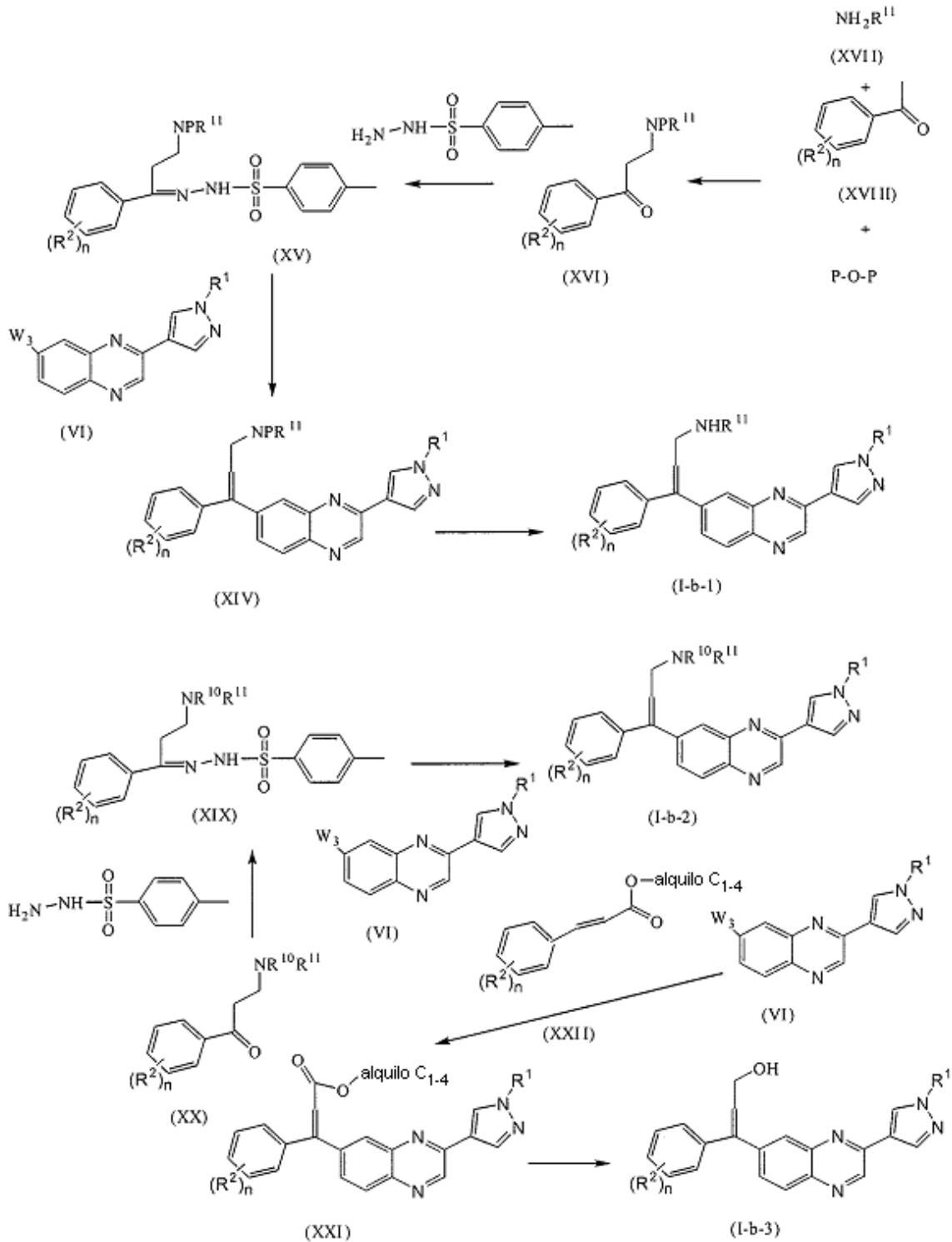
y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno.

Esquema 2



- 5 En el Esquema 2, los compuestos intermedios de fórmula (VI) se hacen reaccionar con un compuesto intermedio de fórmula (IX) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada tal como por ejemplo acetato potásico, y bromuro de tetrabutilamonio como base sólida, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, para dar un compuesto de fórmula (I-b). Los compuestos de fórmula (I-b) también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI) con un
- 10 compuesto intermedio de fórmula (X) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), un ligando adecuado, tal como por ejemplo tri-*o*-toliifosfina, una base adecuada tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XI), que se puede hacer reaccionar a continuación con un compuesto intermedio de fórmula (XII) en la que W₄ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo, en
- 15 presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada tal como por ejemplo acetato potásico, y bromuro de tetrabutilamonio como base sólida, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

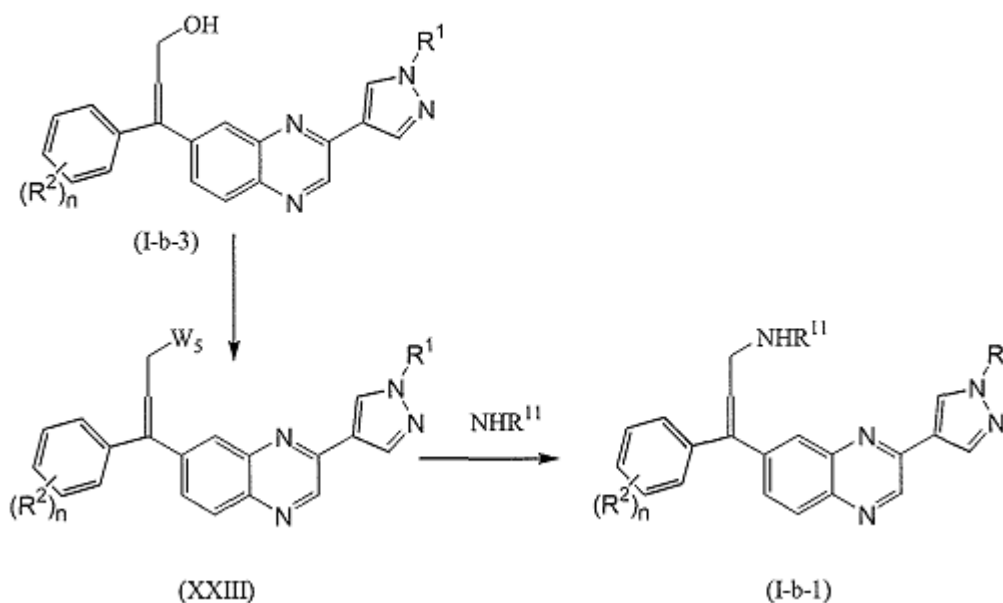
Esquema 3



En el Esquema 3, un compuesto intermedio de fórmula (XVII) preferentemente en su forma de sal, por ejemplo forma de sal de HCl, y (XVIII) se hace reaccionar con paraformaldehído en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol, y a continuación se añade un agente adecuado P-O-P para introducir un grupo protector adecuado P, tal como por ejemplo $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ en la que P-O-P es $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XVI), que se hace reaccionar adicionalmente con p-toluenosulfonhidrazida en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol, para dar un compuesto intermedio de fórmula (XV). El compuesto intermedio de fórmula (XV) se hace reaccionar adicionalmente con un compuesto intermedio de fórmula (VI) en presencia de un

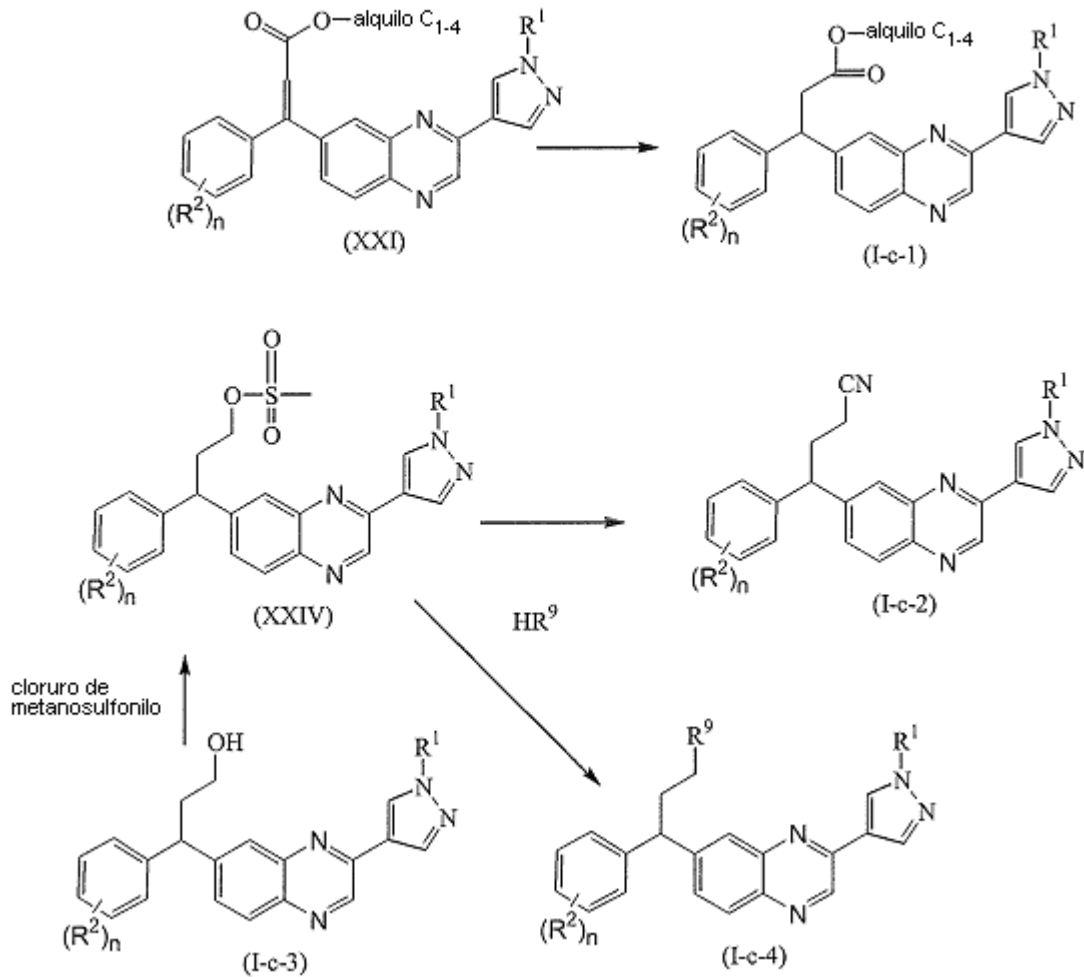
catalizador adecuado, tal como por ejemplo tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo una base adecuada tal como por ejemplo terc-butóxido de litio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XIV), los isómeros E y Z del mismo se pueden separar mediante técnicas de separación adecuadas, tales como cromatografía en columna. El compuesto intermedio de fórmula (XIV) a continuación se puede convertir en un compuesto de fórmula (I-b-1) mediante desprotección en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol. Un compuesto de fórmula (I-b-2) se prepara haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XX) con p-toluenosulfonhidrazida en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo éter dietílico y agua, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XIX), los isómeros E y Z del mismo se pueden separar mediante técnicas de separación adecuadas, tales como cromatografía en columna. El compuesto intermedio de fórmula (XIX) se puede hacer reaccionar a continuación con un compuesto intermedio de fórmula (VI) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo una base adecuada tal como por ejemplo terc-butóxido de litio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, dando como resultado un compuesto de fórmula (I-b-2). Un compuesto de fórmula (I-b-3) se prepara haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXI) con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo hidruro de diisobutilaluminio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. El compuesto intermedio de fórmula (XXI) se prepara haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI) con un compuesto intermedio de fórmula (XXII) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), un ligando adecuado, tal como por ejemplo tri-o-tolilfosfina, una base adecuada tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.

Esquema 4



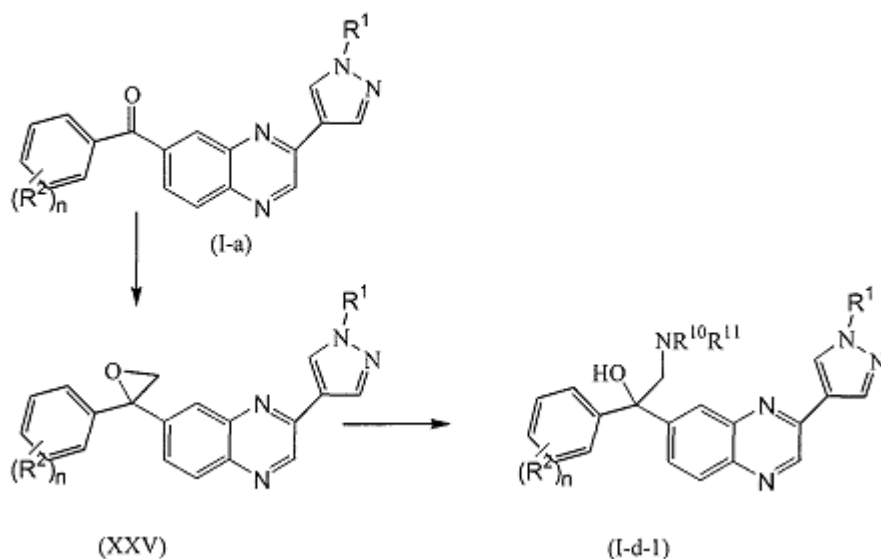
En el Esquema 4, un compuesto de fórmula (I-b-3) se hace reaccionar con un agente de introducción de grupo saliente, tal como por ejemplo cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXIII) en la que W_5 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro, que a continuación se hace reaccionar con NHR^{11} en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, para dar un compuesto de fórmula (I-b-1).

Esquema 5



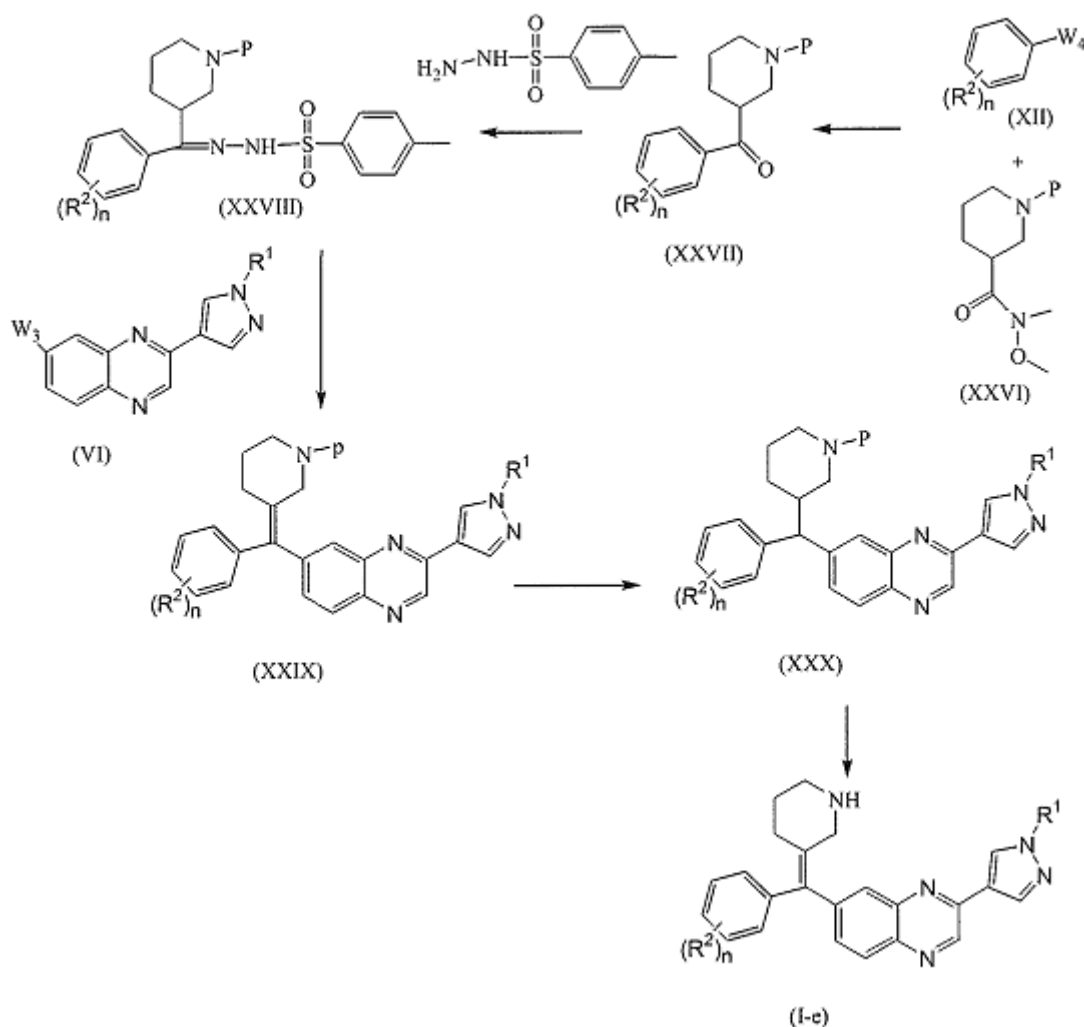
En el Esquema 5, un compuesto de fórmula (I-c-1) se prepara haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXI) con magnesio en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano y un alcohol, por ejemplo metanol y similares. Un compuesto de fórmula (I-c-2) se prepara haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXIV) con cianuro potásico en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida. El compuesto intermedio de fórmula (XXIV) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-c-3) con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo. (I-c-3) se puede preparar por reducción de (I-b-3) por ejemplo usando $LiAlH_4$, en un disolvente aprótico tal como THF. El compuesto intermedio de fórmula (XXIV) se convierte en un compuesto de fórmula (I-c-4) por reacción con HR^9 en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo hidruro sódico, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Esquema 6



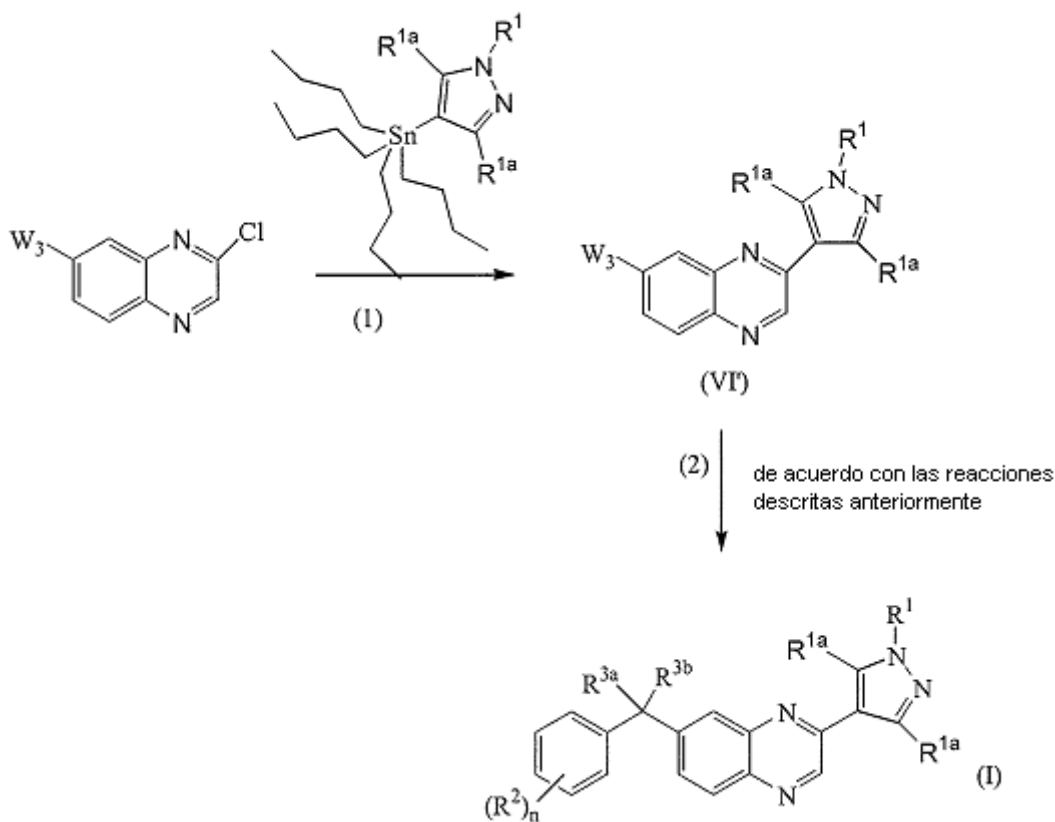
5 En el Esquema 6, un compuesto de fórmula (I-a) se hace reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo terc-butóxido potásico, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dimetoximetano y dimetilsulfóxido dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXV), que se puede convertir en un compuesto de fórmula (I-d-1) por reacción con $\text{NHR}^{10}\text{R}^{11}$ en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol y similares.

Esquema 7



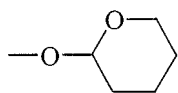
- En el Esquema 7, un compuesto intermedio de fórmula (XII) como se ha definido anteriormente, y (XXVI) en la que P representa un grupo protector adecuado como se ha definido anteriormente, se hace reaccionar con butillitio en hexano en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, éter dietílico o mezclas de los mismos dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXVII), que se hace reaccionar adicionalmente con p-toluenosulfonhidrazida en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol, para dar un compuesto intermedio de fórmula (XXVIII). El compuesto intermedio de fórmula (XXVIII) a continuación se hace reaccionar con un compuesto intermedio de fórmula (VI) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo, una base adecuada tal como por ejemplo terc-butóxido de litio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXIX). El compuesto intermedio de fórmula (XXIX) se convierte a continuación en un compuesto intermedio de fórmula (XXX) por hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol. El compuesto intermedio de fórmula (XXX) se puede convertir a continuación en un compuesto de fórmula (I-e) por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol.
- Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar de acuerdo con las reacciones que se han descrito anteriormente pero partiendo del compuesto intermedio de fórmula (VI) que sigue a continuación preparado de acuerdo con el Esquema 8.

Esquema 8



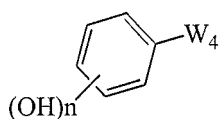
En el Esquema 8, la etapa 1 se realiza en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno. Para la etapa 2, se pueden aplicar reacciones como se ha descrito anteriormente partiendo de un compuesto intermedio de fórmula (VI). Se considera que dentro del conocimiento de la persona experta en la materia está reconocer las condiciones y la definición de un grupo protector R^{1a} que son adecuadas en la etapa 1 así como en la etapa 2.

En general, se considera que dentro del conocimiento de la persona experta en la materia está reconocer las condiciones y en que parte de la molécula puede ser apropiado un grupo protector. Por ejemplo, un grupo protector en el sustituyente R¹ o en el resto de pirazol, o en el sustituyente R² o combinaciones de los mismos. También se considera que la persona experta es capaz de reconocer el grupo protector más factible, tal como por ejemplo -C(=O)-O-alkilo C₁₋₄ o

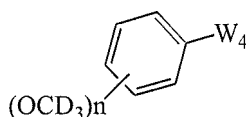


o O-Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃).

La presente invención también comprende compuestos deuterados. Estos compuestos deuterados se pueden preparar usando los compuestos intermedios deuterados apropiados durante el proceso de síntesis. Por ejemplo un compuesto intermedio de fórmula (XII-a)



se puede convertir en un compuesto intermedio de fórmula (XII-b)



por reacción con yodometano-D3 en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo carbonato de cesio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.

5 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden convertir entre sí a través de reacciones conocidas en la técnica o transformaciones de grupo funcional.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} y R^{3b} se toman en conjunto para formar =O, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa hidroxilo y R^{3b} representa hidrógeno, por reacción con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo borohidruro sódico y similares, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o un alcohol, tal como por ejemplo metanol y similares, o mezclas de los mismos. Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} y R^{3b} se toman en conjunto para formar =O, también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa $NR^{10}R^{11}$, por reacción con $NHR^{10}R^{11}$ en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo borohidruro sódico, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} y R^{3b} se toman en conjunto para formar =CH-alquilo C_{0-4} sustituido con R^{3c} se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa $-CH_2$ -alquilo C_{0-4} sustituido con R^{3c} y R^{3b} representa hidrógeno por reacción con magnesio en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o un alcohol, tal como por ejemplo metanol y similares, o mezclas de los mismos, o por hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol y similares.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con $NR^{10}R^{11}$, por reacción con $NHR^{10}R^{11}$ en presencia de cloruro de metanosulfonilo, una base adecuada tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-5} sustituido con ciano, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{2-6} sustituido con amino, por reacción con amoniaco en presencia de níquel y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} , se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, por reacción con hidruro de litio y aluminio en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} y R^{3b} representa hidrógeno, también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ y R^{3b} representa hidrógeno, por reacción con $NHR^{10}R^{11}$.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-5} sustituido con oxiranilo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $NR^{10}R^{11}$, por reacción con $NHR^{10}R^{11}$ en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida y un alcohol, por ejemplo etanol. Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-5} sustituido con $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , por ejemplo, $-CH_2-C(=O)-CH_3$, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con oxiranilo, por reacción con yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo terc-butóxido potásico, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dimetoximetano y dimetilsulfóxido.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa tetrahidropiraniolo se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 representa hidrógeno, por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, dioxano, o un alcohol, por ejemplo metanol, isopropanol y similares.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^{3a} representan alquilo $C_{1-6}-OH$, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^{3a} representan alquilo $C_{1-6}-F$ por reacción con trifluoruro de dietilaminoazufre en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano y en presencia de cantidades catalíticas de un alcohol, tal como por ejemplo etanol. De forma análoga, un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^{3a} representan alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 o R^9 en el que dichos R^6 o R^9 están sustituidos con OH, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^{3a} representan alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 o R^9 en el que dichos R^6 o R^9 están sustituidos con F, por reacción con trifluoruro dietilaminoazufre de en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^{3a} representan alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 o R^9 en el que dichos R^6

o R^9 están sustituidos con $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} , se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^{3a} representan alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 o R^9 en el que dichos R^6 o R^9 están sustituidos con $-CH_2-OH$, por reacción con $LiAlH_4$ en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

5 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con 1,3-dioxo-2H-isoindol-2-ilo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con amino, por reacción con hidrazina monohidrato en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol. Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^{3a} representan alquilo C_{1-6} sustituido con amino, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , por reacción con $Cl-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

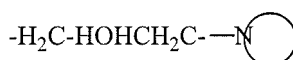
15 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^{3a} se presentan alquilo C_{1-6} sustituido con halo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^{3a} representan alquilo C_{1-6} sustituido con NR^4R^5 o $NR^{10}R^{11}$, por reacción con NHR^4R^5 o $NHR^{10}R^{11}$, usando cualquiera de un gran exceso de amino o en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-pirrolidinona.

20 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa hidrógeno, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 representa polihaloalquilo C_{1-6} o polihidroxialquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} o $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ o $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , por reacción con polihaloalquil $C_{1-6}-W$ o polihidroxialquil $C_{1-6}-W$ o alquil $C_{1-6}-W$ o $W-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ o $W-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , en la que W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo hidruro sódico o K_2CO_3 o trietilamina o 4-dimetilaminopiridina o diisopropilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o acetonitrilo o diclorometano.

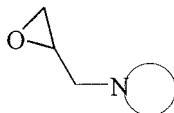
25 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa hidrógeno también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 representa alquil $C_{1-6}-OH$, por reacción con W -alquil $C_{1-6}-O-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$ en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo hidruro sódico, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

30 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa hidrógeno, también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 representa etilo sustituido con $-S(=O)$ -alquilo C_{1-6} , por reacción con alquil C_{1-6} -vinilsulfona, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol o por reacción con alquil C_{1-6} -2-bromoetilsulfona en presencia de un agente de desprotonación adecuado, tal como por ejemplo NaH , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dimetilformamida.

35 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa hidrógeno también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 representa



40 por reacción con



45 en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo hidruro sódico, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

50 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 en el que dicho R^6 está sustituido con $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} o $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ o en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 en el que dicho R^9 está sustituido con $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} o $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que el R^6 o R^9 está sin sustituir, por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, acetonitrilo o un alcohol, por ejemplo alcohol isopropílico. Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 en el que dicho R^6 es un resto de anillo que comprende un átomo de nitrógeno que está sustituido con $-CH_2-OH$ o en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 en el que dicho R^9 es un resto de anillo que comprende un átomo de nitrógeno que está sustituido con $-CH_2-OH$, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que el R^6 o R^9 está sin sustituir, por reacción con hidróxido sódico, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

60

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶ o R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, en el que dicho R⁶ o dicho R⁹ está sin sustituir, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que dicho R⁶ o dicho R⁹ está sustituido con alquilo C₁₋₆, por reacción con W-alquilo C₁₋₆ en el que W es como se ha definido anteriormente, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro sódico, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ o R^{3a} representan hidroxialquilo C₁₋₆, se pueden convertir en el compuesto de carbonilo correspondiente, por reacción con peryodiano de Dess-Martin, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶ o R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R³, en el que dicho R⁶ o dicho R⁹ está sustituido con alquil C₁₋₆-halo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que dicho R⁶ o dicho R⁹ está sustituido con alquil C₁₋₆-CN, por reacción con cianuro sódico, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo agua o un alcohol, por ejemplo etanol.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶ en el que dicho R⁶ está sin sustituir o en la que R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹ en el que dicho R⁹ está sin sustituir, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R⁶ o R⁹ está sustituido con -CH₃ o -CH(CH₃)₂, por reacción con formaldehído o acetona y NaBH₃CN, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o un alcohol, por ejemplo metanol.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ contiene un sustituyente R⁶ sustituido con OH o en la que R^{3a} contiene o sustituyente R⁹ sustituido con OH, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que el sustituyente R⁶ o R⁹ está sustituido con alquilo C₁₋₆, por reacción con W-alquilo C₁₋₆, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo hidruro sódico, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con COOH, por reacción con LiOH en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Dichos compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con COOH, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NH₂ o -C(=O)-NHCH₃, por reacción con NH(Si(CH₃)₃)₂ o MeNH₃+Cl⁻ en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados tales como por ejemplo 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada tal como por ejemplo trietilamina y un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano. Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, también saben convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con 2-imidazolilo, por reacción en atmósfera de N₂ con etilendiamina y trimetilaluminio en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno y heptano. Este compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con 2-imidazolilo, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NH-(CH₂)₂-NH₂ por reacción con hidróxido sódico.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con



se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con 2 OH, por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano o agua. Estos compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con



también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con OH y NR¹⁰R¹¹, por reacción con NH₂R¹⁰R¹¹ opcionalmente en forma de sal, tal como por ejemplo NHR¹⁰R¹¹+Cl⁻, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo hidruro sódico o Na₂CO₃ o trietilamina o KI, y en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o un alcohol, por ejemplo 1-butanol o etanol.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C₁₋₃ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C₁₋₃ sustituido con -C(CH₃)₂-OH, por reacción con yodometano y polvo de Mg, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo éter dietílico o tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa -CH₂-CH=CH₂, se pueden convertir en un compuesto de

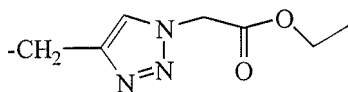
fórmula (I) en la que R^{3a} representa $-\text{CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-OH}$, por reacción con permanganato potásico, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetona o agua.

5 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{C}(=\text{O})\text{-alquilo C}_{1-4}$, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{C}(\text{alquil C}_{1-4})=\text{N-OH}$, por reacción con hidroxilamina, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo piridina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol.

10 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con NH_2 , se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{NH-C}(=\text{O})\text{-R}^6$ o con $-\text{NH-C}(=\text{O})\text{-alquilo C}_{1-6}$ o con $-\text{NH-C}(=\text{O})\text{-polihidroalquilo C}_{1-6}$ o con $-\text{NH-C}(=\text{O})\text{-polihaloalquilo C}_{1-6}$ o con $-\text{NH-C}(=\text{O})\text{-polihidroxipolihaloalquilo C}_{1-6}$, por reacción con el análogo de COOH correspondiente, por ejemplo $\text{R}^6\text{-COOH}$ o $\text{CF}_3\text{-C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{-COOH}$ y similares, en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados tales como 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo trietilamina. Dichos compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con NH_2 , también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con $\text{NH-C}(=\text{O})\text{-CF}_3$, por reacción con anhídrido trifluoroacético, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Dichos compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con NH_2 , también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{NH-polihaloalquilo C}_{1-6}$, por ejemplo $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-F}$, por reacción con polihaloalquil $\text{C}_{1-6}\text{-W}$, con W como se ha definido anteriormente, por ejemplo yodo-2-fluoroetano, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o dioxano.

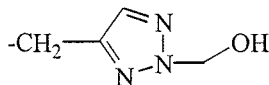
25 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con ciano, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con tetrazolilo por reacción con azida sódica, y NH_4^+Cl^- en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

30 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa



35 por reacción con azidoacetato de etilo en presencia de CuI y una base adecuada tal como por ejemplo diisopropilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa



40 por reacción con azida sódica y formaldehído, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo CuSO_4 y L-ascorbato sódico, un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido acético, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano.

45 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{2-6} , se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{2-6} sustituido con R^9 , por reacción con W-R^9 en el que W es como se ha definido anteriormente, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)paladio, un cocatalizador adecuado tal como CuI , una base adecuada tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dimetilsulfóxido.

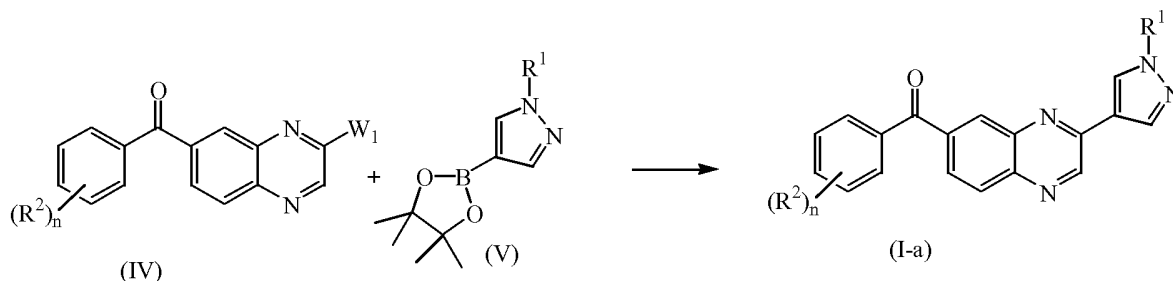
50 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con NR^{10} (bencil) se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} sustituido con NHR^{10} , por reacción con cloroformiato de 1-cloroetilo en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano

55 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 representa halo, por ejemplo bromo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 representa ciano, por reacción con cianuro de cinc, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

60 Si dicho sustituyente R^2 es ciano, se pueden convertir en $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$ por hidrogenación en presencia de NH_3 y níquel.

Un aspecto adicional de la invención es un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento, proceso que comprende:

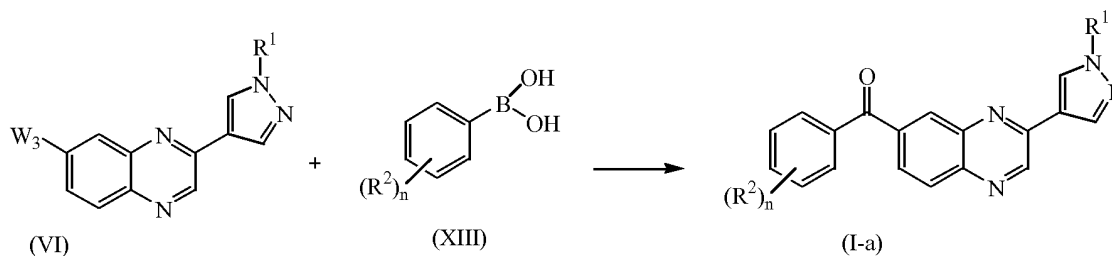
- 5 (I) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (IV) en la que W_1 representa un grupo saliente adecuado, con un compuesto intermedio de fórmula (V) en presencia de un catalizador adecuado, una base adecuada, y un disolvente adecuado o mezcla de disolventes,



- 10 Con R^1 , R^2 y n como se han definido en el presente documento;

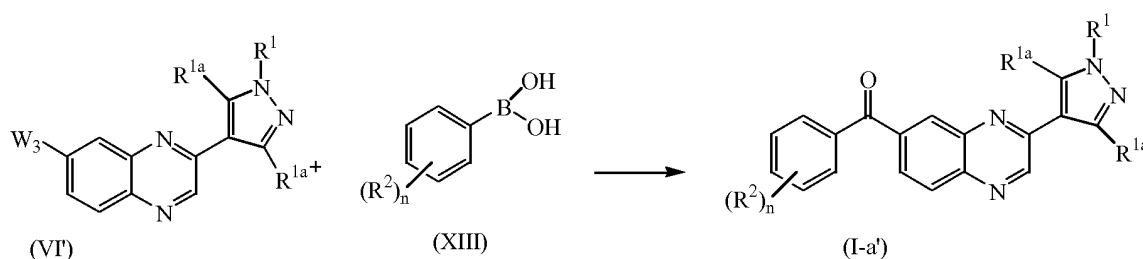
(IIa) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI) en la que W_3 representa un grupo saliente adecuado, con un compuesto intermedio de fórmula (XIII) en presencia de CO, un catalizador adecuado, un ligando adecuado, una base adecuada, y un disolvente adecuado,

15



Con R^1 , R^2 y n como se han definido en el presente documento;

- 20 (IIb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI') en la que W_3 representa un grupo saliente adecuado, con un compuesto intermedio de fórmula (XIII) en presencia de CO, un catalizador adecuado, un ligando adecuado, una base adecuada, y un disolvente adecuado,

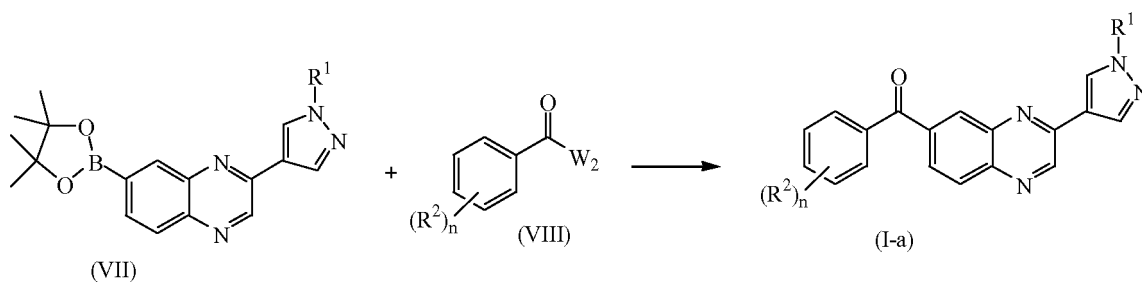


25

Con R^1 , R^2 , R^{1a} y n como se han definido en el presente documento;

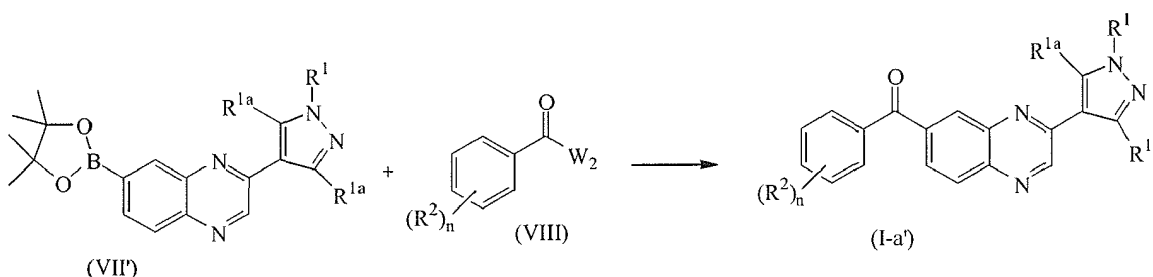
(IIIa) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VII) con un compuesto intermedio de fórmula (VIII) en la que W_2 representa un grupo saliente adecuado, en presencia de un catalizador, una base adecuada, y un disolvente adecuado,

30



Con R^1 , R^2 y n como se han definido en el presente documento;

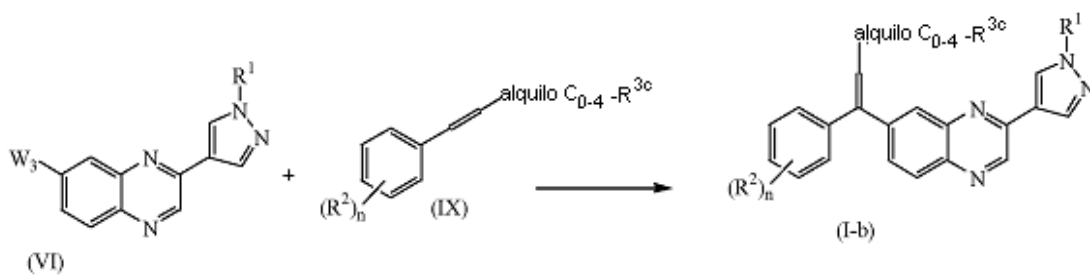
- 5 (IIIb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VII') con un compuesto intermedio de fórmula (VIII) en la que W_2 representa un grupo saliente adecuado, en presencia de un catalizador, una base adecuada, y un disolvente adecuado,



10 Con R^1 , R^2 , R^{1a} y n como se han definido en el presente documento;

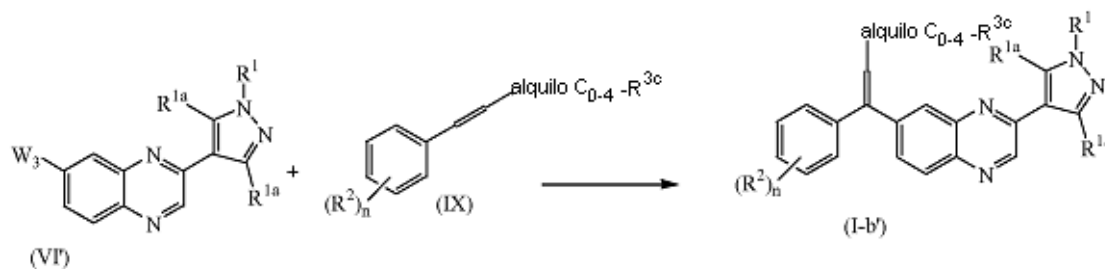
(IVa) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI) con un compuesto intermedio de fórmula (IX) en presencia de un catalizador adecuado, una base adecuada, una base sólida adecuada, y un disolvente adecuado,

15



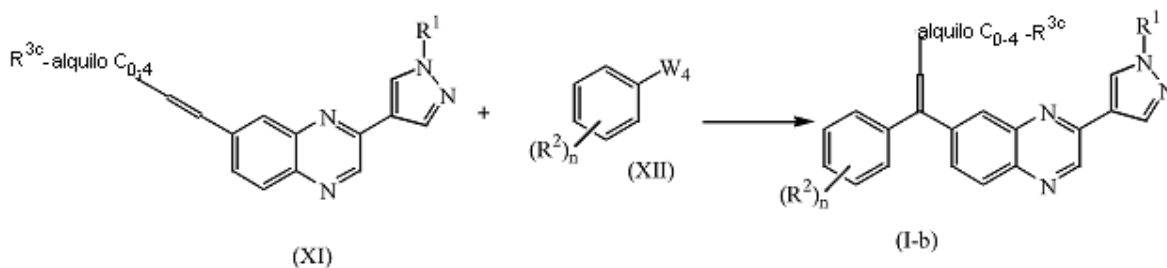
Con R^1 , R^2 , R^{3c} y n como se han definido en el presente documento;

- 20 (IVb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI') con un compuesto intermedio de fórmula (IX) en presencia de un catalizador adecuado, una base adecuada, una base sólida adecuada, y un disolvente adecuado,



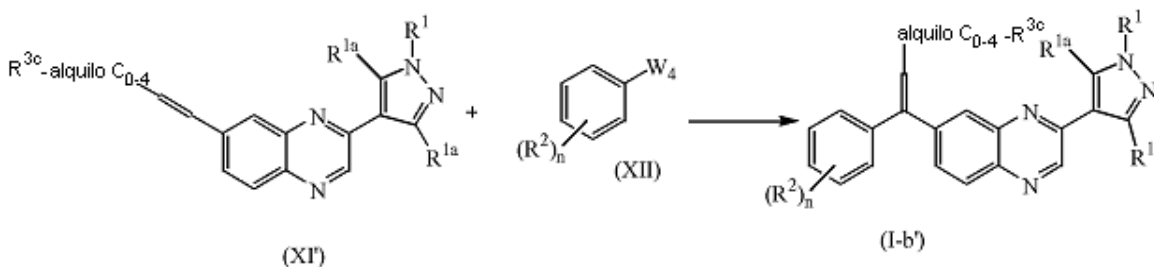
- 25 Con R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{3c} y n como se han definido en el presente documento;

(Va) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XI) con un compuesto intermedio de fórmula (XII) en la que W_4 representa un grupo saliente adecuado, en presencia de un catalizador adecuado, una base adecuada, una base sólida adecuada, y un disolvente adecuado,



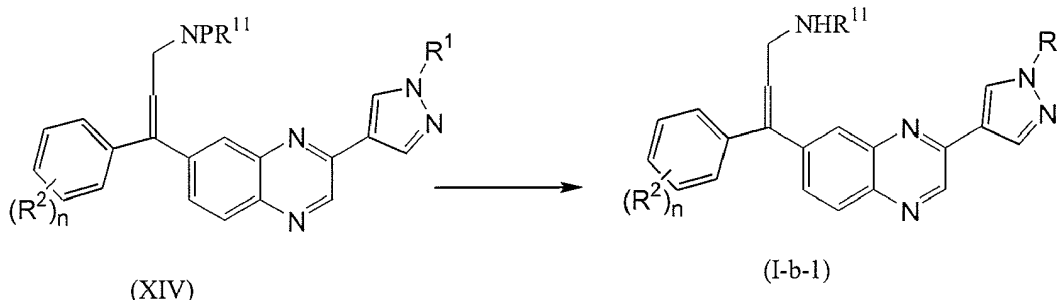
Con R^1 , R^2 , R^{3c} y n como se han definido en el presente documento;

- 5 (Vb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XI') con un compuesto intermedio de fórmula (XII) en la que W_4 representa un grupo saliente adecuado, en presencia de un catalizador adecuado, una base adecuada, una base sólida adecuada, y un disolvente adecuado,



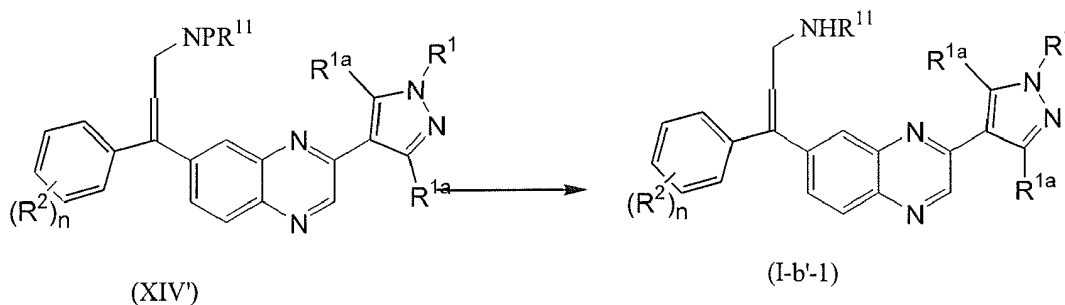
10 Con R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{3c} y n como se han definido en el presente documento;

- 15 (VIa) desproteger un compuesto intermedio de fórmula (XIV) en presencia de un ácido adecuado y un disolvente adecuado,



20 Con R^1 , R^2 , R^{11} y n como se han definido en el presente documento;

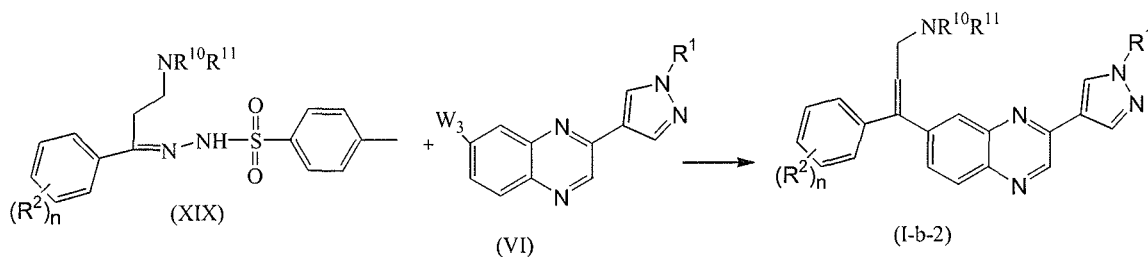
- (VIb) desproteger un compuesto intermedio de fórmula (XIV') en presencia de un ácido adecuado y un disolvente adecuado,



25 Con R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{11} y n como se han definido en el presente documento;

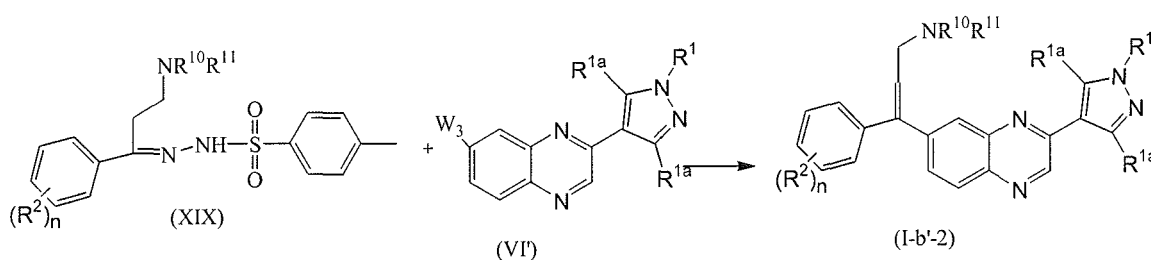
- (VIIa) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XIX) con un compuesto intermedio de fórmula (VI) en

presencia de un catalizador adecuado, un ligando adecuado, una base adecuada, y un disolvente adecuado,



5 Con R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} y n como se han definido en el presente documento;

(VIIb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XIX) con un compuesto intermedio de fórmula (VI) en presencia de un catalizador adecuado, un ligando adecuado, una base adecuada, y un disolvente adecuado,

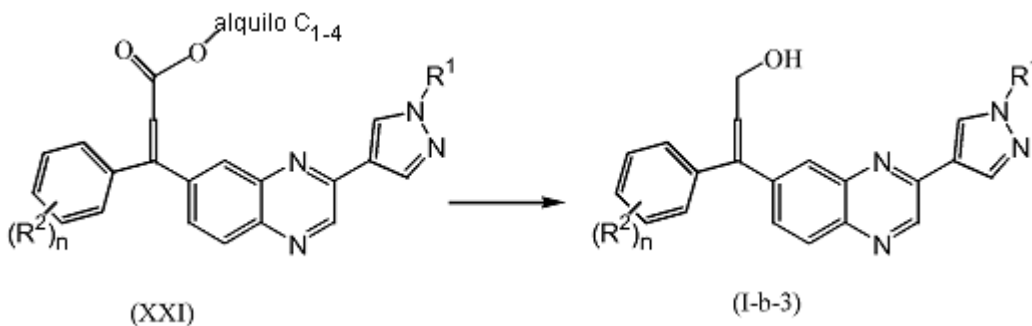


10

Con R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{10} , R^{11} y n como se han definido en el presente documento;

(VIIIa) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXI) con un agente reductor adecuado y un disolvente adecuado,

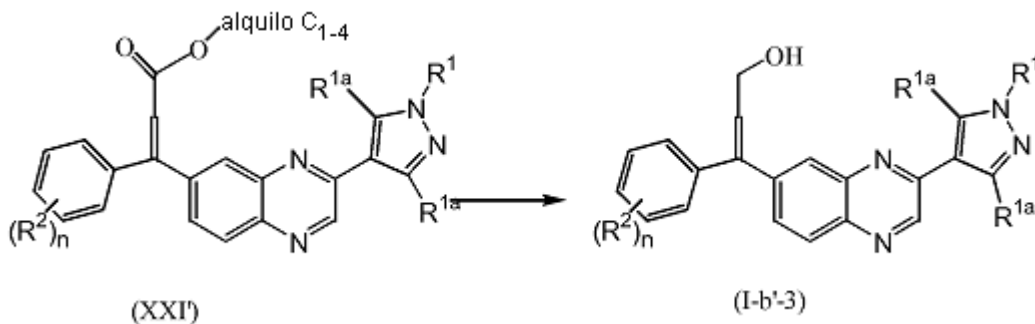
15



Con R^1 , R^2 , y n como se han definido en el presente documento;

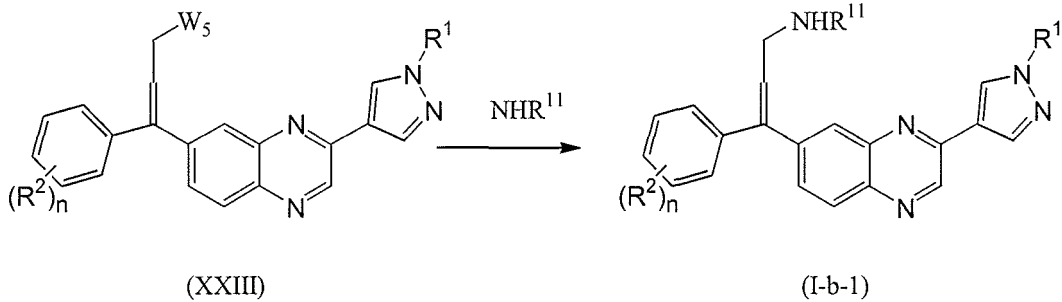
20

(VIIIb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXI') con un agente reductor adecuado y un disolvente adecuado,



25 Con R^1 , R^2 , R^{1a} , y n como se han definido en el presente documento;

(IXa) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXIII) en la que W_5 representa un grupo saliente adecuado, con NHR^{11} en presencia de un disolvente adecuado,

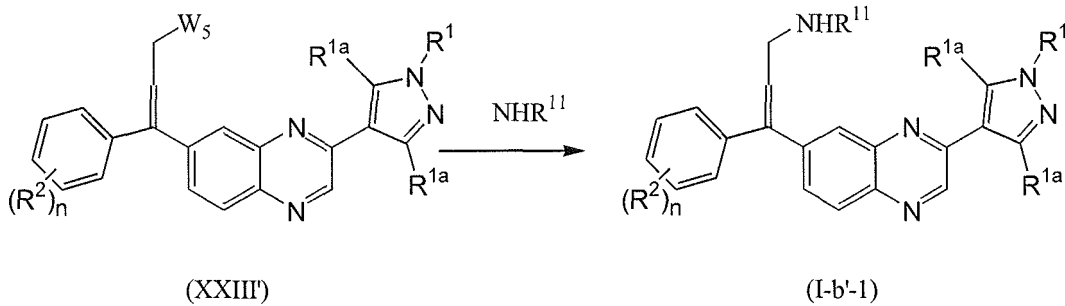


5

Con R^1 , R^2 , R^{11} y n como se han definido en el presente documento;

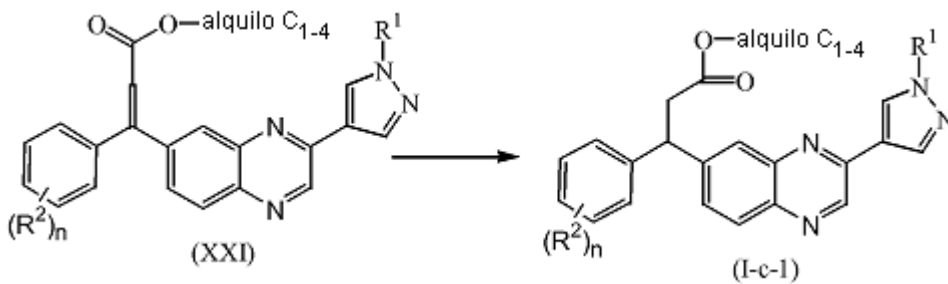
(IXb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXIII') en la que W_5 representa un grupo saliente adecuado, con NHR^{11} en presencia de un disolvente adecuado,

10



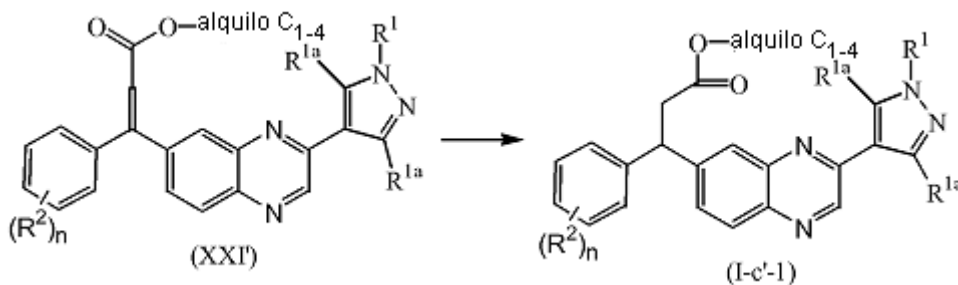
Con R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{11} y n como se han definido en el presente documento;

(Xa) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXI) con magnesio en presencia de un disolvente adecuado,



20 Con R^1 , R^2 y n como se han definido en el presente documento;

(Xb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXI') con magnesio en presencia de un disolvente adecuado,

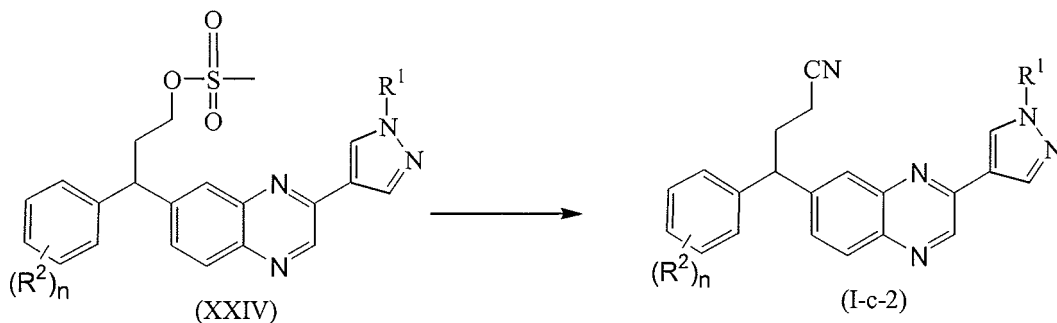


25

Con R^1 , R^2 , R^{1a} y n como se han definido en el presente documento;

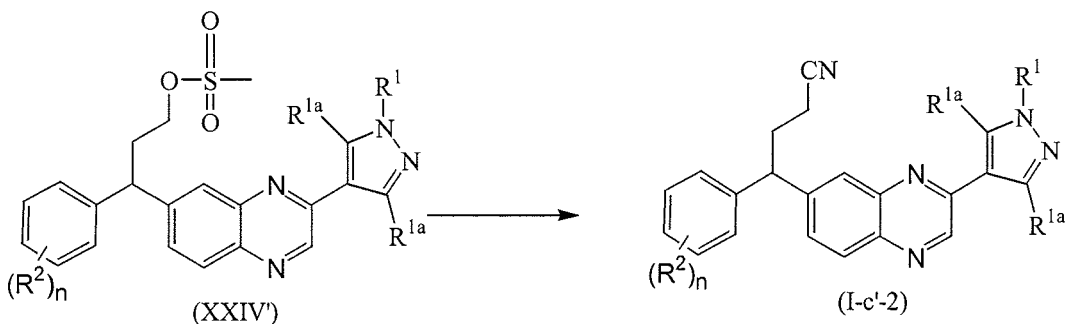
(XIa) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXIV) con cianuro potásico en presencia de un disolvente adecuado,

5



Con R^1 , R^2 y n como se han definido en el presente documento;

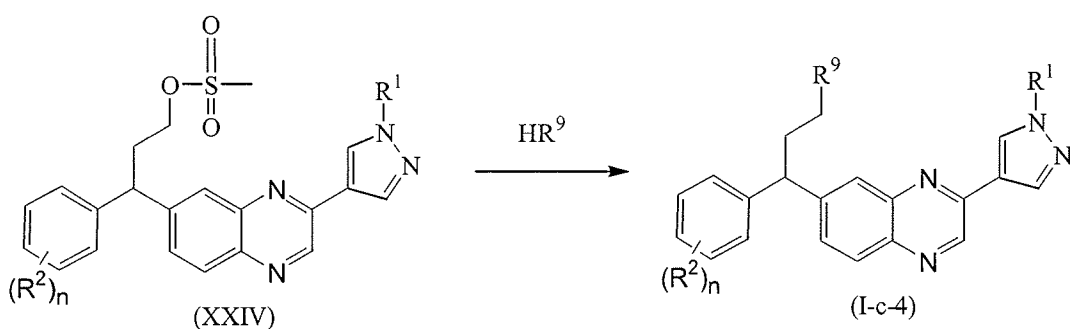
10 (XIb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXIV') con cianuro potásico en presencia de un disolvente adecuado,



15 Con R^1 , R^2 , R^{1a} y n como se han definido en el presente documento;

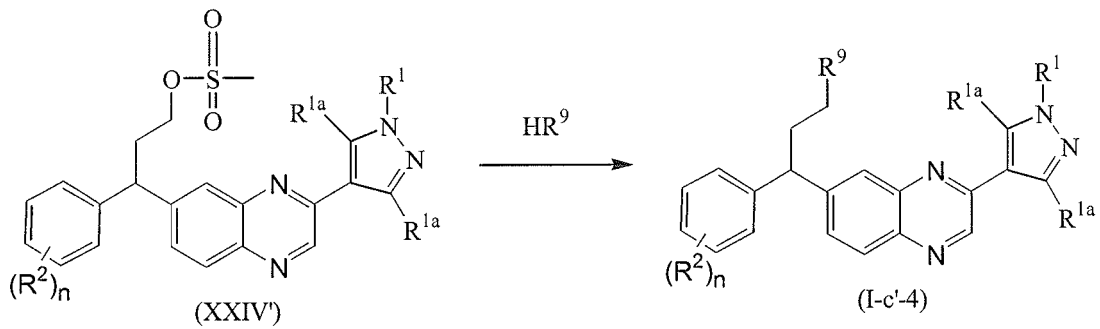
(XIIa) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXIV) con HR^9 en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado,

20



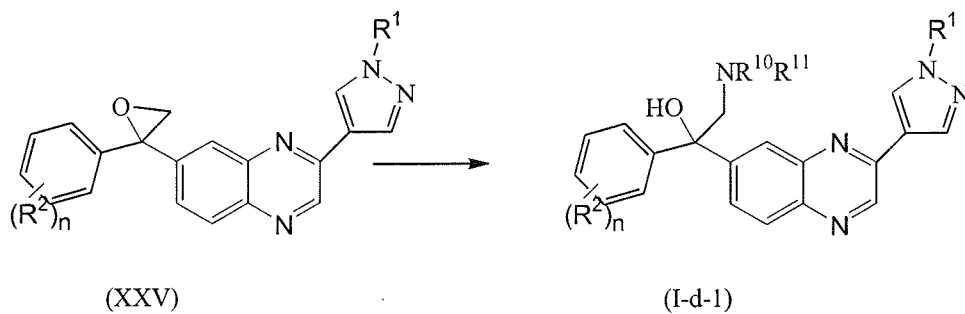
Con R^1 , R^2 , R^9 y n como se han definido en el presente documento;

25 (XIIb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXIV') con HR^9 en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado,



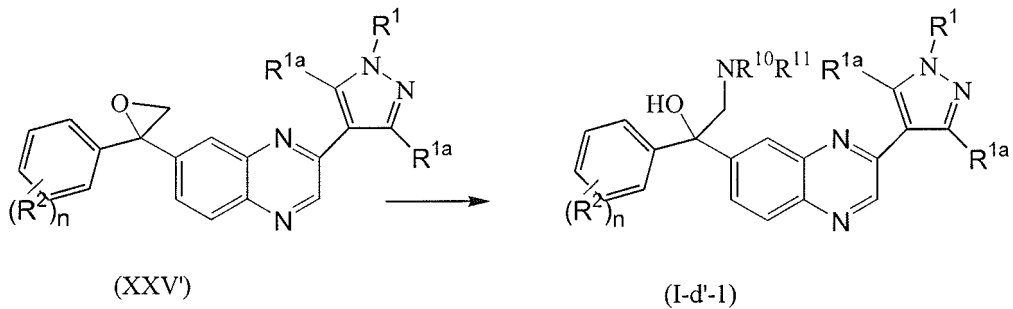
Con R^1 , R^2 , R^{1a} , R^9 y n como se han definido en el presente documento;

- 5 (XIIIa) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXV) con $\text{NHR}^{10}\text{R}^{11}$ en presencia de un disolvente adecuado,

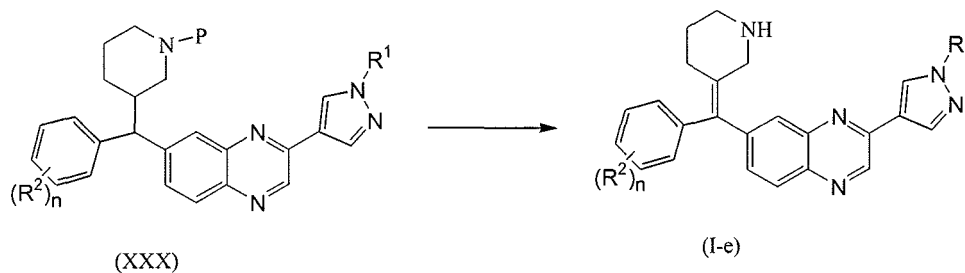


- 10 Con R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} y n como se han definido en el presente documento;

(XIIIb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXV') con $\text{NHR}^{10}\text{R}^{11}$ en presencia de un disolvente adecuado,

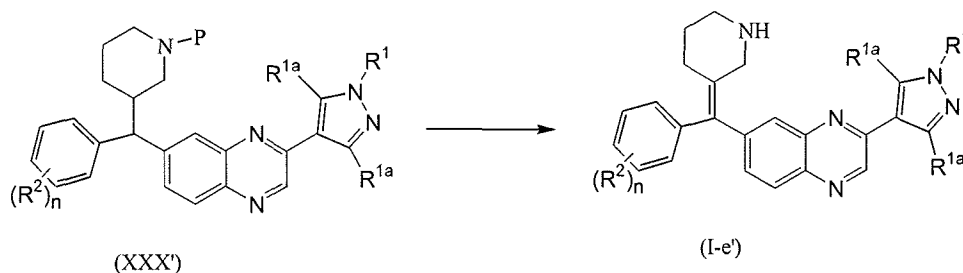


- 15 Con R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{10} , R^{11} y n como se han definido en el presente documento;
 (XIVa) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXX) en la que P representa un grupo protector adecuado, con un ácido adecuado en presencia de un disolvente adecuado



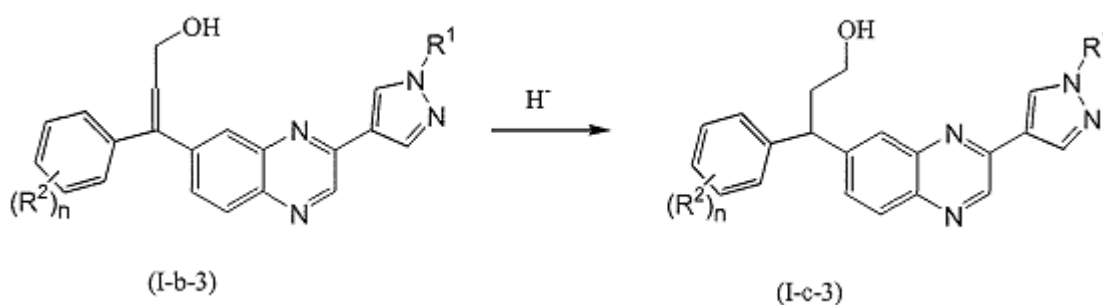
Con R^1 , R^2 y n como se han definido en el presente documento;

- 25 (XIVb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXX') en la que P representa un grupo protector adecuado, con un ácido adecuado en presencia de un disolvente adecuado



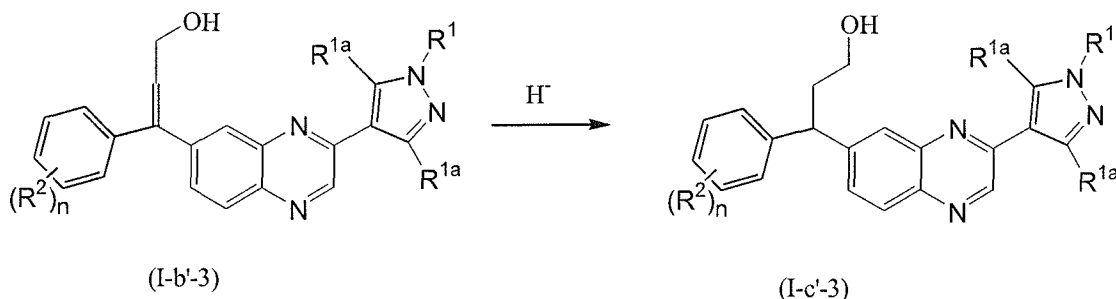
Con R¹, R², R^{1a} y n como se han definido en el presente documento;

5 (XVa) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I-b-3) con un agente reductor H⁻ en presencia de un disolvente adecuado,



10 Con R¹, R², y n como se han definido en el presente documento;

(XVb) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I-b'-3) con un agente reductor H⁻ en presencia de un disolvente adecuado,



15 Con R¹, R², R^{1a} y n como se han definido en el presente documento;

20 (XVI) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I).

25 En una realización más la invención proporciona un nuevo compuesto intermedio. En una realización, la invención proporciona un nuevo compuesto intermedio de fórmula (II)-(XXV). En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-a, I'-a, I''-a, I'''-a, I-b, I'-b, I''-b, I'''-b, I-b', I'-b', I''-b', I'''-b', I-c, I'-c, I''-c, I'''-c, I-d, I'-d, I''-d, I'''-d, I⁰, I-b-1, I-b-2, I-b-3, I-c-1, I-c-2, I-c-3, I-c-4, I-d-1, I-e, I-a', I-b', I-b'-1, I-b'-2, I-b'-3, I-c'-1, I-c'-2, I-c'-4, I-d'-1, I-e', I-c'-3.

30 Sales, Solvatos o Derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables

En esta sección, al igual que en todas las demás secciones de la presente solicitud, a menos que el contexto del índice de otro modo, las referencias para la fórmula (I) incluyen referencias a todos los demás subgrupos, preferencias, realizaciones y ejemplos de los mismos como se define en el presente documento.

35 A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto en particular también incluye formas iónicas, sales, solvatos, isómeros (incluyendo isómeros estereoquímicos), tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos y formas protegidas de los mismos, por ejemplo, como se analiza a continuación; preferentemente, las formas iónicas, o sales o tautómeros o solvatos o N-óxidos o solvatos de los mismos; y más preferentemente, las formas iónicas, o sales o tautómeros o solvatos o formas protegidas de los mismos, incluso

más preferentemente las sales o tautómeros o solvatos de los mismos. Muchos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en forma de sales, por ejemplo sales de adición de ácido o, en ciertos casos sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales de carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas estas sales están dentro del alcance de la presente invención, y las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen las formas de sal de los compuestos. Se observará que las referencias a "derivados" incluyen referencias a formas iónicas, sales, solvatos, isómeros, tautómeros, *N*-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos y formas protegidas de los mismos.

De acuerdo con un aspecto de la invención se proporciona un compuesto como se define en el presente documento o una sal, isómero estereoquímico, tautómero, *N*-óxido o solvato del mismo. De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto como se define en el presente documento o una sal, tautómero, *N*-óxido o solvato del mismo. De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto como se define en el presente documento o una sal o solvato del mismo. Las referencias a los compuestos de fórmula (I) y subgrupos de los mismos como se define en el presente documento incluyen dentro de su alcance las sales o solvatos o tautómeros o *N*-óxidos de los compuestos.

Las formas de sal de los compuestos de la invención son por lo general sales farmacéuticamente aceptables, y ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se analizan en Berge *et al.* (1977) "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también se pueden preparar como formas intermedias que después se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables. Tales formas de sal no farmacéuticamente aceptables, que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.

Las sales de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales tales como los métodos que se describen en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 páginas, agosto de 2002. Por lo general, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con la base vuela cinco adecuados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; por lo general, se usan medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Los compuestos de la invención pueden existir como mono o disales dependiendo del pKa del ácido a partir del que se forma la sal.

Las sales de adición de ácido se pueden formar con una gran diversidad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Algunos ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales formadas con un ácido seleccionado entre el grupo que consiste en ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-aspártico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) alcanfórico, alcanforsulfónico, (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, cáprico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico), α -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isetiónico, láctico (por ejemplo, (+)-L-láctico, (\pm)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, (\pm)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftalenosulfónico (por ejemplo naftaleno-2-sulfónico), naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, pirúvico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocianico, toluenosulfónico (por ejemplo, p-toluenosulfónico), undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

Un grupo en particular de sales consiste en sales formadas a partir de ácidos acético, clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, metanosulfónico (mesilato), etanosulfónico, naftalenosulfónico, valérico, acético, propanoico, butanoico, malónico, glucurónico y lactobiónico. Otro grupo de sales de adición de ácido incluye sales formadas a partir de ácidos acético, adípico, ascórbico, aspártico, cítrico, DL-Láctico, fumárico, glucónico, glucurónico, hipúrico, clorhídrico, glutámico, DL-málico, metanosulfónico, sebácico, esteárico, succínico y tartárico.

Si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO⁻), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Algunos ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como Na⁺ y K⁺, cationes de metales alcalinotérreos tales como Ca²⁺ y Mg²⁺, y otros cationes tales como Al³⁺.

Algunos ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ión amonio (es decir, NH₄⁺) de iones de amonio sustituido (por ejemplo, NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺).

algunos ejemplos de algunos iones de amonio sustituido adecuados son los que se derivan de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario habitual es N(CH₃)₄⁺.

Cuando los compuestos de la fórmula (I) contienen un grupo funcional amino, éstos pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo por reacción con un agente de alquilación de acuerdo con métodos bien conocidos por la

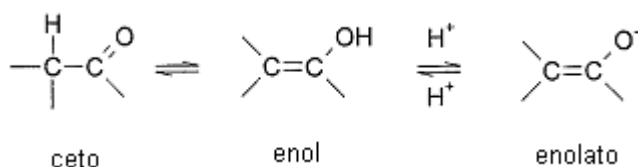
persona experta en la materia. Tales compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo funcional amino también pueden formar *N*-óxidos. En el presente documento una referencia a un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo funcional amino también incluye el *N*-óxido. Cuando un compuesto contiene varios grupos funcionales amino, uno o más de un átomo de nitrógeno se puede oxidar para formar un *N*-óxido. Algunos ejemplos de *N*-óxidos en particular son los *N*-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Se pueden formar *N*-óxidos por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), véase por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª Edición, Wiley Interscience, páginas. Más en particular, se pueden preparar *N*-óxidos con el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* (1977), 7, 509-514) en el que el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido *m*-cloroperoxisbenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte tal como diclorometano.

Los compuestos de la invención pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos habituales. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a la asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica diversos grados de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato se podrá aislar, por ejemplo cuando se incorpora una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende incluir solvatos tanto en fase de solución como que se pueden aislar. Algunos ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina y similares. Los compuestos de la invención pueden ejercer sus efectos biológicos a la vez que se encuentran en disolución.

Los solvatos se conocen bien en la química farmacéutica. Pueden ser importantes en procesos para la preparación de una sustancia (por ejemplo, con respecto a su purificación, el almacenamiento de la sustancia (por ejemplo, su estabilidad) y la facilidad de manipulación de la sustancia y a menudo se forman como parte de las etapas de aislamiento o purificación de una síntesis química. Una persona experta en la materia puede determinar por medio de técnicas convencionales y usadas desde hace tiempo si se ha formado un hidrato u otro solvato con las condiciones de aislamiento o las condiciones de purificación usadas para preparar un compuesto dado. Algunos ejemplos de tales técnicas incluyen análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), cristalografía de rayos X (por ejemplo, cristalografía de rayos X de un solo cristal o difracción de rayos X con el método de polvo) y RMN en Estado Sólido (SS-RMN, también conocida como RMN de Giro con Ángulo Mágico o MAS-RMN). Tales técnicas son parte del conjunto de herramientas analíticas convencionales del químico experto al igual que RMN, IR, HPLC y EM. Como alternativa la persona experta puede formar deliberadamente un solvato usando condiciones de cristalización que incluyen una cantidad del disolvente necesaria para el solvato en particular. A partir de ese momento, los métodos convencionales que se han descrito anteriormente se pueden usar para establecer si se han formado solvatos. En la fórmula (I) también se incluye cualquier complejo (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas polimorfas (cristalinas) o formas amorfas y como tal se pretenden incluir en el alcance de la invención.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en un número de diferentes formas isoméricas geométricas, y formas tautoméricas y las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen todas estas formas. Para evitar la duda, cuando puede existir un compuesto en una diversidad de formas isoméricas geométricas o tautoméricas y solamente se describe o se muestra una de ellas específicamente, todas las demás sin embargo estarán incluidas en la fórmula (I). Otros ejemplos de formas tautoméricas incluyen, por ejemplo, formas ceto, enol, y enolato, tal como, por ejemplo, en los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/enodiaminas, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol y nitro/aci-nitro.



Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen uno o más centros quirales, y pueden existir en forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen todas las formas isoméricas ópticas de los mismos (por ejemplo, enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), como isómeros ópticos individuales, o mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) de dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto lo requiera de otro modo. Los isómeros ópticos se pueden caracterizar e identificar por su actividad óptica (es decir como isómeros + si -, o isómeros *d* y *l*) o se pueden caracterizar en términos de su estereoquímica absoluta usando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, véase *Advanced Organic Chemistry* de Jerry March, 4ª Edición, John Wiley & Sons, New York, 1992, páginas 109-114, y véase también Cahn, Ingold & Prelog (1966) *Angew. Chem. Int.*

Ed. Engl., 5, 385-415. los isómeros ópticos se pueden separar mediante una serie de técnicas que incluyen cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral) y una persona experta en la materia conocerían tales técnicas. Como una alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos se pueden separar mediante la formación de sales diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como ácido (+)-tartárico, ácido (-)-piroglutámico, ácido (-)-di-toluoil-L-tartárico, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-málico, y ácido (-)-alcanforsulfónico, separando los diastereoisómeros mediante cristalización preferente, y a continuación disociando las sales para dar el enantiómero individual de la base libre.

Cuando los compuestos de fórmula (I) existen como dos o más formas más isoméricas ópticas, un enantiómero en un par de enantiómeros presenta ventajas sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Por lo tanto, en ciertas circunstancias, puede ser deseable usar como un agente terapéutico solamente uno de un par de enantiómeros, o solamente uno de una pluralidad de diastereoisómeros. Por consiguiente, la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de fórmula (I) que tiene uno o más centros quirales, en la que al menos un 55 % (por ejemplo, al menos un 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o un 95 %) del compuesto de fórmula (I) está presente como un solo isómero óptico (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero). En una realización en general, un 99 % o más (por ejemplo, básicamente toda) de la cantidad total del compuesto de fórmula (I) puede estar presente como un solo isómero óptico (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero).

Los compuestos de la invención incluyen compuestos con uno o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento en particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia a hidrógeno incluye dentro de su alcance ^1H , ^2H (D), y ^3H (T). De forma análoga, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O . los isótopos pueden ser radioactivos o no radioactivos. En una realización de la invención, los compuestos no contienen isótopos radiactivos. Tales compuestos son preferentes para uso terapéutico. En otra realización, sin embargo, el compuesto puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen tales radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

Los ésteres tales como ésteres del ácido carboxílico y ésteres de aciloxi de los compuestos de fórmula (I) que portan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo también están incluidos en la fórmula (I). En una realización de la invención, la fórmula (I) incluye dentro de su alcance ésteres de compuestos de la fórmula (I) que portan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. En otra realización de la invención, la fórmula (I) no incluye dentro de su alcance ésteres de compuestos de fórmula (I) que portan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. Algunos ejemplos de ésteres son compuestos que contienen el grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, en el que R es un sustituyente de éster, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo heterociclilo, o un grupo arilo C_{5-20} , preferentemente un grupo alquilo C_{1-6} . Algunos ejemplos en particular de grupos éster incluyen, pero no se limitan a, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, y $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$. Algunos ejemplos de grupos aciloxi (éster inverso) se representan con $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, en el que R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferentemente un grupo alquilo C_{1-7} . Algunos ejemplos en particular de grupos aciloxi incluyen, pero no se limitan a, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (acetoxi), $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$, y $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster fisiológicamente aceptable y metabólicamente lábil). Por "profármacos" se hace referencia, por ejemplo, a cualquier compuesto que se convierte *in vivo* en un compuesto biológicamente activo de fórmula (I). Durante el metabolismo, el grupo éster ($-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$) se escinde para producir el fármaco activo. Tales ésteres se pueden formar por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos ácido carboxílico ($-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$) en el compuesto precursor, con, cuando sea apropiado, una protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto precursor, seguido de desprotección si fuera necesario.

Algunos ejemplos de tales ésteres metabólicamente lábiles incluyen los de fórmula $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ en la que R es: alquilo C_{1-6} (por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu); aminoalquilo C_{1-6} [por ejemplo, aminoetilo; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo]; y aciloxi-alquilo C_{1-7} [por ejemplo, aciloximetilo; aciloxietilo; pivaloiloximetilo; acetoximetilo; 1-acetoxietilo; 1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo; 1-(benzoiloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo; 1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo; 1-ciclohexil-carboniloxietilo; ciclohexiloxi-carboniloximetilo; 1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo; (4-tetrahidropiraniloxi)carboniloximetilo; 1-(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloxietilo; (4-tetrahidropiranil)carboniloximetilo; y 1-(4-tetrahidropiranil)carboniloxietilo]. Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, después de reacción química adicional, proporciona compuesto activo (por ejemplo, como en terapia farmacológica de enzima dirigida por antígenos (ADEPT), terapia farmacológica de enzima dirigida por genes (GDEPT) y terapia farmacológica de enzima dirigida por ligandos (LIDEPT) etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glicósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

Proteínas Tirosina Quinasas (PTK)

Los compuestos de la invención y se describen en el presente documento inhiben o modulan la actividad de ciertas tirosina quinasas, y por lo tanto los compuestos serán útiles en el tratamiento o profilaxis, en particular el tratamiento,

de patologías o afecciones mediadas por esas tirosina quinasa, en particular FGFR.

FGFR

5 La familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) de receptores de proteína tirosina quinasa (PTK) regula una matriz diversa de funciones fisiológicas que incluyen mitogénesis, curación de heridas, diferenciación celular y angiogénesis, y desarrollo. El crecimiento celular tanto normal como maligno así como la proliferación se ven influidos por cambios en la concentración local de los FGF, moléculas de señalización extracelular que actúan como factores autocrinos así como paracrinos. La señalización del FGF autocrino puede ser importante en particular en la
10 progresión de cánceres dependientes de hormonas esteroides a un estado independiente de hormonas. Los FGF y sus receptores expresan a niveles mayores en varios tejidos y líneas celulares y se cree que la sobreexpresión contribuye al fenotipo maligno. Además, una serie de oncogenes son homólogos de genes que codifican receptores del factor de crecimiento, y existe un potencial para la activación anómala de la señalización dependiente de FGF en cáncer pancreático humano (Knights *et al.*, Pharmacology and Therapeutics 2010 125: 1 (105-117); Korc M. *et al*
15 Current Cancer Drug Targets 2009 9: 5 (639-651)).

Los dos miembros prototípicos son el factor de crecimiento de fibroblastos ácido (aFGF o FGF1) y el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF o FGF2), y hasta la fecha, se han identificado al menos veinte miembros distintos de la familia de FGF. La respuesta celular a los FGF se transmite a través de cuatro tipos de receptores del factor de crecimiento de fibroblastos de proteína tirosina quinasa transmembrana de alta afinidad (FGFR) numerados de 1 a 4 (FGFR1 a FGFR4).

La alteración de la vía de FGFR1 afectaría a la proliferación de células tumorales dado que esta quinasa está activada en muchos tipos de tumores además de proliferación de células endoteliales. La sobreexpresión y la activación de FGFR1 en la vasculatura asociada con tumores ha sugerido un papel para estas moléculas en la
25 angiogénesis tumoral.

Un estudio reciente ha mostrado una unión entre la expresión de FGFR1 y la tumorigenicidad en Carcinomas Lobulares Clásicos (CLC). Los CLC representan un 10-15 % de todos los cánceres de mama y, en general, carecen de la expresión de p53 y Her2 a la vez que mantienen la expresión del receptor de estrógenos. Se demostró una
30 amplificación del gen 8p12-p11.2 en ~50 % de casos de CLC y se mostró que esto estaba relacionado con un aumento de la expresión de FGFR1. Los estudios preliminares con ARNs dirigidos frente a FGFR1, o un inhibidor de molécula pequeña del receptor, mostraron que las líneas celulares que albergan esta amplificación son sensibles en particular a la inhibición de esta vía de señalización. El rhabdomyosarcoma (RMS) es el sarcoma de tejido blando pediátrico más común que probablemente resulta de una proliferación y diferenciación anómala durante la
35 miogénesis esquelética. El FGFR1 se sobreexpresa en tumores primarios de rhabdomyosarcoma y está asociado con la hipometilación de una isla de CpG en la posición 5' y la expresión anómala de los genes AKT1, NOG, y BMP4. FGFR1 también se ha relacionado con el cáncer de pulmón escamoso, cáncer colorrectal, glioblastoma, astrocitomas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer uterino.

El receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos tiene una afinidad elevada hacia los factores de crecimiento de fibroblastos ácido y/o básico, así como hacia los ligandos del factor de crecimiento de queratinocitos. El receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos también propaga los potentes efectos osteogénicos de los FGF durante el crecimiento y la diferenciación de osteoblastos. Se mostró que las mutaciones en el receptor 2 del factor de
45 crecimiento de fibroblastos, que conducen a alteraciones funcionales complejas, inducen osificación anómala de suturas craneales (craneosinostosis), lo que implica un papel principal de la señalización de FGFR en la formación de hueso intramembranoso. Por ejemplo, en el síndrome de Apert (AP), caracterizado por la osificación prematura de la sutura craneal, la mayoría de los casos están asociados con mutaciones puntuales que generan ganancia de función en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos. Además, la identificación sistemática de mutaciones en pacientes con craneosinostosis sindrómica indica que un número de mutaciones de *FGFR2*
50 recurrentes representa varias formas de síndrome de Pfeiffer. Las mutaciones que *FGFR2* en particular incluyen W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641 R en *FGFR2*.

Varias anomalías graves en el desarrollo del esqueleto humano, incluyendo los síndromes de Apert, Crouzon, Jackson-Weiss, Beare-Stevenson cutis gyrate, y de Pfeiffer están asociadas con la aparición de mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos. La mayoría de los casos, si no todos, del Síndrome de Pfeiffer (PS) también están provocados por mutación *de novo* del gen del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos, y recientemente se mostró que las mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos rompen una de las reglas fundamentales que gobiernan la especificidad del ligando. Es decir, dos formas mutantes
60 de corte y empalme de receptores del factor de crecimiento de fibroblastos, *FGFR2c* y *FGFR2b*, han adquirido la capacidad de unirse y de ser activadas obligándolos de FGF atípicos. Esta pérdida de especificidad del ligando conduce a una señalización anómala y sugiere los fenotipos graves de estos síndromes de enfermedad resultan de la activación ectópica dependiente de ligandos del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos.

65 Las anomalías genéticas de la tirosina quinasa receptora de *FGFR3* tales como translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales dan como resultado receptores de *FGFR3* expresados o desregulados de forma ectópica,

constitutivamente activos. Tales anomalías se relacionan con un subconjunto de mielomas múltiples y con carcinoma de vejiga, hepatocelular, carcinomas de células escamosas oral y de cuello uterino. Por consiguiente, los inhibidores de FGFR3 serían útiles en el tratamiento de mieloma múltiple, carcinomas de vejiga y de cuello de útero. El FGFR3 también está sobre expresado en el cáncer de vejiga, en particular en el cáncer de vejiga invasivo. El FGFR3 se activa frecuentemente por mutación en el carcinoma urotelial (UC). El aumento de la expresión estaba asociado con mutación (un 85 % de tumores mutantes presentaban una expresión de alto nivel) pero también un 42 % de los tumores sin mutación detectable presentaban sobreexpresión, incluyendo muchos tumores invasivos de músculo. El FGFR3 también se relaciona con el cáncer de endometrio y de tiroides.

La sobreexpresión de FGFR4 se relacionado con un mal pronóstico en carcinomas tanto de próstata como de tiroides. Además un polimorfismo de la línea germinal (Gly388Arg) está asociado con el aumento de la incidencia de cánceres de pulmón, mama, colon, hígado (HCC) y próstata. Además, también se ha encontrado que una forma truncada de FGFR4 (incluyendo el dominio de quinasa) está presente en un 40 % de tumores de pituitaria pero no está presente en el tejido normal. La sobreexpresión de FGFR4 se ha observado en tumores de hígado, colon y pulmón. FGFR4 se ha visto implicado en el cáncer colorrectal y de hígado en los que la expresión de su ligando FGF19 frecuentemente es elevada. FGFR4 también se relaciona con astrocitomas, rabdomiosarcoma.

Las afecciones fibróticas son un problema médico importante que resulta de la disposición anómala o excesiva de tejido fibroso. Esto se produce en muchas enfermedades, incluyendo cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como el proceso natural de curación de heridas. Los mecanismos de la fibrosis patológica no se entienden completamente pero se cree que son el resultado de las acciones de diversas citoquinas (incluyendo factor de necrosis tumoral (TNF), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor beta de crecimiento transformante. (TGFβ) implicado en la proliferación de fibroblastos y la deposición de proteínas de la matriz extracelular (incluyendo colágeno y fibronectina). Esto da como resultado la alteración de la estructura y la función tisular y patología posterior.

Una serie de estudios preclínicos ha demostrado la regulación positiva de factores de crecimiento de fibroblastos en modelos preclínicos de fibrosis pulmonar. Se ha informado que TGFβ1 y PDGF están implicados en el proceso fibrogénico y además el trabajo adicional publicado sugiere la elevación de los FGF y el posterior aumento de la proliferación de fibroblastos, puede ser una respuesta al TGFβ1. El beneficio terapéutico potencial de la dirección del mecanismo fibrótico en condiciones tales como fibrosis pulmonar idiopática (IPF) se sugiere por el efecto clínico informado del agente antifibrótico pirfenidona. La fibrosis pulmonar idiopática (también denominada alveolitis fibrosante criptogénica) es una afección progresiva que implica cicatrización del pulmón. Gradualmente, los sacos de aire de los pulmones se empiezan a reemplazar con tejido fibrótico, que se hace más espeso, causando una pérdida irreversible de la capacidad del tejido para transferir oxígeno al torrente sanguíneo. Los síntomas de la afección incluyen dificultad para respirar, tos seca crónica, fatiga, dolor de pecho y pérdida de apetito dando como resultado una pérdida de peso rápida. La afección es extremadamente grave con una mortalidad de aproximadamente un 50 % después de 5 años.

Como tal, los compuestos que inhiben FGFR serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o para inducir la apoptosis en tumores, en particular mediante la inhibición de la angiogénesis. Por lo tanto se prevé que los compuestos demostrarán ser útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos proliferativos tales como cánceres. En particular los tumores con mutantes de activación de tirosina quinasa receptoras o regulación positiva de tirosina quinasa receptoras puede ser en particular sensible a los inhibidores. Los pacientes con mutantes de activación de cualquiera de las isoformas de las RTK específicas analizadas en el presente documento también pueden encontrar tratamiento con inhibidores de RTK beneficiosos en particular.

Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR)

A menudo, las enfermedades proliferativas crónicas van acompañadas de angiogénesis profunda, que puede contribuir a o mantener un estado inflamatorio y/o proliferativa, o que conduce a la destrucción del tejido a través de la proliferación invasiva de vasos sanguíneos.

Por lo general, la angiogénesis se usa para describir el desarrollo o el reemplazo de nuevos vasos sanguíneos, o neovascularización. Es un proceso fisiológico necesario y normal mediante el que se establece la vasculatura en el embrión. En general, la angiogénesis no se produce en la mayoría de los tejidos normales de adulto, siendo excepciones los sitios de ovulación, menstruación y curación de heridas. Sin embargo, muchas enfermedades se caracterizan por angiogénesis persistente y desregulada. Por ejemplo, en la artritis, los nuevos vasos sanguíneos capilares invaden la articulación y destruyen el cartílago. En la diabetes (y en muchas enfermedades oculares diferentes), los nuevos vasos invaden la mácula o la retina u otras estructuras oculares, y pueden causar ceguera. El proceso de la aterosclerosis se ha relacionado con la angiogénesis. Se ha encontrado que el crecimiento tumoral y la metástasis son dependientes de la angiogénesis.

El reconocimiento de la implicación de la angiogénesis en enfermedades importantes he visto acompañado por la investigación para identificar y desarrollar inhibidores de la angiogénesis. Estos inhibidores por lo general se

5 clasifican como respuesta a dianas discretas en la cascada de la angiogénesis, tal como activación de las células endoteliales por una señal angiogénica; síntesis y liberación de enzimas degradantes; migración de células endoteliales; proliferación de células endoteliales; y formación de túbulos capilares. Por lo tanto, la angiogénesis se producen muchos estadios y se han comenzado intentos para descubrir y desarrollar compuestos que funcionen para bloquear la angiogénesis en estos diversos estadios.

Existen publicaciones que enseñan que los inhibidores del angiogénesis, que funcionan con diversos mecanismos, son beneficiosos en enfermedades tales como cáncer y metástasis, enfermedades oculares, artritis y hemangioma.

10 El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un polipéptido, es mitógeno para células endoteliales *in vitro* y estimula las respuestas angiogénicas *in vivo*. VEGF también se ha relacionado con la angiogénesis inapropiada. Los VEGFR son proteínas tirosina quinasas (PTK). Los PTK catalizan la fosforilación de restos específicos de tirosina en proteínas implicadas en la función celular regulando de este modo el crecimiento celular, supervivencia y diferenciación.

15 Se han identificado tres receptores de PTK para VEGF: VEGFR-1 (Flt-1) ; VEGFR-2 (Flk-1 o KDR) y VEGFR-3 (Flt-4). Estos receptores están implicados en la angiogénesis y participan en la transducción de señales. El VEGFR-2 es de interés en particular, que es un PTK receptor de transmembrana expresado principalmente en células endoteliales. La activación de VEGFR-2 por VEGF es una etapa crítica en la vía de transducción de señales que inicia la angiogénesis tumoral. La expresión de VEGF puede ser constitutiva de células tumorales y también se puede regular de forma positiva como respuesta a determinados estímulos. Uno de tales estímulos es la hipoxia, en la que la expresión de VEGF está regulada de forma positiva en tejidos tanto tumorales como asociados a hospedador. El ligando de VEGF activa VEGFR-2 mediante la unión con su sitio de unión a VEGF extracelular. Esto conduce a dimerización de receptor de los VEGFR y autofosforilación de restos de tirosina en el dominio de quinasa intracelular de VEGFR-2. el dominio de quinasa funciona para transferir un fosfato del ATP a los restos de tirosina, proporcionándoles en otros sitios de unión para la señalización de proteínas corriente abajo de VEGFR-2 lo que conduce por último al inicio de la angiogénesis.

20 La inhibición en el sitio de unión del dominio de quinasa de VEGFR-2 bloquearía la fosforilación de restos de tirosina y serviría para alterar el inicio de la angiogénesis.

25 La angiogénesis es un proceso fisiológico de formación de nuevos vasos sanguíneos mediada por diversas citoquinas denominadas angiogénicos. Aunque su papel patofisiológico potencial en tumores sólidos se ha estudiado de forma extensa durante más de 3 décadas, el aumento de la angiogénesis en leucemia linfocítica crónica (CLL) y otros trastornos hematológicos malignos se ha reconocido más recientemente. Un aumento del nivel de la angiogénesis se ha documentado con diversos métodos experimentales tanto en médula ósea como en nódulos linfáticos de pacientes con CLL. Aunque el papel de la angiogénesis en la patofisiología de esta enfermedad aún sigue sin elucidarse totalmente, los datos experimentales sugieren que varios factores angiogénicos desempeñan un papel en la progresión de la enfermedad. También se mostró que los marcadores biológicos de la angiogénesis eran de importancia de pronóstico en CLL. Esto indica que los inhibidores de VEGFR también pueden ser beneficiosos para pacientes con leucemias tales como CLL.

30 Para que una masa tumoral vaya más allá de un tamaño crítico, debe desarrollar una vasculatura asociada. Se ha propuesto que la dirección de una vasculatura tumoral limitaría la expansión de tumor y podría ser una terapia útil para el cáncer. Las observaciones del crecimiento tumoral han indicado que pequeñas masas tumorales pueden persistir en un tejido sin ninguna vasculatura específica de tumor. La detención del crecimiento de tumores no vascularizados se ha atribuido a los efectos de la hipoxia en el centro del tumor. Más recientemente, se ha identificado una diversidad de factores proangiogénicos y antiangiogénicos y ha llevado al concepto de "intercambio angiogénico", un proceso en el que la alteración de la relación normal de estímulos e inhibidores angiogénicos en una masa tumoral permiten la vascularización autónoma. Parece que el intercambio angiogénico está gobernado por las mismas alteraciones genéticas que conducen a la conversión maligna: la activación de oncogenes y la pérdida de genes supresores del tumor. Varios factores de crecimiento actúan como reguladores positivos de la angiogénesis. Entre ellos, el principal es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), y angiogenina. Las proteínas tales como la trombospondina (Tsp-1), angiostatina, y la función de endostatina como reguladores negativos de la angiogénesis.

35 La inhibición de VEGFR2 pero no de VEGFR1 altera marcadamente el intercambio angiogénico, angiogénesis persistente, y crecimiento inicial del tumor en un modelo de ratón. En los tumores en estadio tardía, apareció resistencia fenotípica a bloqueo VEGFR2, ya que los tumores volvieron a crecer durante el tratamiento después de un período inicial de supresión del crecimiento. Esta resistencia al bloqueo de VEGF implica la reactivación de la angiogénesis tumoral, independiente del VEGF y asociada con inducción mediada por hipoxia de otros factores proangiogénicos, incluyendo miembros de la familia FGF. Estas otras señales proangiogénicas están funcionalmente implicadas en la revascularización y el nuevo crecimiento de tumores en la fase de evasión, dado que el bloqueo de FGF altera la progresión a pesar de la inhibición del VEGF.

40 Existen evidencias para la normalización de los vasos sanguíneos de glioblastoma en pacientes tratados con un

inhibidor de la tirosina quinasa del receptor pan-VEGF, AZD2171, en un estudio en fase 2. La determinación de MRI de la normalización de vasos en combinación con biomarcadores en circulación proporciona un medio eficaz para evaluar la respuesta a los agentes antiangiogénicos.

5 PDGFR

Un tumor maligno es el producto de proliferación celular descontrolada. El crecimiento celular se controla con un equilibrio delicado entre factores de estimulación del crecimiento y factores de inhibición del crecimiento. En el tejido normal, la producción y la actividad de estos factores da como resultado crecimiento de células diferenciadas de una manera controlada y regulada que mantiene la integridad y el funcionamiento normal del órgano. La célula maligna ha editado este control; el equilibrio natural se ve alterado (a través de una diversidad de mecanismos) y desregulado, se produce crecimiento celular anómalo. Un factor de crecimiento de importancia en el desarrollo de tumores es el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) que comprende la familia de factores de crecimiento de péptidos que señalizan a través de receptores de tirosina quinasa de la superficie celular (PDGFR) y estimulan diversas funciones celulares que incluyen el crecimiento, proliferación, y diferenciación.

Ventajas de un inhibidor selectivo

El desarrollo de inhibidores de FGFR quinasa con un perfil de selectividad diferenciada proporciona una nueva oportunidad para usar estos agentes dirigidos en subgrupos de pacientes cuya enfermedad está dirigida por la desregulación de FGFR. Algunos compuestos que presentan acción inhibitoria reducida en quinasas adicionales, en particular VEGFR2 y PDGFR-beta, ofrecen la oportunidad de tener un efecto secundario diferenciado o perfil de toxicidad y como tal permiten un tratamiento más eficaz de estas indicaciones. Algunos inhibidores de VEGFR2 y PDGFR-beta se asocian con toxicidad estables como hipertensión o edema respectivamente. En el caso de inhibidores de VEGFR2, este efecto hipertensivo a menudo es limitante de la dosis, se puede contra indicar en ciertas poblaciones de pacientes y requiere gestión clínica.

Actividad Biológica y Usos Terapéuticos

Los compuestos de la invención, y subgrupos de los mismos, tienen actividad de inhibición o modulación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) y/o actividad de inhibición o modulación del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), y/o actividad de inhibición o modulación del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), y serán útiles en la prevención o tratamiento de patologías o afecciones que se describen en el presente documento. Además los compuestos de la invención, y subgrupos de los mismos, serán útiles en la prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas con las quinasas. Algunas referencias a la prevención o profilaxis o tratamiento de una patología o afección tal como cáncer incluyen dentro de su alcance el alivio o la reducción de la incidencia de cáncer.

Como se usa en el presente documento, el término "modulación", como se aplica a la actividad de una quinasa, pretende definir un cambio en el nivel de la actividad biológica de la proteína quinasa. Por lo tanto, la modulación incluye cambios fisiológicos que influyen en el aumento o disminución en actividad de la proteína quinasa pertinente. En el último caso, la modulación se puede describir como "inhibición". La modulación puede surgir directa o indirectamente, y se puede mediar con cualquier mecanismo y a cualquier nivel fisiológico, incluyendo por ejemplo al nivel de la expresión genética (incluyendo por ejemplo transcripción, traducción y/o modificación después de la traducción), a nivel de expresión de genes que codifican elementos de regulación que actúan directa o indirectamente en los niveles de la actividad de quinasa. Por lo tanto, la modulación puede implicar expresión o sobre o subexpresión elevada/suprimida de una quinasa, incluyendo amplificación genética (es decir múltiples copias de genes) y/o aumento o disminución de la expresión por un efecto de transcripción, así como hiper (o hipo)actividad y (des)activación de la proteína o proteínas quinasa(s) (incluyendo (des)activación) por mutación o mutaciones. Los términos "modulado", "modulación" y "modular" se van a interpretar en consecuencia.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "mediado", como se usa por ejemplo en conjunto con una quinasa como se describe en el presente documento (y se aplica por ejemplo a diversos procesos fisiológicos, enfermedades, estados, afecciones, terapias, tratamientos o intervenciones) funcione de forma limitante de modo que los diversos procesos, enfermedades, estados, afecciones, terapias, tratamientos e intervenciones a los que se aplica que el término son aquellos en los que la quinasa desempeña un papel biológico. En casos en los que se aplica el término a una enfermedad, estado o afección, el papel biológico desempeñado por una quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la manifestación de los síntomas de la enfermedad, estado o afección (por su etiología o progresión). Por lo tanto, no es necesario que los niveles anómalos de actividad de quinasa (y en niveles anómalos en particular de actividad de quinasa, por ejemplo sobreexpresión de quinasa) estén próximos a la causa de la enfermedad, estado o afección: en su lugar, se contempla que las enfermedades, estados o afecciones mediadas por quinasas incluyan las que tienen etiologías multifactoriales y progresiones complejas en las que la quinasa en cuestión solamente se ve implicada parcialmente. En casos en los que se aplica el término a un tratamiento, profilaxis o intervención, el papel desempeñado por la quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para el funcionamiento del tratamiento, profilaxis o resultado de la intervención. Por lo tanto, una patología o afección mediada por una quinasa incluye el

desarrollo de resistencia a cualquier fármaco o tratamiento para el cáncer en particular.

Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para aliviar o reducir la incidencia de cáncer.

Más en particular, los compuestos de la fórmula (I) y subgrupos del mismo son inhibidores de los FGFR. Por ejemplo, los compuestos de la invención tienen actividad frente a la FGFR1, FGFR2, FGFR3, y/o FGFR4, y en particular los FGFR seleccionados entre FGFR1, FGFR2 y FGFR3; o en particular los compuestos de fórmula (I) y subgrupos de los mismos son inhibidores de FGFR4.

Algunos compuestos preferentes son compuestos que inhiben uno o más FGFR seleccionados entre FGFR1, FGFR2, FGFR3, y FGFR4. Algunos compuestos preferentes de la invención son los que tienen valores de CI_{50} inferiores a 0,1 μM .

Los compuestos de la invención también tienen actividad frente a VEGFR.

Además muchos de los compuestos de la invención presentan selectividad para el FGFR 1, 2, y/o 3, y/o 4 en comparación con VEGFR (en particular VEGFR2) y/o PDGFR y tales compuestos representan una realización preferente de la invención. En particular, los compuestos presentan selectividad sobre VEGFR2. Por ejemplo, muchos compuestos de la invención tienen valores de CI_{50} frente a FGFR 1, 2 y/o 3 y/o 4 que están entre una décima parte y una centésima parte de la CI_{50} frente a VEGFR (en particular VEGFR2) y/o PDGFR B. En particular los compuestos preferentes de la invención tienen una actividad al menos 10 veces mayor frente a, o inhibición de FGFR en particular FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4 que VEGFR2. Más preferentemente los compuestos de la invención tienen una actividad al menos 100 veces mayor frente a, o inhibición de FGFR en particular FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4 que VEGFR2. esto se puede determinar usando los métodos que se describen en el presente documento.

Como consecuencia de su actividad en la modulación o inhibición de FGFR, y/o VEGFR quinasas, los compuestos serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o para inducir la apoptosis de neoplasias, en particular para inhibir la angiogénesis. Por lo tanto se anticipa que los compuestos demostrarán ser útiles en el tratamiento con la prevención trastornos proliferativos tales como cánceres. Además, los compuestos de la invención podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades en las que existe un trastorno de proliferación, apoptosis o diferenciación.

En particular los tumores con votantes de activación de VEGFR o regulación positiva de VEGFR y pacientes con niveles elevados de lactato deshidrogenasa en suero pueden ser en particular sensibles a los compuestos de la invención. Los pacientes con mutantes de activación de cualquiera de las isoformas de las RTK específicas que se analizan en el presente documento también pueden encontrar tratamiento beneficioso con los compuestos de la invención en particular. Por ejemplo, sobreexpresión de VEGFR en células de leucemia aguda en las que el precursor clonal puede expresar VEGFR. También, tumores en particular con votantes de activación por regulación positiva o sobreexpresión de cualquiera de las isoformas de FGFR tales como FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 pueden ser en particular sensibles a los compuestos de la invención y por lo tanto los pacientes como se analiza en el presente documento con tales tumores en particular también pueden encontrar tratamiento beneficioso con los compuestos de la invención en particular. Puede ser preferente que el tratamiento se relacione con o se dirija a una forma mutada de una de las tirosina quinasas receptoras, tal como se analiza en el presente documento. El diagnóstico de tumores de tales mutaciones se podría realizar usando técnicas conocidas por una persona experta en la materia y tal como se describe en el presente documento tal como RTPCR y FISH.

Algunos ejemplos de cánceres que se pueden tratar (o inhibir) incluyen, pero no se limitan a, un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de la vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma colon y adenoma de colon), carcinomas de riñón, urotelial, útero, epidermis, hígado, pulmón (por ejemplo adenocarcinoma, cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón escamoso), esófago, cabeza y cuello, vesícula biliar, ovario, páncreas (por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), estómago, cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico) (por ejemplo, tumores del estroma gastrointestinal), cuello uterino, endometrio, tiroides, próstata, o piel (por ejemplo carcinoma de células escamosas o dermatofibrosarcoma protuberans); cáncer de pituitaria, un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de linfocitos B (por ejemplo, linfoma de linfocitos B grandes y difusos), linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas, o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo leucemias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), trastorno mieloproliferativo, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico, o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular de tiroides; cáncer hepatocelular, un tumor de origen mesenquimal (por ejemplo, sarcoma de Ewing), por ejemplo fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma (tal como glioblastoma multiforme) o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xerodermia pigmentosa; queratoacantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi. En particular, cáncer de pulmón escamoso, cáncer de mama, cáncer colorrectal, glioblastoma, astrocitomas, cáncer de próstata, cáncer

de pulmón microcítico, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer uterino, cáncer gástrico, cáncer hepatocelular, cáncer de cuello uterino, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer de endometrio, cáncer urotelial, cáncer de colon, rabdomiosarcoma, cáncer de glándula pituitaria.

5 Ciertos cánceres son resistentes al tratamiento con fármacos en particular. Esto se puede deber al tipo del tumor o puede surgir debido al tratamiento con el compuesto. A este respecto, algunas referencias a mí lo más múltiple incluyen mieloma múltiple sensible a bortezomib mieloma múltiple resistente. De forma análoga, algunas referencias a leucemia mielógena crónica incluyen leucemia mielógena crónica sensible a imitanib y leucemia mielógena crónica resistente. La leucemia mielógena crónica también se conoce como leucemia mieloide crónica, leucemia granulocítica crónica o CML. De forma análoga, la leucemia mielógena aguda, también se denomina leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda o AML.

15 Los compuestos de la invención también se pueden usar en el tratamiento de enfermedades hematopoyéticas de proliferación celular anómala tanto premalignas como estables tales como enfermedades mieloproliferativas. Las enfermedades mieloproliferativas ("MPD") son un grupo de enfermedades de la médula ósea en las que se produce un exceso de células. Se relacionan con, y pueden evolucionar a, síndrome mielodisplásico. Algunas enfermedades mieloproliferativas incluyen policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria. Un trastorno hematológico adicional es el síndrome hipereosinofílico. Algunas enfermedades linfoproliferativas de linfocitos T incluyen las producidas a partir de linfocitos citotóxicos naturales.

20 Además los compuestos de la invención se pueden usar para cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico) por ejemplo tumores del estroma gastrointestinal. Cáncer gastrointestinal se refiere a afecciones malignas del tracto gastrointestinal, que incluye el esófago, estómago, hígado, sistema biliar, páncreas, intestino y ano.

25 Por lo tanto, en las composiciones farmacéuticas, husos o métodos de la presente invención para el tratamiento de una enfermedad o afección que comprende crecimiento celular anómalo, la enfermera protección que comprende crecimiento celular anómalo en una realización es un cáncer.

30 Algunos subconjuntos de cánceres en particular incluyen mieloma múltiple, cánceres de vejiga, cuello uterino, próstata y carcinomas de tiroides, cánceres de pulmón, mama y colon.

Un subconjunto adicional de cánceres incluye mieloma múltiple, carcinomas de vejiga, hepatocelular, carcinoma de células escamosas oral y de cuello uterino.

35 El compuesto de la invención, que tiene actividad inhibitoria de FGFR tal como FGFR1, puede ser en particular útil en el tratamiento o prevención de cáncer de mama en particular Carcinomas Lobulares Clásicos (CLC).

40 Dado que los compuestos de la invención tienen actividad de FGFR4 también serán útiles en el tratamiento de cánceres de próstata o pituitaria, o serán útiles en el tratamiento de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de hígado (HCC) o cáncer de pulmón.

45 En particular los compuestos de la invención como inhibidores de FGFR, son útiles en el tratamiento de mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, y carcinoma de células escamosas oral.

50 Algunos subconjuntos adicionales de cáncer son mieloma múltiple, cáncer de endometrio, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal y carcinomas de tiroides.

55 En particular los compuestos de la invención son múltiples en el tratamiento de mieloma múltiple (en particular mieloma múltiple con FGFR3 de translocación o sobreexpresión de t(4;14)), cáncer de próstata (carcinomas de próstata resistentes a hormonas), cáncer de endometrio (en particular tumores de endometrio con mutaciones de activación en FGFR2) y cáncer de mama (en particular cáncer de mama lobular).

En particular los compuestos son útiles en el tratamiento de carcinomas lobulares tales como CLC (Carcinoma lobular clásico).

60 Dado que los compuestos tienen actividad frente a FGFR3 serán útiles en el tratamiento de mieloma múltiple y cáncer de vejiga.

En particular los compuestos son útiles para el tratamiento de mieloma múltiple positivo para translocación de t(4;14).

65 En una realización los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de sarcoma. En una realización los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de cáncer de pulmón, por ejemplo carcinoma de células

escamosas.

5 Dado que los compuestos tienen actividad frente a FGFR2 serán útiles en el tratamiento de cánceres de endometrio, ovario, gástrico, hepatocelular, uterino, cuello uterino y colorrectal. FGFR2 también se sobreexpresa en cáncer de ovario epitelial, por lo tanto los compuestos de la invención pueden ser específicamente útiles en el tratamiento de cáncer de ovario tal como cáncer de ovario epitelial.

10 En una realización, los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de cáncer de pulmón, en particular NSCLC, carcinoma de células escamosas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de próstata.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de cánceres con FGFR regulado de forma positiva. Tales cánceres incluyen cánceres de cerebro (por ejemplo, gliomas), mama, esófago, pulmón y colorrectal.

15 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de tumores tratados previamente con inhibidor de VEGFR2 o anticuerpo de VEGFR2 (por ejemplo, Avastin).

20 En particular los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de tumores resistentes a VEGFR2. Se usan inhibidores VEGFR2 y anticuerpos en el tratamiento de carcinomas de tiroides y de células renales, por lo tanto los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de carcinomas de tiroides y de células renales resistentes a VEGFR2.

25 Los cánceres pueden ser cánceres que son sensibles a la inhibición de uno cualquiera o más FGFR seleccionados entre FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, por ejemplo, uno o más FGFR seleccionados entre FGFR1, FGFR2 o FGFR3.

30 Tanto si un cáncer en particular, como si no, es uno que es sensible a la inhibición de la señalización de FGFR o VEGFR se puede determinar por medio de un ensayo de crecimiento celular como se establece a continuación o con un método como se establece en la sección titulada "Métodos de Diagnóstico".

35 Los compuestos de la invención, y en particular los compuestos que tienen actividad inhibitoria de FGFR, o VEGFR, pueden ser útiles en particular en el tratamiento o prevención de cánceres de un tipo asociado con o caracterizado por la presencia de niveles elevados de FGFR, o VEGFR, por ejemplo los cánceres mencionados en este contexto en la sección de introducción de la presente solicitud.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la población adulta. Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la población pediátrica.

40 Se ha descubierto que algunos inhibidores de FGFR se pueden usar en combinación con otros agentes anticáncer. Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar un inhibidor que induce la apoptosis con otro agente que actúa a través de un mecanismo diferente para regular el crecimiento celular tratando de este modo dos de los distintivos característicos del desarrollo de cáncer. Algunos ejemplos de tales combinaciones se exponen a continuación.

45 Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de otras afecciones que resultan de trastornos de proliferación tales como diabetes mellitus de tipo II o no dependiente de insulina, enfermedades autoinmunes, traumatismo craneal, apoplejía, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tales como Alzheimer, enfermedad de neuronas motoras, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal enfermedad de Pick por ejemplo enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.

50 Un subgrupo de patologías y afecciones para el que los compuestos de la invención puede ser útil consiste en enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y curación de heridas.

55 También se sabe que FGFR, y VEGFR desempeñan un papel en la apoptosis, angiogénesis, proliferación, diferenciación y transcripción y por lo tanto los compuestos de la invención podrían ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades distintas del cáncer; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo lupus sistémico eritematoso, glomerulonefritis mediada autoinmune, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus autoinmune, reacciones de hipersensibilidad con eccema, asma, EPOC, rinitis, y enfermedad de las vías respiratorias superiores; enfermedades cardiovasculares por ejemplo hipertrofia cardíaca, reestenosis, aterosclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelosa; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, lesión isquémica asociada con infartos de miocardio, apoplejía y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o relacionadas con el alcohol, enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor por cáncer.

65

Además, las mutaciones de FGFR2 se asocian con varias anomalías graves en el desarrollo del esqueleto humano y por lo tanto los compuestos de la invención podrían ser útiles en el tratamiento de anomalías en el desarrollo del esqueleto humano, que incluyen osificación anómala de suturas craneales (craneosinostosis), síndrome de Apert (AP), síndrome de Crouzon, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrata, y síndrome de Pfeiffer.

El compuesto de la invención, que tiene actividad inhibitoria de FGFR tal como FGFR2 o FGFR3, puede ser útil en particular en el tratamiento o prevención de las enfermedades esqueléticas. Algunas enfermedades esqueléticas en particular son acondroplasia o enanismo tanatofórico (también conocido como displasia tanatofórica).

El compuesto de la invención, que tiene actividad inhibitoria de FGFR tal como FGFR1, FGFR2 o FGFR3, puede ser útil en particular en el tratamiento o prevención de patologías en las que la fibrosis progresiva es un síntoma. Las afecciones fibróticas en las que los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de incluyen enfermedades que presentan deposición anómala o excesiva de tejido fibroso por ejemplo en cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como los procesos naturales de curación de heridas. En particular los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de fibrosis pulmonar en particular en fibrosis pulmonar idiopática.

También se ha sugerido que la sobreexpresión y activación de FGFR y VEGFR en la vasculatura asociada a tumores desempeñó un papel para compuestos de la invención en la prevención y alteración del inicio de la angiogénesis tumoral. En particular los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer, metástasis, leucemia tal como CLL, enfermedades oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad en particular la forma húmeda de degeneración macular relacionada con la edad, retinopatías proliferativas isquémicas tales como retinopatía del prematuro (ROP) y retinopatía diabética, artritis reumatoide y hemangioma.

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de FGFR1-4, VEGFR y/o PDGFR A/B se puede medir usando los ensayos que se exponen en los ejemplos que siguen a continuación y el nivel de actividad presentado por un con postgrado se puede definir en términos del valor de CI_{50} . Los compuestos preferentes de la presente invención son compuestos que tienen un valor de CI_{50} inferior a 1 μ M, más preferentemente inferior a 0,1 μ M.

La invención proporciona compuestos que tienen actividad de inhibición o modulación de FGFR, y que pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de patologías o afecciones mediadas por FGFR quinasas.

En una realización, se proporciona un compuesto como se define en el presente documento para uso en terapia, para uso como una medicina. En una realización más, se proporciona un compuesto como se define en el presente documento para uso en la profilaxis o tratamiento, en particular en el tratamiento, de una patología o afección mediada por una FGFR quinasa.

Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para aliviar o reducir la incidencia del cáncer. Por lo tanto, en una realización adicional, se proporciona un compuesto como se define en el presente documento para uso en la profilaxis o tratamiento, en particular el tratamiento, de cáncer. En una realización, el compuesto como se define en el presente documento es para uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer dependiente de FGFR. En una realización, el compuesto como se define en el presente documento es para uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer mediado por FGFR quinasas. Por consiguiente, la invención proporciona, entre otros:

- Un método para la profilaxis o tratamiento de una patología o afección mediada por una FGFR quinasa, método que comprende la administración a un sujeto con necesidad de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento.

- Un método para la profilaxis o tratamiento de una patología o afección como se describe en el presente documento, método que comprende la administración a un sujeto con necesidad de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento.

- Un método para la profilaxis o tratamiento de cáncer, método que comprende la administración a un sujeto con necesidad de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento.

- Un método para aliviar o reducir la incidencia de una patología o afección mediada por una FGFR quinasa, método que comprende la administración a un sujeto con necesidad de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento.

- Un método para inhibir una FGFR quinasa, método que comprende poner en contacto las quinasa con un compuesto que inhibe quinasas de fórmula (I) como se define en el presente documento.

- Un método para modular un proceso celular (por ejemplo división celular) mediante la inhibición de la actividad de una FGFR quinasa usando un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento.

- Un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para uso como un modulador de un proceso celular (por ejemplo división celular) mediante la inhibición de la actividad de una FGFR quinasa.

- Un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer, en particular el tratamiento de cáncer.

- Un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para uso como un modulador (por ejemplo, inhibidor) de FGFR.
- El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una patología o afección mediada por una FGFR quinasa, compuesto que tiene la fórmula (I) como se define en el presente documento.
- El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una patología o afección como se describe en el presente documento.
- El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento, en particular el tratamiento, de cáncer.
- El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para la preparación de un medicamento para modular (por ejemplo, inhibir) la actividad de FGFR.
- Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento en la preparación de un medicamento para modular un proceso celular (por ejemplo división celular) mediante la inhibición de la actividad de una FGFR quinasa.
- El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para la preparación de un medicamento para profilaxis o tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por regulación positiva de una FGFR quinasa (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).
- El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un cáncer, siendo el cáncer uno que se caracteriza por regulación positiva de una FGFR quinasa (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).
- El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de cáncer en un paciente seleccionado entre una subpoblación que posee anomalías genéticas de FGFR3 quinasa.
- El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de cáncer en un paciente de que se diagnostica lo que forma parte de una subpoblación que posee anomalías genéticas de FGFR3 quinasa.
- Un método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad o afección caracterizado por regulación positiva de una FGFR quinasa (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), método que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento.
- Un método para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o afección caracterizado por regulación positiva de una FGFR quinasa (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), método que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento.
- Un método para la profilaxis o tratamiento de (o alivio o reducción de la incidencia de) cáncer en un paciente que padeció que se sospecha que padece cáncer; método que comprende (i) someter a un paciente a un ensayo de diagnóstico para determinar si el paciente posee anomalías genéticas de genes de FGFR3; y (ii) cuando el paciente posee dicha variante, a partir de ese momento administrar al paciente un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento que tiene actividad de inhibición de FGFR3 quinasa.
- Un método para la profilaxis o tratamiento de (o alivio o reducción de la incidencia de) una patología o afección caracterizada por regulación positiva de una FGFR quinasa (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4); método que comprende (i) someter a un paciente a un ensayo de diagnóstico para detectar un marcador característico de regulación positiva de una FGFR quinasa (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4) y (ii) cuando el ensayo diagnóstico es indicativo de regulación positiva de una FGFR quinasa, a partir de ese momento administrar al paciente un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento que tiene actividad de inhibición de FGFR quinasa.

En una realización, la enfermedad mediada por FGFR quinasas es una enfermedad relacionada con la oncología (por ejemplo, cáncer). En una realización, la enfermedad mediada por FGFR quinasas es una enfermedad no relacionada con la oncología (por ejemplo, cualquier enfermedad que se desvela en el presente documento excluyendo el cáncer). En una realización la enfermedad mediada por FGFR quinasas es una afección que se describe en el presente documento. En una realización la enfermedad mediada por FGFR quinasas es una afección esquelética que se describen en el presente documento. algunas anomalías en particular en el desarrollo del esqueleto humano, incluyen osificación anómala de suturas craneales (craneosinostosis), síndrome de Apert (AP), síndrome de Crouzon, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrate, síndrome de Pfeiffer, acondroplasia y enanismo tanatofórico (también conocido como displasia tanatofórica).

Quinasas Mutadas

Las mutaciones de quinasa resistencia a fármacos pueden aparecer en poblaciones de pacientes tratados con inhibidores de quinasa. Estas se producen, en parte, en las regiones de la proteína que se unen o que interactúan con el inhibidor en particular usado en la terapia. Tales mutaciones reducen o aumentan la capacidad del inhibidor para unirse e inhibir la quinasa en cuestión. Esto se puede producir en cualquiera de los restos de aminoácidos que interactúan con el inhibidor o que son importantes para apoyar la unión de dicho inhibidor a la diana. Un inhibidor que se une a una quinasa diana sin necesitar la interacción con el resto de aminoácido mutado probablemente se verá sin afectar por la mutación y permanecerá como un inhibidor eficaz de la enzima.

Un estudio en muestras de pacientes con cáncer gástrico mostró la presencia de dos mutaciones en FGFR2, Ser167Pro en el exón IIIa y una mutación de corte y empalme 940-2A-G en el exón IIIc. Estas mutaciones son idénticas a las mutaciones que activan la línea germinal que causa síndromes de craneosinostosis y se observaron en un 13 % de tejidos de cáncer gástrico primario estudiados. Además, se observaron mutaciones de activación en FGFR3 en un 5 % de las muestras de pacientes sometidos a ensayo y la sobreexpresión de los FGFR se ha correlacionado con un mal pronóstico en este grupo de pacientes.

Además existen translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales que se han observado en FGFR que da lugar a estados biológicos de ganancia de función, sobreexpresados, o constitutivamente activos.

Los compuestos de la invención por lo tanto encontrarían una aplicación en particular en relación con cánceres que expresan una diana molecular mutada tal como FGFR. El diagnóstico de tumores con tales mutaciones se podría realizar usando técnicas conocidas por una persona experta en la materia y como se describe en el presente documento tal como RTPCR y FISH.

Se ha sugerido que las mutaciones de un resto conservado de treonina en el sitio de unión a ATP de FGFR daría como resultado una resistencia al inhibidor. El aminoácido valina 561 se ha mutado en una metionina en FGFR1 que corresponde a mutaciones informadas previamente encontradas en Abl (T315) y EGFR (T766) que se ha mostrado que confieren resistencia a inhibidores selectivos. Los datos del ensayo para V561M de FGFR1 mostraron que esta mutación confiere resistencia a un inhibidor de tirosina quinasa en comparación con el de tipo silvestre.

Métodos de Diagnóstico

Antes de la administración de un compuesto de fórmula (I), un paciente se puede identificar sistemáticamente para determinar si una enfermedad o afección que el paciente está o puede estar padeciendo es una que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que tiene actividad frente a FGFR, y/o VEGFR.

Por ejemplo, una muestra biológica tomada de un paciente se puede analizar para determinar si una afección o enfermedad, tal como cáncer, que el paciente está o puede estar padeciendo es una que se caracteriza por una anomalía genética o expresión de proteínas anómala que conduce a la regulación positiva de los niveles o actividad de FGFR, y/o VEGFR o a la sensibilización de una vía para la actividad normal de FGFR y/o VEGFR o, o a la regulación positiva de estas vías de señalización del factor de crecimiento tales como los niveles de ligando del factor de crecimiento o actividad de ligando del factor de crecimiento o a la regulación positiva de una vía bioquímica corriente abajo de la activación de FGFR y/o VEGFR.

Ejemplos de tales anomalías que dan como resultado la activación o sensibilización de la señal de FGFR, y/o VEGFR incluyen pérdida, o inhibición de las vías de apoptosis, regulación positiva de los receptores o ligandos, o presencia de variantes mutantes de los receptores o ligandos, por ejemplo, variantes de PTK. Los tumores con mutantes de FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 o regulación positiva, en particular, sobreexpresión de FGFR1, o mutantes de ganancia de función de FGFR2 o FGFR3 pueden ser sensibles en particular a inhibidores de FGFR.

Por ejemplo, se han identificado mutaciones puntuales que originan ganancia de función en FGFR2 en una serie de afecciones. En particular, se han identificado mutaciones de activación en FGFR2 en un 10 % de los tumores de endometrio.

Además, se han identificado anomalías genéticas de la tirosina quinasa receptora de FGFR3 tales como translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales que dan como resultado receptores de FGFR3 ectópicamente expresados o desregulados, constitutivamente activos, y según en a un subconjunto de mielomas múltiples, carcinomas de vejiga y cuello uterino. Una mutación T674I en particular del receptor PDGF se ha identificado en pacientes tratados con imatinib. Además, se demostró una amplificación genética de 8p12-p11.2 en ~50 % de los casos de cáncer de mama lobular (CLC) y se demostró que esto estaba relacionado con un aumento de la expresión de FGFR1. Los estudios preliminares con ARNsi dirigidos frente a FGFR1, o un inhibidor de molécula pequeña del receptor, mostraron que líneas de células que albergaban esta amplificación en particular, eran sensibles en particular a la inhibición de esta vía de señalización.

Como alternativa, una muestra biológica tomada de un paciente se puede analizar para la pérdida de un regulador negativo o supresor de FGFR o VEGFR. En el presente contexto, el término "pérdida" incluye la supresión de un gen que codifica el regulador o supresor, el truncamiento del gen (por ejemplo, por mutación), el truncamiento del producto transcrito del gen, o la inactivación del producto transcrito (por ejemplo, por mutación puntual) o captación por otro producto génico.

La expresión regulación positiva incluye expresión elevada o sobreexpresión, incluyendo amplificación genética (es decir, múltiples copias de genes) y aumento de la expresión por un efecto transcripcional, e hiperactividad y activación, incluyendo activación por mutaciones. Por lo del tanto, el paciente se puede someter a un ensayo de diagnóstico para detectar un marcador característico de la regulación positiva de FGFR, y/o VEGFR. El término diagnóstico incluye identificación sistemática. Por marcador los inventores incluyen marcadores genéticos que

incluyen, por ejemplo, la medida de la composición de ADN para identificar mutaciones de FGFR, y o VEGFR. El término marcador también incluye marcadores que son característicos de la regulación positiva de FGFR y/o VEGFR, incluyendo actividad enzimática, niveles enzimáticos, estado enzimático (por ejemplo, fosforilado o no) y niveles de ARNm de las proteínas mencionadas anteriormente.

5 Los ensayos de diagnóstico e identificaciones sistemáticas lo general se realizan en una muestra biológica seleccionada a partir de muestras de biopsia tumoral, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales separadas), biopsias de heces, esputo, análisis cromosómico, líquido pleural, líquido peritoneal, perforaciones bucales, biopsia u orina.

10 Una persona experta en la materia conoce métodos de identificación y análisis de mutaciones y regulación positiva de proteínas. Los métodos de identificación sistemática podrían incluir, pero no se limitan a métodos convencionales, tales como reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o hibridación *in situ*, tal como de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH).

15 La identificación de un individuo portador de una mutación en FGFR, y/o VEGFR puede significar que el paciente sería en particular adecuado para el tratamiento con un inhibidor de FGFR, y/o VEGFR. Preferentemente los tumores se pueden identificar sistemáticamente para la presencia de una variante de FGFR, y/o VEGFR antes del tratamiento. El proceso de selección por lo general implicará secuenciación directa, análisis de micromatrices de oligonucleótidos, o un anticuerpo específico mutante. Además, el diagnóstico de tumores con tales mutaciones se
20 podría realizar usando técnicas conocidas por una persona experta en la materia y como se describe en el presente documento, tales como RT-PCR y FISH. Además, se pueden identificar formas mutantes de, por ejemplo FGFR o VEGFR2, por secuenciación directa de, por ejemplo, biopsias de tumores usando PCR y métodos para secuenciar productos de PCR directamente como se ha descrito anteriormente en el presente documento.
25 El experto en la materia reconocerá que todas las técnicas bien conocidas para detección de la sobreexpresión, activación o mutaciones de las proteínas mencionadas anteriormente se podrían aplicar en el presente caso.

En la identificación sistemática con RT-PCR, el nivel de ARNm en el tumor se evalúa creando una copia de ADNc del ARNm seguido de amplificación del ADNc por PCR. Una persona experta en la materia conocen métodos de amplificación con PCR, la selección de cebadores, y condiciones para amplificación. Las manipulaciones de ácidos
30 nucleicos y PCR se realizan con métodos convencionales, como se describe, por ejemplo en Ausubel, F.M. *et al.*, eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. *et al.*, eds. (1990) PCR Protocols: a guide to methods and applications, Academic Press, San Diego. Las reacciones y manipulaciones que implican técnicas de ácidos nucleicos también se describen en Sambrook *et al.*, (2001), 3ª Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Como alternativa se puede usar un kit disponible en el
35 mercado para RT-PCR (por ejemplo Roche Molecular Biochemicals), o metodología que se establece en las patentes de Estados Unidos N° 4.666.828; 4.683.202; 4.801.531; 5.192.659, 5.272.057, 5.882.864, y 6.218.529 y se incorporan en el presente documento por referencia. Un ejemplo de una técnica de hibridación *in situ* para evaluar la expresión de ARNm sería la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) (véase Angerer (1987) Meth. Enzymol., 152: 649).

40 Generalmente, la hibridación *in situ* comprende las siguientes etapas principales: (1) fijación del tejido a analizar; (2) tratamiento de hibridación previa de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico diana, y para reducir la unión no específica; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos con el ácido nucleico en la estructura o tejido biológico; (4) lavados después de la hibridación para retirar fragmentos de ácido nucleico no unidos en la
45 hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridados. Las sondas usadas en este tipo de aplicaciones por lo general están marcadas, por ejemplo, con radioisótopos o indicadores fluorescentes. Las sondas preferentes son suficientemente largas, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100, o 200 nucleótidos a aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación específica con el ácido o ácidos nucleicos diana en condiciones rigurosas. Los métodos convencionales para la realización de FISH se describen en Ausubel,
50 F.M. *et al.*, eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc y Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview de John M. S. Bartlett en Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2ª ed.; ISBN: 1-59259-760-2; marzo de 2004, páginas 077-088; Serie: Methods in Molecular Medicine.

55 En (DePrimo *et al.* (2003), BMC Cancer, 3:3) se describen métodos para formación de perfiles de expresión genética se describen. En resumen, el protocolo es el siguiente: se sintetiza ADNc bicatenario a partir de ARN total usando un oligómero (dT)₂₄ para cebar la síntesis de primera hebra de ADNc, seguido de síntesis segunda hebra de ADNc con de cebadores hexámeros al azar. El ADNc bicatenario se usa como un molde para la transcripción *in vitro* de ARNc usando ribonucleótidos biotinilados. El ARNc se fragmenta químicamente de acuerdo con protocolos descritos por Affymetrix (Santa Clara, CA, USA), y a continuación se indican durante una noche en Matrices de Genoma Humano.

60 Como alternativa, los productos proteicos expresados a partir de los ARNm se pueden someter a ensayo mediante inmunohistoquímica de muestras tumorales, inmunoensayo en fase sólida con placas de microtitulación, transferencia de Western, electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida de 2 dimensiones, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la técnica para detección de proteínas específicas. Los métodos de detección incluirían
65 el uso de anticuerpos específicos de sitio. La persona experta reconocerá que todas las técnicas mencionadas bien conocidas para la detección de la regulación positiva de FGFR, y/o VEGFR, o la detección de variantes o mutantes

de FGFR, y/o VEGFR se podrían aplicar en el presente caso.

5 Los niveles anómalos de proteínas tales como FGFR o VEGFR se pueden medir usando ensayos enzimáticos convencionales, por ejemplo, los ensayos que se describen en el presente documento. La activación o la sobreexpresión también se podría detectar en una muestra de tejido, por ejemplo, un tejido tumoral, midiendo la actividad de tirosina quinasa con un ensayo tal como el de Chemicon International. La tirosina quinasa de interés se podría inmunoprecipitar a partir del lisado de la muestra y medir su actividad.

10 Algunos métodos alternativos para la medida de la sobreexpresión o activación de FGFR o VEGFR incluyendo las isoformas de los mismos, incluyen la medida de la densidad de los microvasos. Por ejemplo, esto se puede medir usando métodos que se describen en Orre y Rogers (Int J Cancer (1999), 84 (2) 101-8). Algunos métodos de ensayo también incluyen el uso de marcadores, por ejemplo, en el caso de VEGFR estos incluyen CD31, CD34 y CD105.

15 Por lo tanto, todas estas técnicas se podrían usar a identificar tumores adecuados en particular para tratamiento con los compuestos de la invención.

20 Los compuestos de la invención son útiles en particular en el tratamiento de un paciente que tiene un FGFR mutado. La mutación G697C en FGFR3 se observan un 62 % de carcinomas de células escamosas orales y provoca la activación constitutiva de la actividad de quinasa. También se han identificado mutaciones de activación de FGFR3 en casos de carcinoma de vejiga. Estas mutaciones eran de 6 tipos con grados variables de prevalencia: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. Además, se ha encontrado que un polimorfismo de Gly388Arg en FGFR4 está asociado con el aumento de la incidencia y la agresividad del cáncer de próstata, colon, pulmón, hígado (HCC) y mama.

25 Por lo tanto, un aspecto adicional la invención incluye el uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una patología o afección en un paciente que se identificaron sistemáticamente y se ha determinado que padece, o que está en riesgo de padecer, una enfermedad o afección que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que tiene actividad frente a FGFR.

30 Las mutaciones en particular de un paciente que se identifica sistemáticamente incluyen mutaciones G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q en FGFR3 y polimorfismo de Gly388Arg en FGFR4.

35 En otro aspecto la invención incluye un compuesto de la invención para uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer en un paciente seleccionado entre una subpoblación que posee una variante del gen de FGFR (por ejemplo la mutación G697C en FGFR3 y polimorfismo de Gly388Arg en FGFR4).

40 La determinación con MRI de la normalización de vasos (por ejemplo, usando eco gradiente de MRI, eco de centrifugación, y aumento del contraste para medir el volumen de sangre, tamaño relativo de los vasos, y permeabilidad vascular) en combinación con biomarcadores en circulación (células precursoras en circulación (CPC), CEC, SDF1, y FGF2) también se puede usar para identificar tumores resistentes a VEGFR2 para tratamiento con un compuesto de la invención.

Composiciones y Combinaciones Farmacéuticas

45 En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los presentes compuestos se puedan formular en diversas formas farmacéuticas con fines de administración.

50 En una realización, la composición farmacéutica (por ejemplo formulación) comprende al menos un compuesto activo de la invención en combinación con uno o más vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, cargas, tampones, estabilizantes, conservantes, lubricantes farmacéuticamente aceptables, u otros materiales bien conocidos por los expertos en la materia y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos.

55 Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, como el principio activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en cualquier forma adecuada para administración oral, parenteral, tópica, intranasal, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal, o transdérmica. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran de forma deseable en forma de dosificación unitaria adecuada, preferentemente, para administración por vía oral, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede usar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos.

65 Debido a su facilidad de administración, comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral

más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, para ayudar a la solubilidad por ejemplo. Por ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables, en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables también en cuyo caso se pueden usar vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente de penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no causan un efecto perjudicial significativo a la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para la preparación de las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual, como una pomada. Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria como se usa en la memoria descriptiva y reivindicaciones en el presente documento presente documento se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples separados de los mismos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas que se han mencionado anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma unitaria de dosificación como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones en el presente documento se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo, calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico necesario. Algunos ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples separados de los mismos.

El compuesto de la invención se administran en una cantidad suficiente para ejercer su actividad anti tumoral.

los expertos en la materia podrían determina fácilmente la cantidad eficaz de los resultados de ensayo que se presentan en lo sucesivo en el presente documento. En general, se contempla que una cantidad terapéuticamente eficaz podría ser de 0,005 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, y en particular de 0,005 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis necesaria como una, dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados durante todo el día. Dichas subdosis se pueden formular como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contienen de 0,5 a 500 mg, en particular de 1 mg a 500 mg, más en particular de 10 mg a 500 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica estará comprendida preferentemente de un 0,05 % a un 99 % en peso, más preferentemente de un 0,1 % a un 70 % en peso, incluso más preferentemente de un 0,1 % a un 50 % el peso del compuesto de la presente invención, y de un 1 % a un 99,95 % en peso, más preferentemente de un 30 % a un 99,9 % en peso, incluso más preferentemente de un 50 % a un 99,9 % en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.

Como otro aspecto de la presente invención, se concibe una combinación de un compuesto de la presente invención con otro agente anticáncer, especialmente para uso como una medicina, más específicamente para uso en el tratamiento de cáncer o enfermedades relacionadas.

Para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente, los compuestos de la invención se pueden usar de forma ventajosa en combinación con uno u otros agentes medicinales, más particularmente, con otros agentes anticáncer o adyuvantes en terapia para el cáncer. Algunos ejemplos de agentes o adyuvantes (que apoyan a los agentes en la terapia) anticáncer incluyen, pero no se limitan a:

- compuestos de coordinación de platino por ejemplo cisplatino combinado opcionalmente con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;
- compuestos de taxano por ejemplo paclitaxel, partículas unidas a proteína y paclitaxel (Abraxane™) o docetaxel;
- inhibidores de la topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina por ejemplo irinotecán, SN-38, topotecán, topotecán HCl;
- inhibidores de la topoisomerasa II tales como derivados de epipodofilotoxinas o podofilotoxina antitumorales por ejemplo etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido;
- alcaloides de la vinca antitumorales por ejemplo vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- derivados de nucleósidos antitumorales por ejemplo 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina HCl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;
- agentes de alquilación tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina, tiotepa, mefalán (melfalán), lomustina, altretamina, busulfano, dacarbazina, estramustina,

ifosfamida opcionalmente en combinación con mesna, pipobromano, procarbazona, estreptozocina, telozolomida, uracilo;

- derivados de antraciclina antitumorales por ejemplo daunorrubicina, doxorubicina opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxilo, idarrubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina HCl, valrubicina;
- 5 - moléculas que se dirigen al receptor de IGF-1 por ejemplo picropodofilina;
- derivados de tetracarcina por ejemplo tetrocarcina A;
- derivados de glucocorticoides por ejemplo prednisona;
- anticuerpos por ejemplo trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetano, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
- 10 - antagonistas de receptores de estrógenos o moduladores de receptores de estrógenos selectivos o inhibidores de la síntesis de estrógenos por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
- inhibidores de aromatasa tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
- 15 - agentes de diferenciación tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes de bloqueo del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA) por ejemplo Accutane;
- inhibidores de la ADN metil transferasa por ejemplo azacitidina o decitabina;
- antifolatos por ejemplo premetrexed disódico;
- antibióticos por ejemplo antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- 20 - antimetabolitos por ejemplo clofarabina, aminopterina, citosina arabinósido o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- agentes que inducen la apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2 por ejemplo YC 137, BH 312, ABT 737, gospol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
- 25 - agentes de unión a tubulina - por ejemplo combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- inhibidores de quinazinas (por ejemplo, inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores de quinasa multidirigidos), inhibidores de mTOR) por ejemplo flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, ditosilato de lapatinib, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus;
- inhibidores de la farnesiltransferasa por ejemplo tipifarnib;
- 30 - inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) por ejemplo butirato sódico, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricostatina A, vorinostat;
- Inhibidores de la ruta de la ubiquitina-proteasoma por ejemplo PS-341, MLN .41 o bortezomib;
- Yondelis;
- Inhibidores de la telomerasa por ejemplo telomestatina;
- 35 - Inhibidores de la metaloproteínasa de matriz por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o metastat.
- Interleuquinas recombinantes por ejemplo aldesleuquina, denileuquina difitox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b
- Inhibidores de MAPK
- Retinoides por ejemplo alitretinoína, bexaroteno, tretinoína
- 40 - Trióxido de arsénico
- Asparaginasa
- Esteroides por ejemplo propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona
- Agonistas o antagonistas de hormona de liberación de gonadotropina por ejemplo abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida
- 45 - Talidomida, lenalidomida
- Mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa
- Miméticos de BH3 por ejemplo ABT-737
- Inhibidores de MEK por ejemplo PD98059, AZD6244, CI-1040
- 50 - análogos del factor de estimulación de colonias por ejemplo filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de la misma (por ejemplo, darbepoetina alfa); interleuquina 11; oprelvekina; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermina.
- un inhibidor de la citocromo P450 17alfa-hidroxilasa-17,20-liasa esteroideo (CYP17), por ejemplo abiraterona, acetato de abiraterona.

55 Los compuestos de la presente invención también tienen aplicaciones terapéuticas en la sensibilización de células tumorales para radioterapia y quimioterapia.

60 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden usar como "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador" o se pueden administrar en combinación con otro "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador".

65 El término "radiosensibilizador", como se usa en el presente documento, se define como una molécula, preferentemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la radiación ionizante y/o para estimular el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar con radiación ionizante.

El término "quimiosensibilizador", como se usa en el presente documento, se define como una molécula, preferentemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o para estimular el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar con agentes quimioterapéuticos.

5 En la bibliografía se ha sugerido varios mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores que incluyen: radiosensibilizadores de células hipóxicas (por ejemplo, compuestos de 2-nitroimidazol, y compuestos de dióxido de benzotriazina) que imitan al oxígeno o como alternativa se comportan como agentes biorreductores en condiciones de hipoxia; radiosensibilizadores de células no hipóxicas (por ejemplo, pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases de ADN y se incorporan preferentemente en el ADN de células cancerígenas y de este modo estimulan la ruptura de las moléculas de ADN inducida por la radiación y/o evitan los mecanismos de reparación normales del ADN; y se han es hipótesis sobre otros diversos mecanismos de acción potenciales para radiosensibilizadores en el tratamiento de enfermedades. En la actualidad, muchos protocolos para el tratamiento del cáncer usan radiosensibilizadores en conjunto con radiación de rayos X. Algunos ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, E09, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxurea, cisplatino, y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

10 La terapia fotodinámica (PDT) de cánceres usa luz visible como el activador de la radiación del agente sensibilizador. Algunos ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, pero no se limitara: derivados de hematoporfirina, fotofrina, derivados de benzoporfirina, etioporfirina y estaño, feorborda-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina y cinc, y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

15 Los radiosensibilizadores se pueden administrar en conjunto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno u otros compuestos más, que incluyen, pero no se limitan a: compuestos que estimulan la incorporación de radiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes, y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar cáncer u otras enfermedades.

20 Los quimiosensibilizadores se pueden administrar en conjunto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno u otros compuestos más, que incluyen, pero no se limitan a: compuestos que estimulan la incorporación de quimiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes, y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar cáncer u otras enfermedades. Se ha encontrado que los antagonistas de calcio, por ejemplo verapamilo, son útiles en combinación con agentes antineoplásicos para establecer la quimiosensibilidad en células tumorales resistentes a agentes quimioterapéuticos aceptados y para potenciar la eficacia de tales compuestos en neoplasias sensibles a fármacos.

25 En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los componentes de las combinaciones de acuerdo con la invención, es decir, el uno u otros agentes medicinales más y el compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden formular en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. los componentes se pueden formular por separado en composiciones farmacéuticas individuales o en una composición farmacéutica unitaria que contiene todos los componentes.

30 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el uno u otros agentes medicinales más y el compuesto de acuerdo con la presente invención junto con un vehículo farmacéutico.

35 La presente invención también se refiere al uso de una combinación de acuerdo con la invención en la preparación de una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células tumorales.

40 La presente invención también se refiere a un producto que contiene como primer principio activo un compuesto de acuerdo con la invención y como principio activo adicional uno o más agentes anticáncer, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

45 El uno u otros agentes medicinales más y el compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden administrar simultáneamente (por ejemplo, en composiciones separadas o unitarias) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un periodo y en una cantidad y forma que es suficiente para asegurar que se consiga un efecto ventajoso o sinérgico. Se observará que el método precedente y el orden de administración y las cantidades de dosificación y regímenes respectivos para cada componente de la combinación dependerá del otro agente medicinal en particular y del compuesto de la presente invención que se está administrando, su vía de administración, el tumor en particular que se está tratando y el hospedador en particular que se está tratando. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente el método y el orden de administración y las cantidades y el régimen de dosificación óptimos usando métodos convencionales y en vista de la información que se expone en el presente documento.

50 La relación en peso del compuesto de acuerdo con la presente invención y el uno u otros agentes anticáncer cuando se administran como una combinación la puede determinar la persona experta en la materia. Dicha relación y la

dosificación y la frecuencia de administración exactas depende del compuesto en particular de acuerdo con la invención y el otro agente o agentes anticáncer usados, la afección en particular que se está tratando, la gravedad de la afección a tratar, la edad, peso, sexo, dieta, tiempo de administración y el estado físico general del paciente en particular, el modo de administración, así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como conocen bien los expertos en la materia. Además, es evidente que la cantidad diaria eficaz se puede reducir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Una relación de peso en particular para el presente compuesto de fórmula (I) y otro agente anticáncer puede variar de 1/10 a 10/1, más en particular de 1/5 a 5/1, aún más en particular de 1/3 a 3/1.

El compuesto de coordinación de platino se administra de forma ventajosa en una dosificación de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 400 mg/m^2 , en particular para cisplatino en una dosificación de aproximadamente 75 mg/m^2 y para carboplatino de aproximadamente 300 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El compuesto de taxano se administra de forma ventajosa en una dosificación de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 75 a 250 mg/m^2 , en particular para paclitaxel en una dosificación de aproximadamente 175 a 250 mg/m^2 y para docetaxel de aproximadamente 75 a 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El compuesto de camptotecina se administra de forma ventajosa en una dosificación de 0,1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 1 a 300 mg/m^2 , en particular para irinotecán en una dosificación de aproximadamente 100 a 350 mg/m^2 y para topotecán de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra de forma ventajosa en una dosificación de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 250 mg/m^2 , en particular para etopósido en una dosificación de aproximadamente 35 a 100 mg/m^2 y para tenipósido de aproximadamente 50 a 250 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El alcaloide de vinca antitumoral se administra de forma ventajosa en una dosificación de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, en particular para vinblastina en una dosificación de aproximadamente 3 a 12 mg/m^2 , para vincristina en una dosificación de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 , y para vinorelbina en una dosificación de aproximadamente 10 a 30 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El derivados de nucleósido antitumoral se administra de forma ventajosa en una dosificación de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 700 a 1500 mg/m^2 , en particular para 5-FU en una dosificación de 200 a 500 mg/m^2 , para gemcitabina en una dosificación de aproximadamente 800 a 1200 mg/m^2 y para capecitabina de aproximadamente 1000 a 2500 mg/m^2 por curso de tratamiento.

Los agentes de alquilación tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea se administran de forma ventajosa en una dosificación de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 120 a 200 mg/m^2 , en particular para ciclofosfamida en una dosificación de aproximadamente 100 a 500 mg/m^2 , para clorambucilo en una dosificación de aproximadamente 0,1 a 0,2 mg/kg, para carmustina en una dosificación de aproximadamente 150 a 200 mg/m^2 , y para lomustina en una dosificación de aproximadamente 100 a 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El derivado de antraciclina antitumoral se administra de forma ventajosa en una dosificación de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 15 a 60 mg/m^2 , en particular para doxorubicina en una dosificación de aproximadamente 40 a 75 mg/m^2 , para daunorrubicina en una dosificación de aproximadamente 25 a 45 mg/m^2 , y para idarrubicina en una dosificación de aproximadamente 10 a 15 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El agente antiestrogénico se administra de forma ventajosa en una dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg al día dependiendo del agente y de la afección que se está tratando en particular. El tamoxifeno se administra de forma ventajosa por vía oral en una dosificación de 5 a 50 mg, preferentemente de 10 a 20 mg dos veces al día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para conseguir y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra de forma ventajosa por vía oral en una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para conseguir y mantener un efecto terapéutico. El anastrozol se administra de forma ventajosa por vía oral en una dosificación de aproximadamente 1 mg una vez al día. El droloxifeno se administra de forma ventajosa por vía oral en una dosificación de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra de forma ventajosa por vía oral en una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano se administra de forma ventajosa por vía oral en una dosificación de aproximadamente 25 mg una vez al día.

Los anticuerpos se administran de forma ventajosa en una dosificación de aproximadamente 1 a 5 mg por metro

cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, o como se conoce en la técnica, si fuera diferente. El Trastuzumab se administra de forma ventajosa en una dosificación de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, en particular de 2 a 4 mg/m^2 por curso de tratamiento.

5 Estas dosificaciones se pueden administrar por ejemplo una vez, dos veces o más por curso de tratamiento, que se pueden repetir por ejemplo cada 7, 14, 21 o 28 días.

10 Los compuestos de fórmula (I), las sales de adición farmacéuticamente aceptables, en particular las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, y formas estereoisoméricas de los mismos pueden tener propiedades de diagnóstico valiosas por que se pueden usar para detectar o identificar la formación de un complejo entre un compuesto marcado y otras moléculas, péptidos, proteínas, enzimas o receptores.

15 Los métodos de detección o identificación pueden usar compuestos que están marcados con agentes de marcado tales como radioisótopos, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias luminosas, etc. Algunos ejemplos de los radioisótopos incluyen ^{125}I , ^{131}I , ^3H y ^{14}C . Normalmente se consigue que las enzimas se puedan detectar mediante la conjugación de un sustrato apropiado que a su vez cataliza una reacción detectable. Algunos ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, beta-galactosidasa, beta-glucosidasa, fosfatasa alcalina, peroxidasa si malato deshidrogenasa, preferentemente peroxidasa de rábano picante. Las sustancias luminosas incluyen, por ejemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, aequorina y luciferasa.

20 Las muestras biológicas se pueden definir como tejido corporal o fluidos corporales. Algunos ejemplos de fluidos corporales son el líquido cefalorraquídeo, sangre, plasma, suero, orina, esputo, saliva y similares.

Rutas de Síntesis Generales

25 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención, pero solamente son ejemplos y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones en modo alguno.

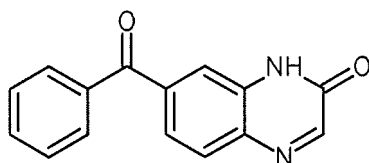
Parte Experimental

30 En lo sucesivo en el presente documento, el término 'DCM' se refiere a diclorometano, 'TEA' se refiere a trietilamina, 'ACN' se refiere a acetonitrilo, 'EtOAc' se refiere a acetato de etilo, 'DMSO' se refiere a dimetilsulfóxido, 'Et₂O' se refiere a éter dietílico, 'EtOH' se refiere a etanol, 'THF' se refiere a tetrahidrofurano, 'DMF' se refiere a *N,N*-dimetilformamida, 'X-Phos' se refiere a diciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina, 'POCl₃' se refiere a tricloruro fosfórico, Pd₂(dba)₃' se refiere a tris(dibencilideno)acetona dipaladio (0), 'SFC' se refiere a cromatografía de fluidos supercríticos.

35 A. Preparación de los compuestos intermedios

Ejemplo A1

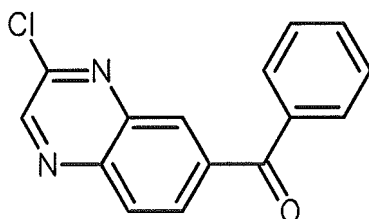
40 a) Preparación del compuesto intermedio 1



45 Una mezcla de 3,4-diaminobenzofenona (1,1 g; 5,2 mmol) y solución de glioxalato de etilo al 50 % en tolueno (0,77 ml; 3,9 mmol) en etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante una noche. El precipitado se retiró por filtración. El filtrado se evaporó hasta sequedad, se recogió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se retiró por filtración y el disolvente se evaporó hasta sequedad. Este residuo (1,09 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 15-40 μm , 300 g), fase móvil (Gradiente de NH_4OH al 0,1 %, DCM al 98 %, de *i*PrOH al 2 % a NH_4OH al 0,1 %, DCM al 96 %, *i*PrOH al 4 %)]. La fracción del producto se recogió y el disolvente se evaporó, proporcionando 263 mg del compuesto intermedio 1 (27 %).

50

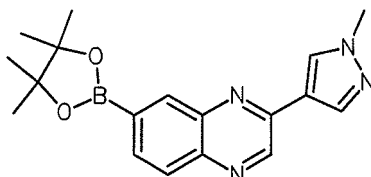
b) Preparación del compuesto intermedio 2



El compuesto intermedio 1 (1,5 g; 6 mmol) en POCl_3 (15 ml) se calentó a 80°C durante 45 minutos, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se recogió en CH_2Cl_2 , y se añadió agua lentamente, a continuación la solución se hizo básica con una solución acuosa de NaOH 3 N. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se retiró por filtración y el disolvente se evaporó hasta sequedad, proporcionando 1,34 g del compuesto intermedio 2 (83 %).

Ejemplo A2

10 Preparación del compuesto intermedio 3



15 a) 7-bromo-2(1H)-quinoxalinona (47,2 g; 210 mmol) se añadió a oxiclorigo de fósforo (470 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se recogió en DCM y se vertió en hielo, agua y K_2CO_3 en polvo. La mezcla se filtró sobre Celite. El Celite se lavó dos veces con DCM. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad para dar 49 g (96 %) de 7-bromo-2-cloro-quinoxalina (sólido de color gris). PF = 146°C .

20 como alternativa también se preparó 7-bromo-2-cloro-quinoxalina usando el siguiente procedimiento: se añadió cloruro de tionilo (407,5 ml; 5,59 mol), a continuación N,N -dimetilformamida (34,6 ml; 0,45 mol) se añadieron gota a gota a una mezcla de 7-bromo-2(1H)-quinoxalinona (500 g; 2,24 mol) en tolueno (7,61 l). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 17 horas a continuación se enfrió a 35°C y se vertió cuidadosamente en agua. La mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos y a continuación se decantó. La fase orgánica se evaporó a sequedad y el residuo se cristalizó en metil-terc-butil éter, se filtró y el precipitado se lavó con metil-terc-butil éter y se secó para dar 407 g (74,7 %) de 7-bromo-2-cloro-quinoxalina. El filtrado se evaporó y se recrystalizó en metil-terc-butil éter para proporcionar una segunda fracción de 72 g (13,2 %) de 7-bromo-2-cloro-quinoxalina.

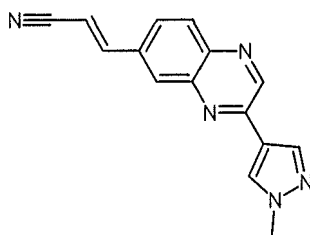
30 b) En atmósfera de N_2 , 7-bromo-2-cloro-quinoxalina (20 g; 82,1 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (17,1 g; 82,1 mmol), solución acuosa de carbonato sódico 2 M (41,1 ml; 82,1 mmol) en etilenglicol dimetil éter (200 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,95 g; 0,82 mmol) y se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad para dar 29,9 g. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular, 20-45 μm , 1000 g de MATREX; fase móvil de NH_4OH al 0,1 %, DCM al 98 %, 2 % CH_3OH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron hasta sequedad para dar 19,5 g (82 %) de 7-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalina. PF = 172°C . Como alternativa, también se preparó 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalina usando el siguiente procedimiento:

40 7-bromo-2-cloro-quinoxalina (502 g; 2,06 mol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (450,42 g; 2,16 mol), trifenilfosfina (10,82 g; 0,041 mol) y acetato de paladio (II) se añadieron a una mezcla de carbonato sódico (240,37 g; 2,267 mol), 1,2-dimetoxietano (5,48 l) y agua (1,13 l). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 20 horas, a continuación se añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (42,9 g; 0,206 mol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta conversión completa (4 horas). La mezcla de reacción se vertió en agua, se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se filtró y el precipitado se lavó con agua. El precipitado se trituró a continuación en metanol y se filtró. El precipitado se lavó con metanol y se secó para dar 532,2 g (89 %) de 7-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalina (polvo de color blanquecino).

50 c) 7-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalina (2,5 g; 8,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,4 g; 9,6 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) (291 mg; 0,4 mmol) y carbonato potásico (2,3 g; 23,9 mmol) en dioxano anhidro (30 ml) se calentaron a 100°C durante 90 minutos. La mezcla se vertió en agua y se añadió solución acuosa de NH_4Cl al 10 %, a continuación acetato de etilo. La fase orgánica se decantó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El producto en bruto se recogió en pentano y el precipitado se filtró, proporcionando 1,6 g (60 %) del compuesto intermedio 3. (número Cas 1083325-88-5)

Ejemplo A3

55 Preparación del compuesto intermedio 4

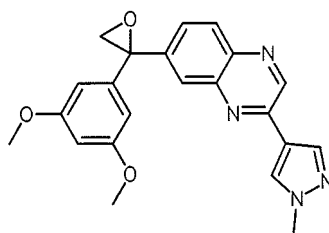


El experimento se realizó 9 veces con la misma cantidad de 7-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalina (1 g, 3,5 mmol) y todas las mezclas de reacción se recogieron para purificación:

5 7-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalina (1 g; 3,5 mmol), acrilonitrilo (0,69 ml; 10,4 mmol), acetato de paladio (II) (Pd al 47 %) (39 mg; 0,17 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (105 mg; 0,35 mmol) y TEA (1,4 ml; 10,4 mmol) en ACN (3 ml) se agitaron a reflujo durante 48 horas. Los 9 experimentos se combinaron para el tratamiento. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite®. El Celite® se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 15-40 µm, 300 g), fase móvil (DCM al 99 %, MeOH al 1 %)]. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, proporcionando 2,6 g (32 %) del compuesto intermedio 4, p.f. = 179 °C.

15 Ejemplo A4

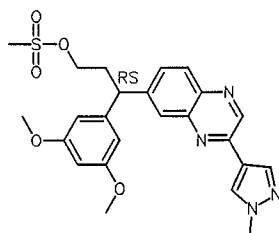
Preparación del compuesto intermedio 5



20 Se añadió terc-butóxido potásico (1,2 g; 10,4 mmol) se añadió en porciones a una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (2,3 g; 10,4 mmol) en dimetoximetano (80 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la solución se añadió gota a gota a una solución del compuesto 2 (2,6 g; 6,9 mmol) en DMSO (30 ml) a 5 °C en flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora, a continuación a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se añadió EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 20-45 µm, 450 g), fase móvil (Gradiente de DCM al 60 %, EtOAc al 40 % a DCM al 30 %, EtOAc al 70 %)]. Las fracciones deseadas del producto se recogieron y el disolvente se evaporó, proporcionando 700 mg (26 %) del compuesto intermedio 5.

30 Ejemplo A5

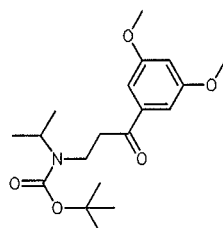
Preparación del compuesto intermedio 6



35 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (976 µl; 12,6 mmol) a una solución del compuesto 22 (1,7 g; 4,2 mmol) y TEA (2,34 ml; 16,8 mmol) en ACN (5 ml) a 5 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad, proporcionando 2 g (98 %) del compuesto intermedio 6, que se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

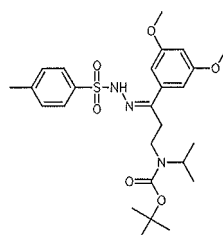
40 Ejemplo A6

a) Preparación del compuesto intermedio 7



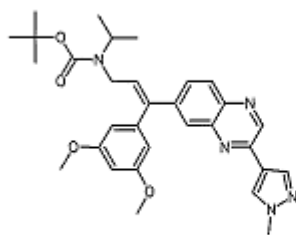
5 Preparación de sal de HCl de isopropilamina: se añadió cuidadosamente una solución de ácido clorhídrico de 5 a 6 N en 2-propanol (7,2 ml; 39,5 mmol) a una solución de isopropilamina (2,7 ml; 31,7 mmol) en Et₂O (20 ml) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, a continuación se evaporó hasta sequedad, proporcionando sal de HCl de isopropilamina. 3,5-Dimetoxiacetofenona (5,7 g; 31,7 mmol), sal de HCl de isopropilamina y paraformaldehído (2,37 g; 79 mmol) en EtOH (8,8 ml) se agitaron a 140 °C durante 12 minutos en un tubo cerrado herméticamente. Después de enfriar a temperatura ambiente, esta solución se añadió a una solución de carbonato de di-terc-butilo (13,8 g; 63,3 mmol) y TEA (13,2 ml; 95 mmol) en DCM (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con HCl 1 N, solución acuosa de K₂CO₃ al 10 % y agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo (10,1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 20-45 μm, 450 g), fase móvil (HEPTANO al 80 %, EtOAc al 20 %)] proporcionando 4,8 g (43 %) del compuesto intermedio 7.

15 b) Preparación del compuesto intermedio 8

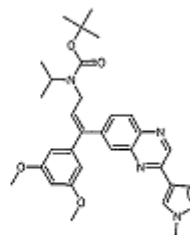


20 El compuesto intermedio 7 (4,2 g; 12 mmol) y p-toluenosulfonhidrazida (2,34 g; 12,6 mmol) en EtOH (30 ml) se agitaron a reflujo durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en Et₂O, se agitó durante 15 minutos y el precipitado se retiró por filtración y se secó proporcionando 2,6 g (42 %) del compuesto intermedio 8. El filtrado se evaporó y el residuo (4,2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 20-45 μm, 450 g); fase móvil (HEPTANO al 70 %, 30 % EtOAc)] para dar otro lote de 1,6 g (26 %) del compuesto intermedio 8.

25 c) Preparación de los compuestos intermedios 9 y 10



compuesto intermedio 9 (Z)



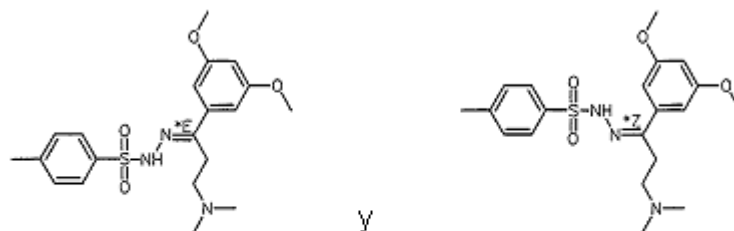
compuesto intermedio 10 (E)

30 En atmósfera de N₂, una suspensión de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1, l'-bifenilo (58,7 mg; 0,12 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (56 mg; 0,06 mmol), terc-butóxido de litio (0,71 g; 7,4 mmol) y compuesto intermedio 8 (1,6 g, 3 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 1-2 minutos, a continuación se añadió bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalina (0,89 g; 3,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 horas. Este experimento se combinó con 2 experimentos idénticos (preparados en 556 mg de bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalina y en 150 mg de bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalina) para el tratamiento. Se añadieron agua y EtOAc. La fase orgánica se decantó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 20-45 μm, 450 g), fase móvil (DCM al 98 %, MeOH al 2 %)]. Las fracciones deseadas del producto se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 1,4 g (fracción impura) de una mezcla del compuesto intermedio 9 y 10 y 638 mg (21 %) del compuesto intermedio 10. La

fracción impura (1,4 g) se purificó por SFC quiral [(CHIRALPAK AD-H, 5 μ m, 250 x 20 mm, fase móvil (CO₂ al 75 %, EtOH al 25 %)]. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 750 mg (25 %) del compuesto intermedio 9 y 70 mg (2,3 %) del compuesto intermedio 10.

5 Ejemplo A7

Preparación de los compuestos intermedios 11 y 12



compuesto intermedio 11

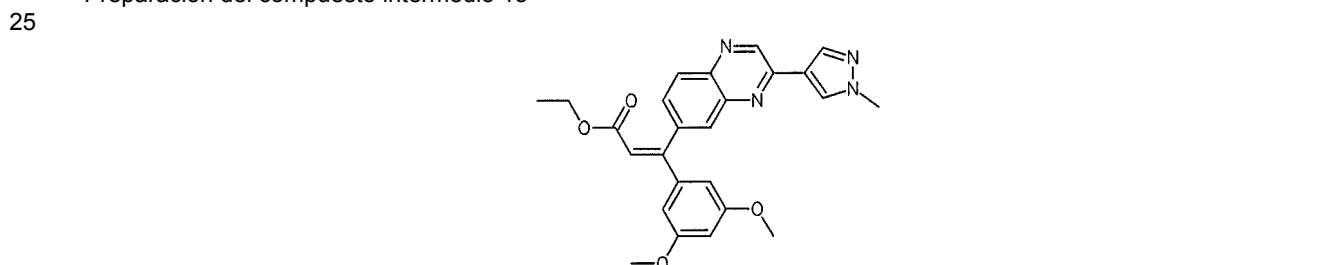
compuesto intermedio 12

10 Se añadió clorhidrato de 3-dimetilaminopropiofenona (1,6 g; 5,8 mmol) a una solución de p-toluenosulfonhidrazida (1,1 g; 5,8 mmol) en solución de ácido clorhídrico de 5 a 6 N en 2-propanol (7,2 ml), Et₂O (4,2 ml) y agua destilada (2,6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió p-toluenosulfonhidrazida (1,1 g; 5,8 mmol) extra y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas. La mezcla se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con DCM. La fase orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 15-40 μ m, 300 g), fase móvil (Gradiente de NH₄OH al 0,1 %, DCM al 97 %, MeOH al 3 % a NH₄OH al 0,2 %, DCM al 96 %, MeOH al 4 %)]. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó, proporcionando 1,5 g (64 %) del compuesto intermedio 11 y 340 mg (14,5 %) del compuesto intermedio 12.

20 * se refiere a estereoquímica relativa

Ejemplo A8

Preparación del compuesto intermedio 13



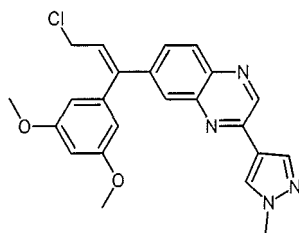
30 El experimento se realizó dos veces en (3,1 g; 13,1 mmol) de éster de etilo del ácido (2E)-3-(3,5-dimetoxifenil)-2-propenoico:

7-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalina (4,7 g; 16,4 mmol), éster de etilo del ácido (2E)-3-(3,5-dimetoxifenil)-2-propenoico (3,1 g; 13,1 mmol), acetato de paladio (II) (Pd al 47 %) (147 mg; 0,66 mmol), tri-o-tolilfosfina (400 mg; 1,3 mmol) y TEA (5,5 ml; 39,4 mmol) en ACN (9 ml) se agitaron a reflujo durante 36 horas.

35 Los 2 experimentos se combinaron para el tratamiento. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite®. El Celite® se lavó con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 15-40 μ m, 400 g), fase móvil (EtOAc al 70 %, HEPTANO al 30 %)]. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 16,4 g de una mezcla. Esta fracción se purificó de nuevo por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 20-45 μ m, 450 g), fase móvil (HEPTANO al 30 %, EtOAc al 70 %)], proporcionando 5 g (43 %) del compuesto intermedio 13, p.f. = 139 °C.

Ejemplo A9

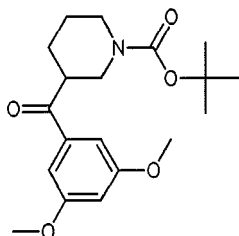
45 Preparación del compuesto intermedio 14



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (770 μ l; 9,9 mmol) gota a gota a una solución del compuesto 11 (2 g; 5 mmol), TEA (1,7 ml; 12,4 mmol) en DCM (50 ml) a 5 °C en flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 30 minutos, a continuación durante 1 hora a temperatura ambiente. TEA (1,7 ml; 12,4 mmol.) y se añadió cloruro de metanosulfonilo (770 μ l; 9,9 mmol) a la mezcla a 5 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se añadió CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (2,96 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 15-40 μ m, 90 g), fase móvil (gradiente de DCM/MeOH a 95/5 a DCM/MeOH a 90/10)], proporcionando 820 mg del compuesto intermedio 14 (39 %).

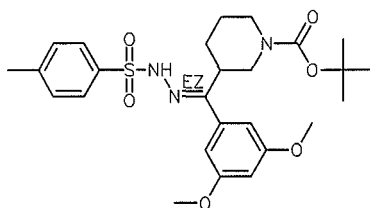
Ejemplo A10

a) Preparación del compuesto intermedio 15



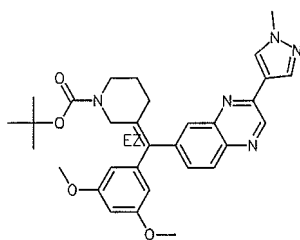
Se añadió n-butilitio 1,6 M en hexano (17 ml; 27 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (5,9 g; 27 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a continuación se permitió que alcanzara 0 °C a continuación se enfrió a -78 °C. Esta solución se añadió a una solución de éster de 1,1-dimetiletilo del ácido 3-[(metoximetilamino)carbonil]-1-piperidinacarboxílico (6,7 g; 24,6 mmol) en Et₂O (35 ml) a -78 °C. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con EtOAc, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 20-45 μ m, 450 g de MATREX), fase móvil (HEPTANO al 85 %, EtOAc al 15 %)] para dar 330 mg (3,8 %) del compuesto intermedio 15.

b) Preparación del compuesto intermedio 16



El compuesto intermedio 15 (0,62 g; 1,77 mmol) y p-toluenosulfonhidrazida (0,35 g; 1,86 mmol) en etanol (6 ml) se agitaron sucesivamente a reflujo durante 4 horas, a 60 °C durante 6 horas y a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó, proporcionando 900 mg (98 %) del compuesto intermedio 16.

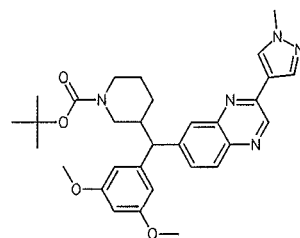
c) Preparación del compuesto intermedio 17



5 En atmósfera de N₂, una suspensión de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (58,7 mg; 0,12 mmol), tris(dibencilidena)acetona)dipaladio (56 mg; 0,06 mmol), terc-butóxido de litio (0,71 g; 7,4 mmol) y compuesto intermedio 16 (1,6 g; 3,08 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante menos de 2 minutos la continuación se añadió 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalina (0,89 g; 3,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 horas. Se añadieron agua y EtOAc. La fase orgánica se decantó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 20-45 μm, 450 g), fase móvil (NH₄OH al 0,1 %, DCM al 98 %, MeOH al 2 %)] para dar 395 mg (42 %) del compuesto intermedio 17.

10

d) Preparación del compuesto intermedio 18



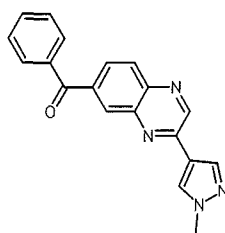
15 El compuesto intermedio 17 (395 mg; 0,73 mmol) se hidrogenó a temperatura ambiente en MeOH (4 ml) con Pd (al 10 % sobre Carbono seco) (50 mg) como catalizador a presión atmosférica durante 6 horas. El catalizador se retiró por filtración en una capa de Celite®. El Celite® se lavó con CH₂Cl₂/MeOH. El filtrado se evaporó para dar 375 mg (95 %) del compuesto intermedio 18.

20

B. Preparación de los compuestos

Ejemplo B1

25 Preparación del compuesto 1



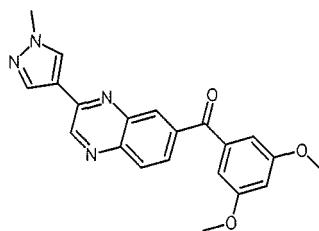
30 El compuesto intermedio 2 (1,3 g; 4,8 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1 g; 4,8 mmol), solución acuosa de carbonato sódico 2 M (2,4 ml; 4,8 mmol) en etilenglicol dimetil éter (20 ml) se desgasificaron con N₂ durante 15 minutos. Pd(PPh₃)₄ (0,55 g; 0,48 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se vertió en H₂O y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (2,2 g) se purificó por SFC quiral [(CHIRALPAK AD- H, 5 μm, 250 x 20 mm), fase móvil (CO₂ al 40 %, EtOH al 60 %)], proporcionando: 800 mg del compuesto 1 (53 %).

35

Ejemplo B2

40 Preparación del compuesto 2

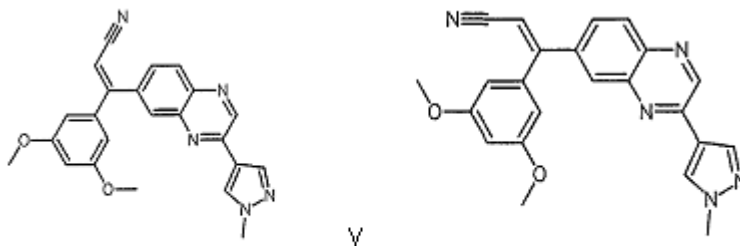
40



A una mezcla del compuesto intermedio 3 (3 g; 8,9 mmol) en THF (100 ml) se añadieron cloruro de 3,5-dimetoxibenzoilo (3,6 g; 18 mmol), solución acuosa de carbonato sódico 2 M (70 ml; 140 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (313 mg; 0,45 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas, se filtró a través de una capa de Celite®, se lavó con DCM y agua. La fase orgánica se decantó y se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 15-40 µm, 90 g), fase móvil (NH₄OH al 0,1 %, DCM al 97 %, MeOH al 3 %)], proporcionando dos fracciones de 120 mg y 60 mg del compuesto 2.

Ejemplo B3

Preparación de los compuestos 3 y 4



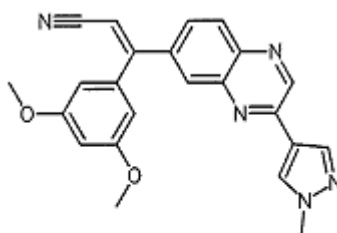
compuesto 3

compuesto 4

Una mezcla de 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalina (1 g; 3,45 mmol), 3-(3,5-dimetoxifenil)-2-propenonitrilo (654 mg; 3,5 mmol), acetato de paladio (II) (Pd al 47 %) (39 mg; 0,17 mmol), carbonato potásico (1,24 g; 12,7 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (1,8 g; 5,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 140 °C usando un microondas con modo único (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que varía de 0 a 400 W durante 40 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite®. El Celite® se lavó con EtOAc. La fase orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 15-40 µm, 90 g), fase móvil (gradiente de NH₄OH al 0 %, DCM al 100 %, MeOH al 0 % a NH₄OH al 0,1 %, DCM al 95 %, MeOH al 5 %)]. Las fracciones puras se recogieron y se evaporó hasta sequedad. El residuo (245 mg) se purificó por cromatografía en fase inversa [(X-Bridge-C18, 5 µm, 30 * 150 mm), fase móvil (gradiente de NH₄HCO₃ al 60 % (solución al 0,5 %), ACN al 40 % a NH₄HCO₃ al 0 % (solución al 0,5 %), ACN al 100 %)], proporcionando 20 mg (1,5 %) del compuesto 3 y 70 mg de residuo que se purificó por SFC quirál [(CHIRALPAK AD-H, 5 µm, 250 x 20 mm), fase móvil (isopropilamina al 0,3 %, CO₂ al 60 %, EtOH al 20 %, iPrOH al 20 %)], proporcionando 33 mg (2,4 %) del compuesto 4.

Ejemplo B4 (preparación alternativa de B3)

Preparación del compuesto 4



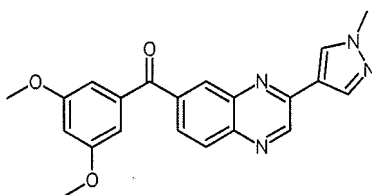
compuesto 4

El experimento se realizó 9 veces en la misma escala de 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalina (1,88 g; 6,5 mmol):

- 5 Una mezcla de 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalina (1,88 g; 6,5 mmol), 3-(3,5-dimetoxifenil)-2-propenonitrilo (1 g; 5,5 mmol), acetato de paladio (II) (Pd al 47 %) (73 mg; 0,33 mmol), TEA (2,7 ml; 19,5 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (0,2 g; 0,65 mmol) en acetonitrilo (3,9 ml) se agitaron a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los 9 experimentos se combinaron para el tratamiento. Se añadió agua y DCM. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 24,3 g del producto en bruto.
- 10 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 20-45 µm, 1000 g), fase móvil (gradiente de heptano al 20 %, AcOEt al 80 % a heptano al 0 %, AcOEt al 100 %)], proporcionando 5 g (21 %) del compuesto 4.

Ejemplo B5 (preparación alternativa de B2)

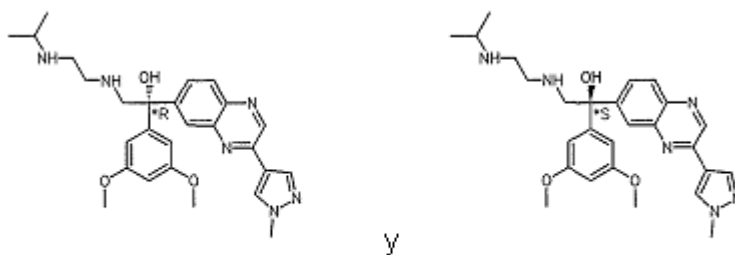
- 15 Preparación del compuesto 2



- 20 7-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalina (8 g; 28 mmol), ácido 3,5-dimetoxibencenoborónico (9,4 g; 52 mmol), triclorhexilfosfina (145 mg; 0,52 mmol), acetato de paladio (II) (Pd al 47 %) (39 mg; 0,17 mmol), TEA (9,6 ml; 69 mmol) en tolueno (50 ml) en 0,5 MPa de CO (gas) a 100 °C durante 66 horas. Este experimento se combinó con un mismo experimento preparado con 2 g de 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalina. La mezcla se diluyó con DCM y agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en [(SiOH Irregular 20-45 µm 1000 g), fase móvil (HEPTANO al 20 %, EtOAc al 80 %)], proporcionando 2,65 g (20 %) del compuesto 2, p.f. = 162 °C.
- 25

Ejemplo B6

- 30 Preparación de los compuestos 5 y 6



compuesto 5

compuesto 6

- 35 Una mezcla del compuesto intermedio 5 (700 mg; 1,8 mmol) y N-isopropiletildiamina (98 %) (4,55 ml; 36, mmol) en etanol (7 ml) se calentó a reflujo durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. El etanol se evaporó. El residuo (1,5 g) se purificó primero por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 20-45 µm, 450 g), fase móvil (NH₄OH al 0,8 %, DCM al 92 %, MeOH al 8 %)]. Las fracciones del compuesto esperado se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (467 mg) se purificó por SFC aquiral [(AMINO, 6 µm, 150 x 21,2 mm), fase móvil (ISOPROPILAMINA al 0,3 %, CO₂ al 60 %, MeOH al 40 %)]. Las fracciones del compuesto esperado se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó a continuación mediante SFC quiral [(CHIRALPAK AD-H, 5 µm, 250 x 20 mm), fase móvil (ISOPROPILAMINA al 0,3 %, CO₂ al 65 %, EtOH al 35 %)]. Las dos fracciones de los compuestos esperados se combinaron y el disolvente se evaporó para dar 125 mg de un enantiómero (primera fracción), y 130 mg del otro enantiómero (segunda fracción).
- 40

- 45 La primera fracción (125 mg – 14 %) se convirtió en la sal de HCl (5 equiv.) en MeOH. Se añadió Et₂O. El precipitado se retiró por filtración y se secó para dar 138 mg de un producto sólido de color marrón. Este producto se basificó con una mezcla de agua con hielo y NH₄OH. Se añadió DCM y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó, proporcionando 94 mg de residuo. Este residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(Sílice con Estabilidad, 5 µm, 150 x 30,0 mm), fase móvil (Gradiente de NH₄OH al 0,2 %, DCM al 98 %, MeOH

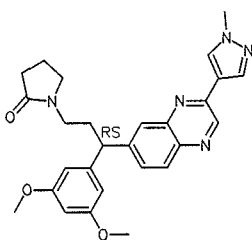
al 2 % a NH₄OH al 1,1 %, DCM al 89 %, MeOH al 11 %)], proporcionando 57 mg (6,5 %) del compuesto 5.

La segunda fracción (130 mg - 15 %) se convirtió en la sal de HCl (5 equiv.) en MeOH. Se añadió Et₂O. El precipitado se filtró y se secó para dar 92 mg de un sólido de color marrón. Este producto se basificó con una mezcla de agua con hielo y NH₄OH. Se añadió DCM y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó, proporcionando 94 mg de residuo. Este residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(Sílice con Estabilidad, 5 µm, 150 x 30,0 mm), fase móvil (Gradiente de NH₄OH al 0,2 %, DCM al 98 %, MeOH al 2 % a NH₄OH al 1,2 %, DCM al 88 %, MeOH al 12 %)], proporcionando 21 mg (2,4 %) del compuesto 6.

* se refiere a estereoquímica relativa

Ejemplo B7

Preparación del compuesto 7

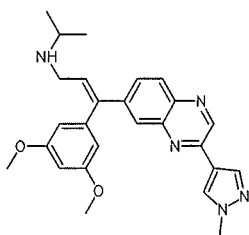


.HCl

Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite) (60 mg; 1,5 mmol) en porciones a una solución de 2-pirrolidiona (0,12 ml; 1,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 5 °C en flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora, a continuación se añadió una solución del compuesto intermedio 6 (0,5 mmol; 250 mg) en DMF seca (3 ml) gota a gota a 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora, a continuación durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se añadió EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Esférico, 10 µm, 60 g), fase móvil (NH₄OH al 0,1 %, DCM al 97 %, MeOH al 3 %)] para dar 63 mg de residuo. Este residuo se purificó por SFC aquiral [(AMINO, 6 µm, 150 x 21,2 mm); fase móvil (ISOPROPILAMINA al 0,3 %, MeOH al 20 %, CO₂ al 80 %)]. El residuo (43 mg, 8,7 %) se disolvió en MeOH y se convirtió en la sal del ácido clorhídrico con HCl/2-propanol. Se añadió Et₂O, a continuación el disolvente se evaporó a sequedad, proporcionando 32 mg (6,2 %) del compuesto 7.

Ejemplo B8

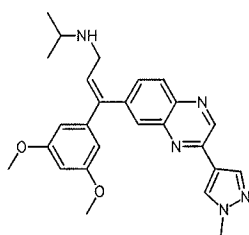
a) Preparación del compuesto 8



(Z)

Se añadió HCl 3 M (8 ml) a una solución del compuesto intermedio 9 (0,75 g; 1,38 mmol) en MeOH (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se hizo básica con una solución acuosa de K₂CO₃ al 10 % y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo (0,58 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Esférico, 10 µm, 60 g), fase móvil (NH₄OH al 0,5 %, DCM al 95 %, MeOH al 5 %)] para dar 0,55 g de residuo que se cristalizó en ACN para dar 373 mg (61 %) del compuesto 8. p.f. = 164 °C

b) Preparación del compuesto 9

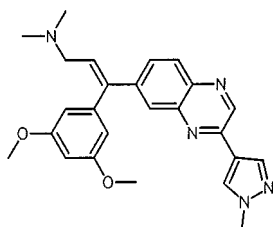


.HCl (E)

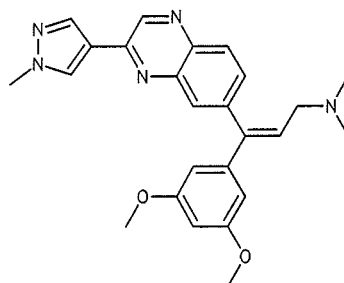
Se añadió HCl 3 M (8 ml) a una solución del compuesto intermedio 10 (0,64 g; 1,17 mmol) en MeOH (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se hizo básica con una solución acuosa de K₂CO₃ al 10 % y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se secaron. Esta fracción (0,45 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Esférico, 10 µm, 60 g), fase móvil (NH₄OH al 0,5 %, DCM al 95 %, MeOH al 5 %)] para dar 240 mg (46 %) de fracción del producto. La sal clorhídrica de esta fracción se preparó en MeOH y se cristalizó a partir de MeOH/Et₂O, proporcionando 193 mg (32 %) del compuesto 9.

Ejemplo B9

Preparación del compuesto 10 (Z)



y del compuesto 34 (E)

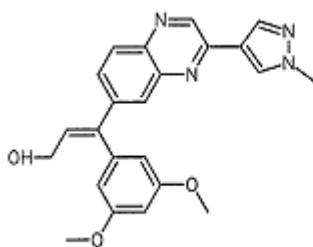


En un tubo cerrado herméticamente, en atmósfera de N₂, se agitó una suspensión de X-Phos (67 mg; 0,142 mmol), Pd₂(dba)₃ (16,3 mg; 0,018 mmol), terc-butóxido de litio (1 g; 10,7 mmol) y el compuesto intermedio 12 (1,44 g; 3,6 mmol) en 1,4-dioxano (28 ml) a temperatura ambiente durante menos de 2 minutos. A continuación se añadió 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalina (1 g; 3,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 20-45 µm, 450 g), fase móvil (Gradiente de NH₄OH al 0,4 %, DCM al 98 %, MeOH al 2 % a NH₄OH al 0,7 %, DCM al 94 %, MeOH al 6 %)]. La fracción del producto (0,75 g) se purificó por SFC aquiral [(AMINO, 6 µm, 150 x 21,2 mm), fase móvil (CO₂ al 85 %, EtOH al 15 %)]. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 270 mg de la primera fracción y 180 mg de la segunda fracción.

La primera fracción (270 mg) se cristalizó en Et₂O y ACN para dar 170 mg (11 %) del compuesto 10 (Z). p.f. 164 °C La segunda fracción (180 mg) se cristalizó en Et₂O y ACN para dar 115 mg (7,5 %) del compuesto 34 (E). p.f. 177 °C.

Ejemplo B10

Preparación del compuesto 11

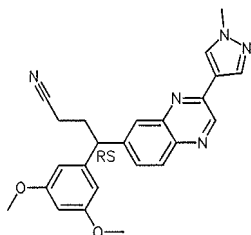


isómero Z

5 Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (solución al 20 % en tolueno) (6,75 ml; 1 mmol) gota a gota a una solución del compuesto intermedio 13 (4 g; 9 mmol) en THF seco (48 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (6,75 ml; 8,1 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (6,75 ml; 8,1 mmol) gota a gota a la mezcla a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se enfrió a -10 °C y se añadió MeOH (20 ml) gota a gota. A continuación, se añadió una solución de NH₄Cl al 10 % (25 ml) gota a gota. La mezcla se diluyó con EtOAc. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (3,83 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 20-45 µm, 450 g), fase móvil (NH₄OH al 0,1 %, DCM al 97 %, MeOH al 3 %)], proporcionando 2,1 g del compuesto 11 (58 %, sólido de color amarillo).

15 Ejemplo B11

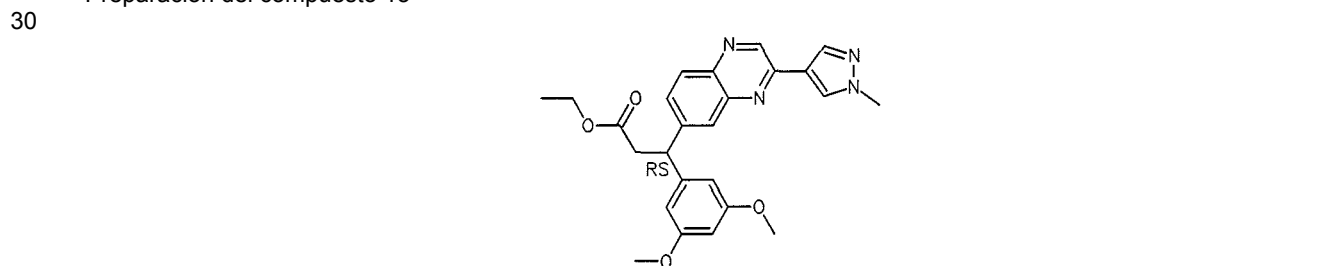
Preparación del compuesto 12



20 Se agitó cianuro de potasio (2,7 g; 41,5 mmol) en DMF (15 ml) durante 20 minutos a temperatura ambiente. Una solución del compuesto intermedio 6 (2 g; 4,1 mmol) en DMF (10 ml) se añadió a la suspensión. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 20-45 µm, 450 g), fase móvil (Gradiente de HEPTANO al 20 %, EtOAc al 80 % a HEPTANO al 10 %, EtOAc al 90 %)], proporcionando 345 mg (20 %) del compuesto 12.

25 Ejemplo B12

Preparación del compuesto 13

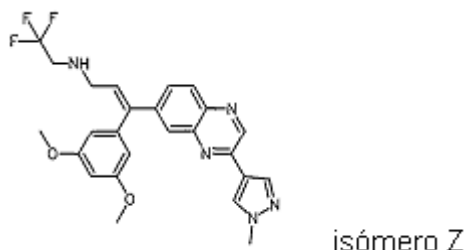


35 Se añadió magnesio (3,1 g; 129 mmol) en una porción a una suspensión del compuesto intermedio 13 (5,2 g; 11,7 mmol) en MeOH (180 ml) y THF (19 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos. La temperatura se elevó a 35 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadió hielo y una solución acuosa de NH₄Cl al 10 %. La mezcla de reacción se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó.

40 El residuo (5,3 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 15-40 µm, 90 g), fase móvil (gradiente de NH₄OH al 0 %, DCM al 100 %, MeOH al 0 % a NH₄OH al 0,1 %, DCM al 97 %, MeOH al 3 %)]. Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 3,9 g (74 %) del compuesto 13.

Ejemplo B13

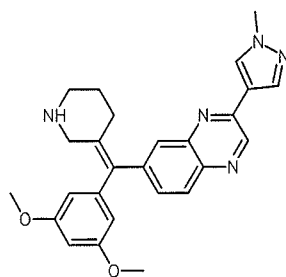
Preparación del compuesto 14



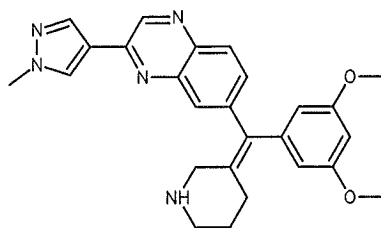
- 5 Se añadió 2,2,2-Trifluoroetilamina (0,76 ml; 9,5 mmol) a una solución del compuesto intermedio 14 (200 mg, 0,475 mmol) en ACN (2 ml). La mezcla se calentó a 90 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada con hielo y EtOAc. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (325 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(Sílice Sunfire, 5 µm, 150 x 30,0 mm), fase móvil (Gradiente de NH₄OH al 0 %, DCM al 100 %, MeOH al 0 % a NH₄OH al 0,5 %, DCM al 95 %, MeOH al 5 %)], proporcionando 145 mg de fracción del producto (63 %) que se cristalizó con ACN/Et₂O. El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O y se secó para dar 118 mg del compuesto 14 (51 %, sólido de color blanco). p.f. =145 °C

Ejemplo B14

- 15 Preparación del compuesto 15 (Z)



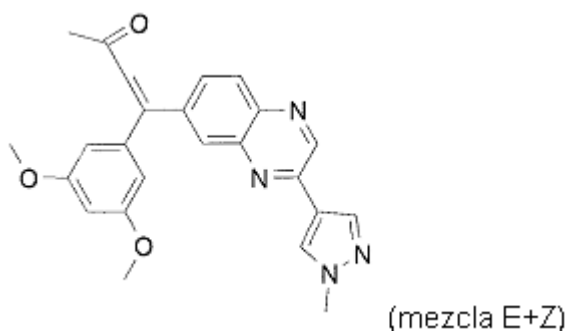
- 20 y del compuesto 41 (E)



- 25 Se añadió HCl 3 M (5 ml) a una solución del compuesto intermedio 18 (0,375 g; 0,69 mmol) en MeOH (12 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se hizo básica con una solución acuosa de K₂CO₃ al 10 % y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo (340 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(Sílice con Estabilidad, 5 µm, 150 x 30,0 mm), fase móvil (Gradiente de NH₄OH al 0,2 %, DCM al 98 %, MeOH al 2 % a NH₄OH al 1 %, DCM al 90 %, MeOH al 10 %)] para dar 46 mg de una fracción que se recogió en DCM y se evaporó para dar 45 mg (15 %, isómero Z, p.f. =124 °C, goma) del compuesto 15 y 77 mg de una segunda fracción que se recogió en DCM, y se evaporó para dar 70 mg (23 %, isómero E, p.f. = 130 °C, goma) del compuesto 41.

Ejemplo B15

- 35 Preparación del compuesto 27

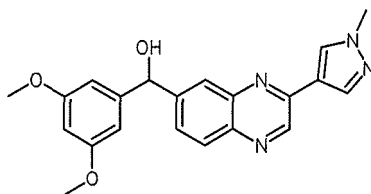


5 7-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalina (8,76 g; 30,3 mmol), (3E)-4-(3,5-dimetoxifenil)-3-buten-2-ona (5 g; 24,2 mmol), acetato de paladio (II) (Pd al 47 %) (272 mg; 1,2 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (738 mg; 2,4 mmol) y TEA (10, ml; 72,7 mmol) en ACN (35 ml) se agitaron a reflujo (80 °C) durante 48 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite®. El Celite® se lavó con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo (13,8 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 20-45 µm, 450 g), fase móvil (NH₄OH al 0,1 %, DCM al 98 %, iPrOH al 2 %)], proporcionando 3,4 g de residuo. Este residuo se purificó por SFC quiral [(CHIRALPAK IC, 5 µm, 250 x 20 mm), fase móvil (CO₂ al 50 %, EtOH al 25 %, iPrOH al 25 %)], proporcionando 2,1 g del compuesto 27 (21 %, un aceite de color amarillo).

C. Reacciones de conversión

15 Ejemplo C1

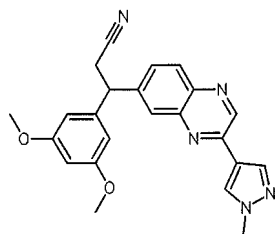
Preparación del compuesto 17



20 Se añadió borohidruro sódico (414 mg; 10,95 mmol) en porciones a una solución del compuesto 2 (2,05 g; 5,5 mmol) en MeOH (15 ml) y THF (5 ml) a 5 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió agua. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. El precipitado se retiró por filtración proporcionando 1,74 g (84 %) del compuesto 17.

25 Ejemplo C2

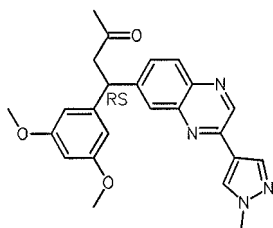
Preparación del compuesto 18



30 Se añadió magnesio (1,7 g; 71,3 mmol) a una suspensión del compuesto B3 (2,7 g; 6,8 mmol) en MeOH (70 ml) y THF (40 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas. La temperatura se elevó a 35 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadieron hielo y una solución acuosa de NH₄Cl al 10 %. La mezcla de reacción se extrajo con DCM, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 15-40 µm, 300 g), fase móvil (NH₄OH al 0,1 %, DCM al 98 %, MeOH al 2 %)] para dar 2,6 g de fracción del producto que se cristalizó en ACN, se filtró y se secó para dar 1,51 g (56 %) del compuesto 18, p.f. = 165 °C.

40 Ejemplo C2a

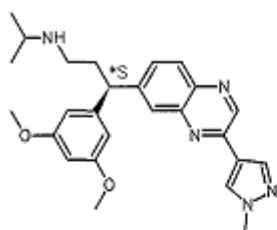
Preparación del compuesto 16



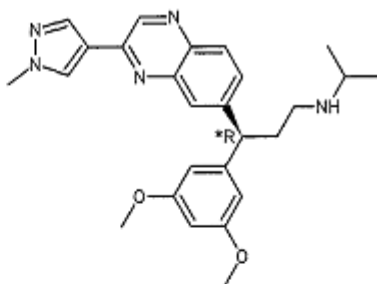
- 5 Se añadieron limaduras de magnesio (1,36 g, 55,7 mmol) en una porción a una solución del compuesto 27 (2,1 g, 5,1 mmol) en MeOH (80 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadieron hielo y una solución acuosa de NH₄Cl al 10 %. La mezcla de reacción se extrajo con DCM, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó parcialmente. Se burbujeó aire en las solución. Se añadió Pd al 10 %/C (0,4 g) y se burbujeó aire durante 1 día. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite®. El Celite® se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó. El residuo (2,07 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 15-40 µm, 300 g), fase móvil (NH₄OH al 0,1 %, 97,5 % DCM, MeOH al 2,5 %)], proporcionando 1 g del compuesto 16 (47 %, sólido de color naranja, p.f. = 154 °C).

Ejemplo C3

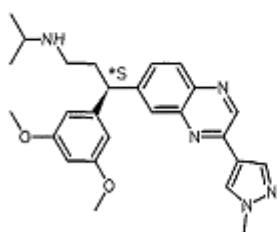
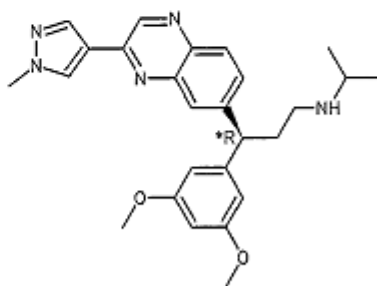
- 15 Preparación de



Compuesto 19



y compuesto 32 y

. ácido oxálico
Compuesto 19a. ácido oxálico
y compuesto 32a

- 20 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (574 µl; 7,4 mmol) a una solución del compuesto 22 (1 g; 2,5 mmol) y TEA (1,4 ml, 9,9 mmol) en ACN (3 ml) a 5 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió isopropilamina (16,8 ml). La mezcla se calentó a 90 °C en tubos cerrados herméticamente usando un microondas con modo único (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que varía de 0 a 400 W durante 60 minutos. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo se recogió en DCM y agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 20-45 µm, 450 g), fase móvil (NH₄OH al 0,5 %, DCM al 92 %, MeOH al 8 %)]. Las fracciones se recogieron y se evaporaron proporcionando 1,26 g de un residuo que se purificó adicionalmente mediante SFC quiral [(CHIRALPAK AD-H, 5 µm, 250 x 20 mm), fase móvil (ISOPROPILAMINA al 0,3 %, iPrOH al 40 %, CO₂ al 60 %)] para dar 439 mg de un enantiómero (compuesto 19) y 470 mg del otro enantiómero (compuesto 32). La primera

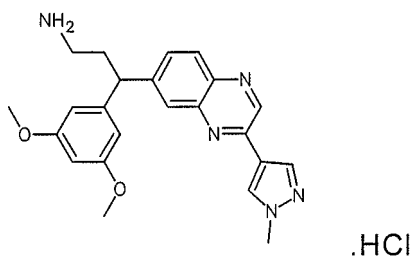
fracción (439 mg) se convirtió en la sal de HCl en MeOH. Se añadió Et₂O. El precipitado se retiró por filtración y se secó para dar 410 mg de un producto sólido. Debido a una cierta degradación, este producto se basificó con una mezcla de agua con hielo y solución acuosa de K₂CO₃ al 10 %. Se añadió DCM y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó, proporcionando 440 mg de residuo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(Sílice Sunfire, 5 µm, 150 x 30,0 mm), fase móvil (Gradiente de NH₄OH al 0,2 %, DCM al 98 %, MeOH al 2 % a NH₄OH al 1,3 %, DCM al 87 %, MeOH al 13 %)]. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 315 mg del compuesto 19 (rotación óptica = +20,7 (589 nm, c = 0,28, DMF, 20 °C). Este compuesto se convirtió en su sal del ácido oxálico en EtOH. El precipitado se retiró por filtración y se secó para dar 255 mg (18 %) del compuesto 19a, p.f. = 162 °C.

La segunda fracción (470 mg) se convirtió en la sal de HCl en MeOH. Se añadió Et₂O. El precipitado se retiró por filtración y se secó para dar 400 mg de un producto sólido. Debido a una cierta degradación, este producto y su filtrado se recogieron y se basificaron con una mezcla de agua con hielo y solución acuosa de K₂CO₃ al 10 %. Se añadió DCM y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó, proporcionando 440 mg de residuo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(Sílice Sunfire, 5 µm, 150 x 30,0 mm), fase móvil (Gradiente de NH₄OH al 0,2 %, DCM al 98 %, MeOH al 2 % a NH₄OH al 1,3 %, DCM al 87 %, MeOH al 13 %)] Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 276 mg del compuesto 32 (rotación óptica = -22,7 (589 nm, c = 0,26, DMF, 20 °C) que se convirtió en su sal del ácido oxálico en EtOH. El precipitado se retiró por filtración y se secó para dar 217 mg (16 %) del compuesto 32a. p.f. = 172 °C.

* se refiere a estereoquímica relativa

Ejemplo C4

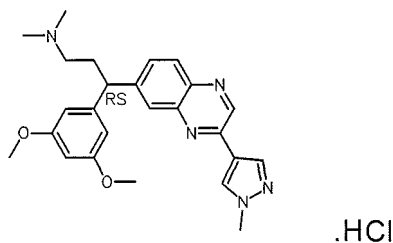
a) Preparación del compuesto 20



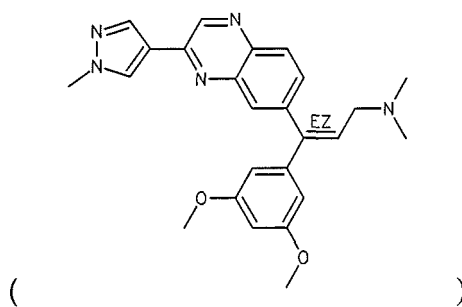
Una solución del compuesto 18 (1,1 g; 2,75 mmol) se hidrogenó a temperatura ambiente en amoníaco 7 N en MeOH (250 ml) y THF (50 ml) con Níquel Raney (1,13 g) como catalizador en un reactor con recipiente de presión (Parr®) (0,2 MPa). Se burbujeó aire en la mezcla durante 4 horas. El catalizador se retiró por filtración sobre una capa de Celite®. El filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, (15-40 µm, 90 g), fase móvil (Gradiente de DCM al 100 %, MeOH al 0 % a DCM al 85 %, MeOH al 15 %)]. Las fracciones puras se recogieron y se evaporó a sequedad. Las fracciones deseadas se combinaron (790 mg), se disolvieron en MeOH y se convirtieron en la sal del ácido clorhídrico con HCl/2-propanol. El compuesto se cristalizó en MeOH. El precipitado se agitó durante 30 minutos, se retiró por filtración, se lavó con Et₂O y se secó, proporcionando 792 mg (61 %) del compuesto 20.

Ejemplo C5

Preparación del compuesto 21



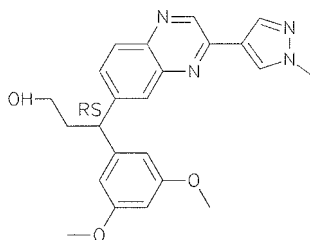
El compuesto 36



se preparó de acuerdo con el protocolo B13 (208 mg, 0,484 mmol) se hidrogenó a temperatura ambiente en MeOH (4 ml) con Pd (al 10 % sobre carbono seco) (50 mg, 0,471 mmol) como catalizador a presión atmosférica. Después de 2 horas, el catalizador se retiró por filtración en una capa de Celite® Celite® se lavó con CH₂Cl₂/MeOH. El filtrado se evaporó. El residuo (180 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(Sílice Sunfire, 5 µm, 150 x 30,0 mm), fase móvil (Gradiente de NH₄OH al 0,2 %, DCM al 98 %, MeOH al 2 % a NH₄OH al 1,2 %, DCM al 88 %, MeOH al 12 %)], proporcionando 56 mg de fracción del producto que se convirtió en la sal de HCl (5 equiv.) en MeOH. Se añadió Et₂O. El precipitado se filtró y se secó para dar 50 mg del compuesto 21 (21 %).

Ejemplo C6

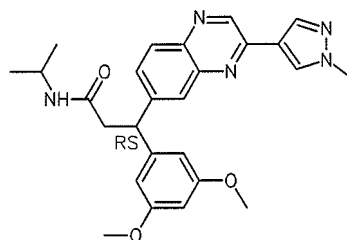
a) Preparación del compuesto 22



Se añadió LiAlH₄ (434 mg; 11,4 mmol) a una solución del compuesto 13 (3,4 g; 7,6 mmol) en THF (55 ml) a 0-5 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0-5 °C. Se añadió EtOAc con cuidado, seguido de agua. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite®. La fase orgánica se decantó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 15-40 µm, 300 g), fase móvil (NH₄OH al 0,1 %, MeOH al 3 %, DCM al 97 %)], proporcionando 1,79 g (58 %) del compuesto 22.

Ejemplo C7

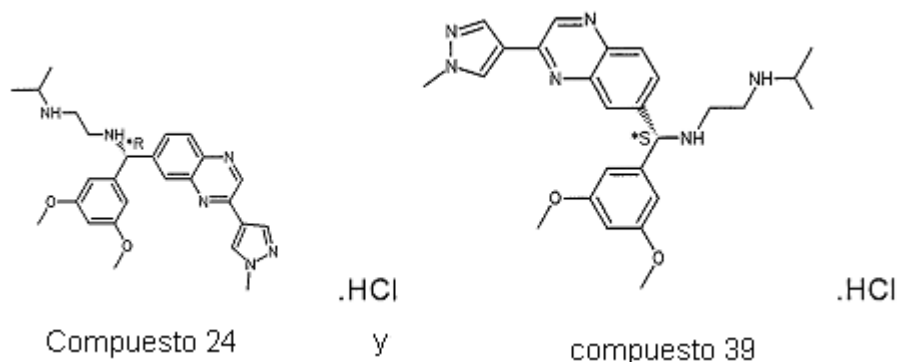
a) Preparación del compuesto 23



El compuesto 13 (400 mg; 0,9 mmol) e isopropilamina (3,4 ml; 40,3 mmol) en un tubo cerrado herméticamente se calentaron a 135 °C usando un microondas con modo único (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que varía de 0 a 400 W durante 5 horas (12 bares). Después, la reacción se agitó a 135 °C durante 12 horas en un baño de aceite. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(Sílice Sunfire, 5 µm, 150 x 30,0 mm), fase móvil (Gradiente de NH₄OH al 0 %, DCM al 100 %, MeOH al 0 % a NH₄OH al 0,5 %, DCM al 95 %, MeOH al 5 %)]. La fracción del producto deseado (91 mg, 22 %) se cristalizó en Et₂O y se filtró para dar 52 mg (12 %) del compuesto 23. p.f. = 186 °C

Ejemplo C8

40 Preparación de



El compuesto 2 (814 mg; 2,17 mmol) y N-isopropiletilendiamina (98 %) (3,6 ml; 28,3 mmol) se agitaron a 140 °C durante 7 horas, y a continuación a 60 °C durante una noche. Después de enfriar a 5 °C, se añadió MeOH (15 ml), a continuación se añadió borohidruro sódico (329 mg; 8,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5 °C y a continuación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua y la mezcla en bruto se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH Irregular, 20-45 µm, 450 g), fase móvil (NH₄OH al 0,5 %, DCM al 95 %, MeOH al 5 %)] para dar 675 mg de fracción del producto. La fracción del producto se purificó por SFC quiral [(CHIRALPAK AD-H, 5 µm, 250 x 20 mm), fase móvil (ISOPROPILAMINA al 0,3 %, CO₂ al 70 %, EtOH al 15 %, iPrOH al 15 %)]. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 240 mg de un enantiómero (primera fracción), y 237 mg del otro enantiómero (segunda fracción).

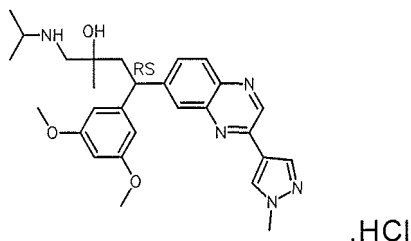
La primera fracción (240 mg) se convirtió en su sal de HCl con HCl en iPrOH (5-6 N) en ACN. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en Et₂O, se filtró y se secó para dar 267 mg (22 %) del compuesto 24.

La segunda fracción (237 mg) se convirtió en su sal de HCl con HCl en iPrOH (5-6 N) en ACN. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en Et₂O, se filtró y se secó para dar 269 mg (22 %) del compuesto 39.

* se refiere a estereoquímica relativa

20 Ejemplo C9

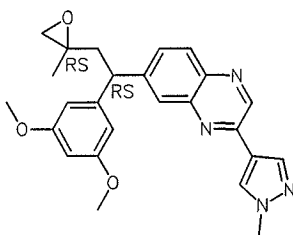
Preparación del compuesto 25



Una mezcla del compuesto 26 (180 mg; 0,418 mmol) (véase el Ejemplo C10) e isopropilamina (178 µl; 2,1 mmol) en DMF (3,5 ml) se calentó a 100 °C durante 20 horas. Se añadió isopropilamina (178 µl; 2,1 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante una noche. Se añadieron isopropilamina (1 ml; 11,7 mmol) y etanol (1 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(Sílíce Sunfire, 5 µm, 150 x 30,0 mm), fase móvil (Gradiente de NH₄OH al 0,2 %, DCM al 98 %, MeOH al 2 % a NH₄OH al 1,3 %, DCM al 87 %, MeOH al 13 %)], proporcionando, después de la evaporación de las fracciones recogidas, 200 mg de un aceite de color amarillo que se convirtió en la sal de HCl (5 equiv.) en MeOH/ Et₂O. El disolvente se evaporó para dar 200 mg (87 %) del compuesto 25.

35 Ejemplo C10

Preparación del compuesto 26



5 Se añadió terc-butóxido potásico (182 mg; 1,6 mmol) se añadió en porciones a una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (357 mg; 1,6 mmol) en dimetoximetano (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la solución se añadió gota a gota a una solución del compuesto 16 (450 mg; 1,08 mmol) en DMSO (6 ml) a 5 °C en flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora la continuación a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y EtOAc se añadió. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (473 mg) se purificó por SFC aquiral [(CIANO, 6 µm, 150 x 21,2 mm), fase móvil (CO₂ al 90 %, MeOH al 10 %)], proporcionando dos fracciones de 140 mg (28 %) y 180 mg (39 %) del compuesto 26.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con protocolos de reacción de uno de los Ejemplos mencionados anteriormente usando materiales de partida alternativos si fuera apropiado.

15 En la Tabla A1 = CoX o = BX indica que la preparación de este compuesto se describe en la Conversión X o en el Método BX.

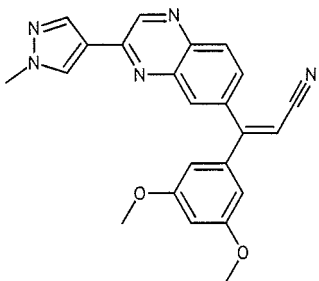
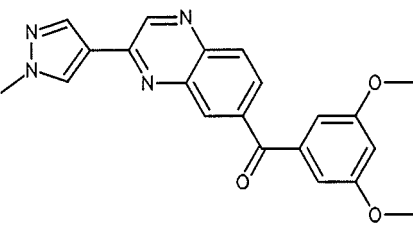
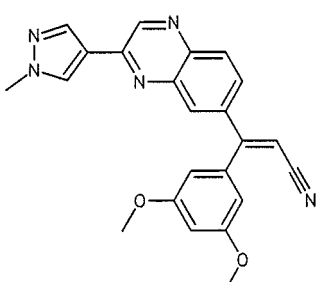
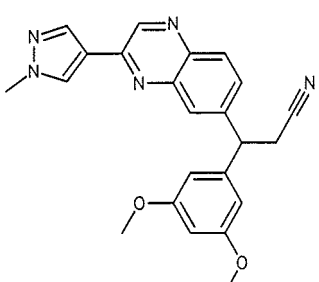
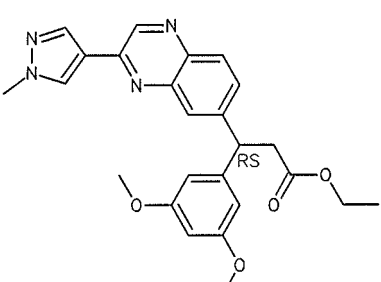
En la Tabla A1 ~CoX o ~BX indica que este compuesto se prepara de acuerdo con la Conversión X o con el Método BX.

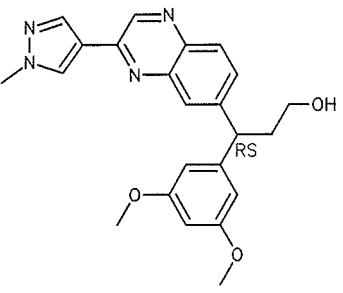
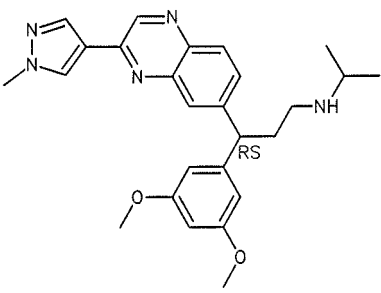
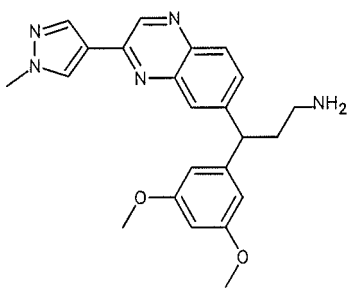
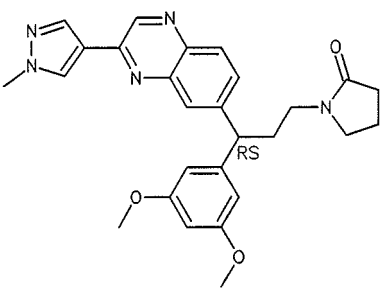
En la Tabla A1 * se refiere a estereoquímica relativa

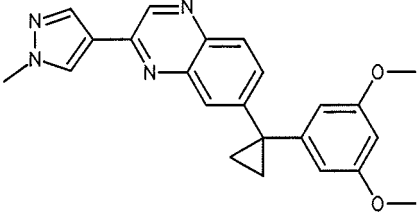
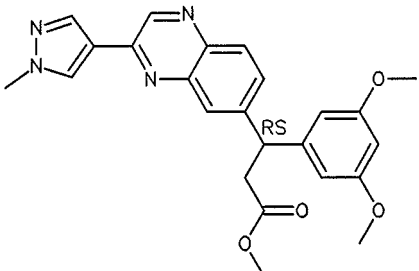
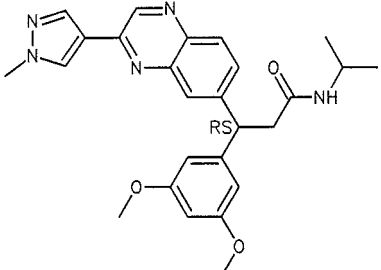
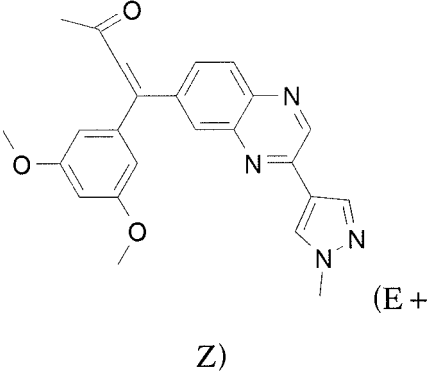
20

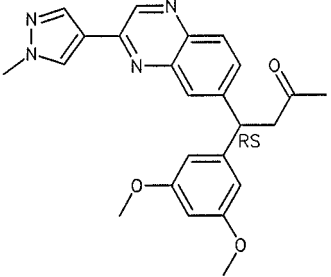
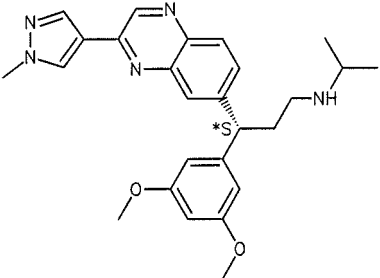
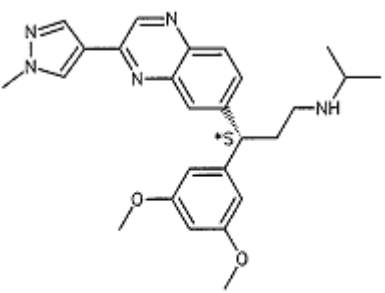
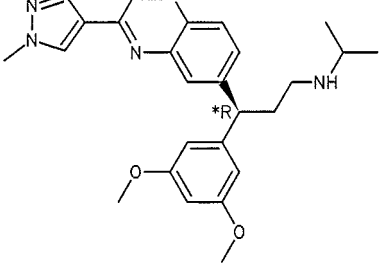
Tabla A1

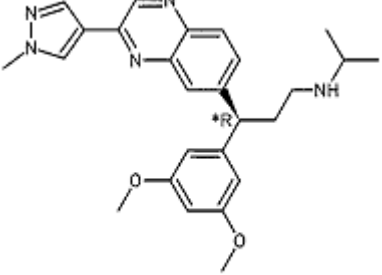
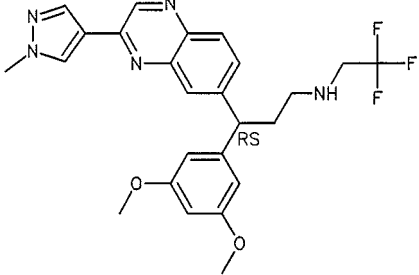
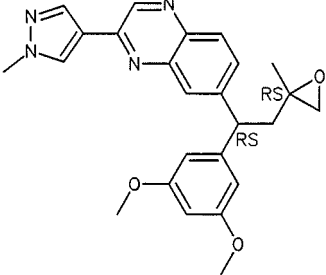
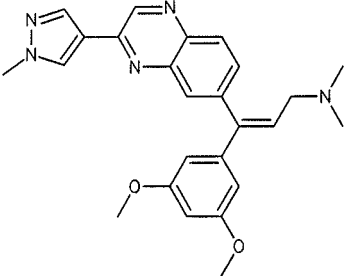
Nº Co.		Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Ta (min)	EM M+ (H+)	Método CL/CG/EM
1		= B1 (B2)					
28		~C1			2,96	317	Método 1

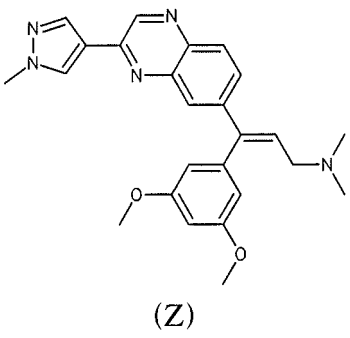
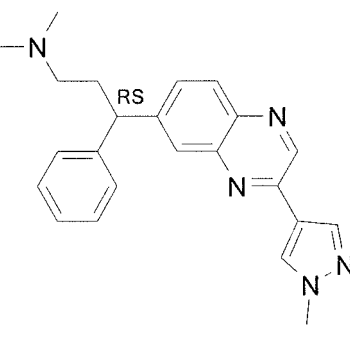
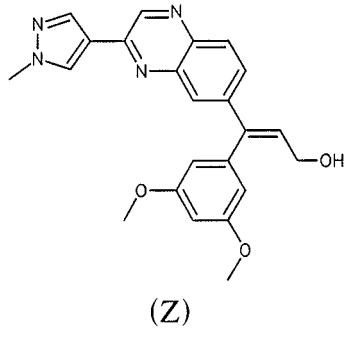
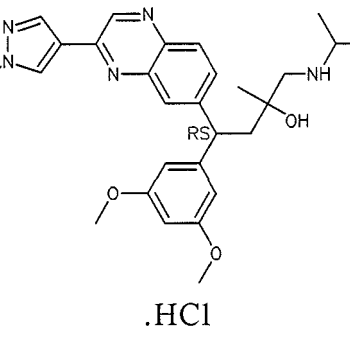
Nº Co.		Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Ta (min)	EM M+ (H+)	Método CL/CG/EM
3		= B3	223	DSC	3,93	398	Método 1
2		= B2 y B5	162	K	3,55	375	Método 1
4		= B3 y B4	204	DSC	3,63	398	Método 1
18		= C2	181	DSC	3,36	400	Método 1
13		= B12					

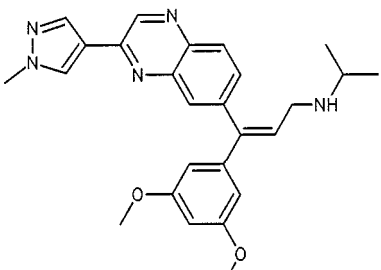
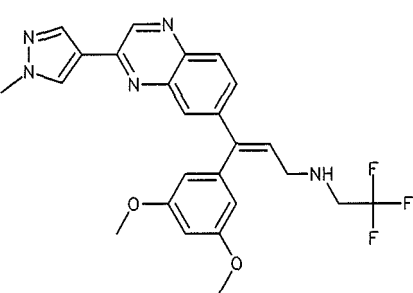
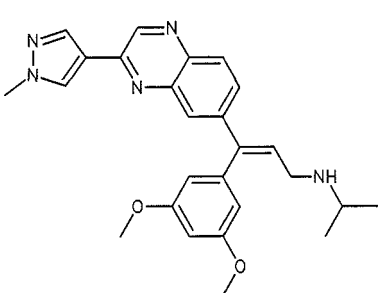
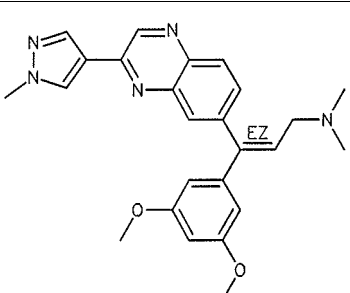
N° Co.		Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Ta (min)	EM M+ (H+)	Método CL/CG/EM
22		= C6	114	DSC	3.03	405	Método 1
29	 <p>.HCl</p>	~ C3	148	K	2,8	446	Método 1
20	 <p>.HCl</p>	= C4	211	K	2,58	404	Método 1
7	 <p>.HCl</p>	= B7			3,16	472	Método 1

N° Co.		Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Ta (min)	EM M+ (H+)	Método CL/CG/E M
30		~B7	140	K		387	Método 1
31		~ B12					
23		= C7	186	K	3,14	460	Método 1
27		= B15					

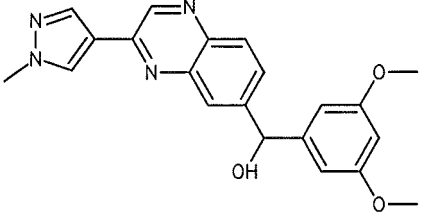
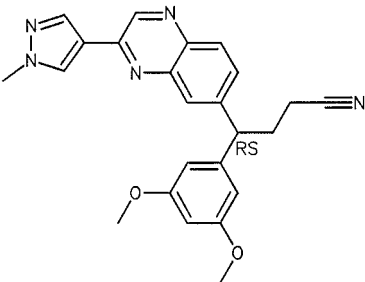
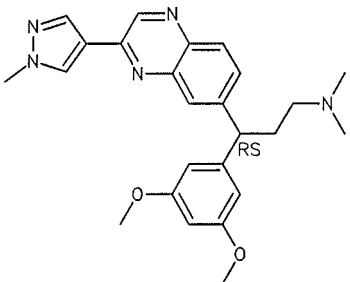
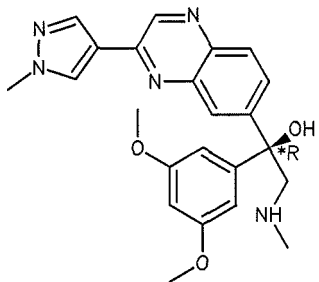
N° Co.		Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Ta (min)	EM M+ (H+)	Método CL/CG/EM
16		= C2a					
19		= C3					
19a	 <p data-bbox="422 1444 598 1478">. ácido oxálico</p>	= C3	163	DSC	2,79	446	Método 1
32		= C3					

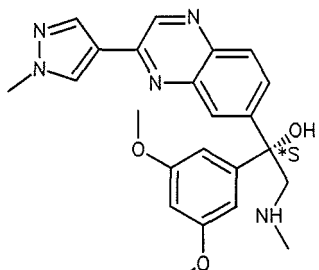
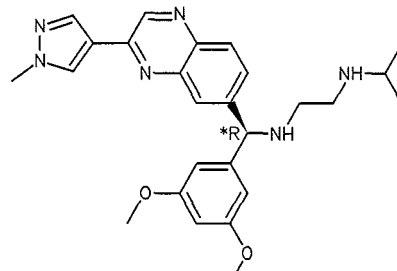
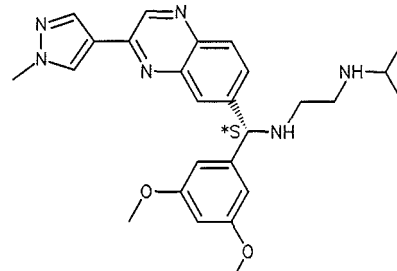
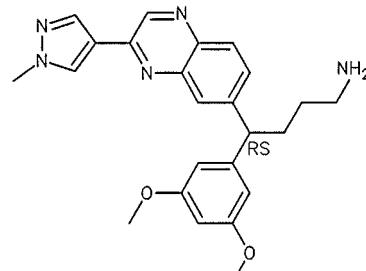
N° Co.		Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Ta (min)	EM M+ (H+)	Método CL/CG/EM
32a	 <p>. ácido oxálico</p>	= C3	172	DSC	2,81	446	Método 1
33	 <p>.HCl</p>	~ C3	162	K	3,74	486	Método 1
26		= C10					
34	 <p>(E)</p>	= B9	177	DSC	2,86	430	Método 2

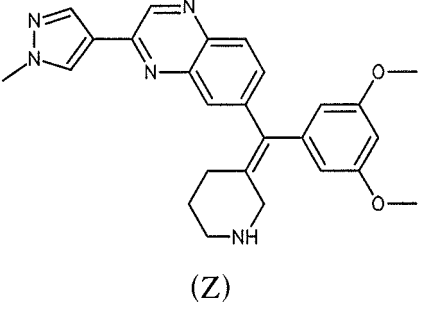
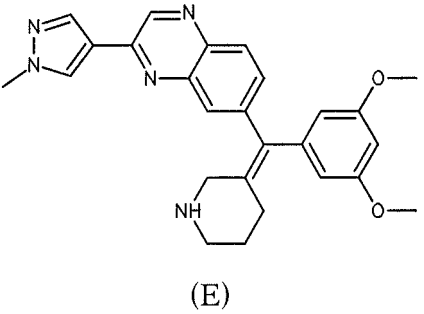
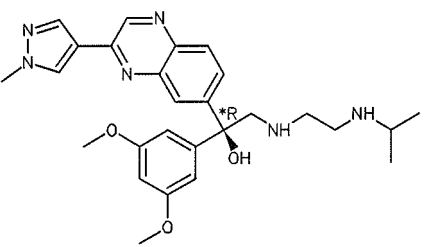
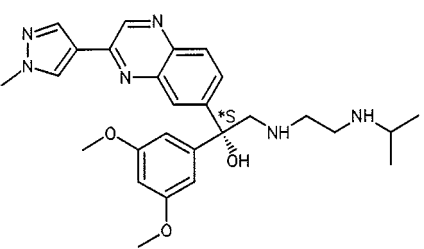
Nº Co.		Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Ta (min)	EM M+ (H+)	Método CL/CG/EM
10	 <p>(Z)</p>	= B9	164	DSC	2,89	430	Método 2
35		~ C5			2,58	372	Método 2
11	 <p>(Z)</p>	= B10					
25	 <p>.HCl</p>	= C9			2,66	490	Método 1

N° Co.		Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Ta (min)	EM M+ (H+)	Método CL/CG/EM
9	 <p>(E) .HCl</p>	= B8b					
					2,84	444	Método 1
14	 <p>(Z)</p>	= B13					
			144	DSC	3,8	385	Método 1
8	 <p>(Z)</p>	= B8a					
					2,83	444	Método 1
36		~ B13					

ES 2 541 493 T3

N° Co.		Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Ta (min)	EM M+ (H+)	Método CL/CG/EM
17		= C1					
12		= B11					
21	 <p data-bbox="486 1355 566 1400">.HCl</p>	= C5			2,66	432	Método 1
37	 <p data-bbox="486 1758 566 1803">.HCl</p>	~ B6	174	K	2,4	420	Método 1

N° Co.		Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Ta (min)	EM M+ (H+)	Método CL/CG/EM
38	 <p>.HCl</p>	~ B6	169	K	2,4	420	Método 1
24	 <p>.HCl</p>	= C8			2,66	461	Método 1
39	 <p>.HCl</p>	= C8			2,67	461	Método 1
40	 <p>.HCl</p>	~ C4	140	K	2,58	418	Método 1

N° Co.		Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Ta (min)	EM M+ (H+)	Método CL/CG/E M
15	 <p>(Z)</p>	= B14			2,64	442	Método 1
41	 <p>(E)</p>	= B14			2,76	442	Método 1
5		= B6			2,59	491	Método 1
6		= B6			2,59	491	Método 1

Parte Analítica

CL/CG/RMN

5

Procedimiento general A

10

La medida por CL se realizó usando un sistema de UPLC (Cromatografía Líquida de Ultra Rendimiento) Acquity (Waters) que comprende una bomba binaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de matriz con diodo (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos que siguen a continuación, la columna

se mantiene a una temperatura de 40 °C. El flujo de la columna se llevó a un detector de EM. El detector de EM se configuró con una fuente de ionización por electronebulización. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130 °C en el Quattro (espectrómetro de masas de cuadrupolo triple de Waters). Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos MassLynx-Openlynx de Waters-Micromass.

Método 1

Además del procedimiento general A: Se realizó UPLC en fase inversa en una columna C18 Acquity BEH (híbrido de etilsiloxano/sílice unido con puente) de Waters (1,7 µm, 2,1 x 100 mm) con un caudal de 0,35 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: acetato amónico 7 mM al 95 % / acetonitrilo al 5 %; fase móvil B: acetonitrilo al 100 %) para ejecutar una condición de gradiente de A al 90 % y de B al 10 % (mantenido durante 0,5 minutos) a A al 8 % y B al 92 % en 3,5 minutos, mantenido durante 2 min y de nuevo las condiciones iniciales en 0,5 min, mantenido durante 1,5 minutos. se usó un volumen de inyección de 2 µl se usó. El voltaje del cono era 20 V para el modo de ionización positivo y negativo. Se tomaron espectros de masas por exploración de 100 a 1000 en 0,2 segundos usando un retraso entre barridos de 0,1 segundos.

Procedimiento general B

La medida de HPLC se realizó usando un sistema HT 2795 Alliance (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de matriz con diodo (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos que siguen a continuación, la columna se mantiene a una temperatura de 30 °C. El flujo desde la columna se divide a un espectrómetro de EM. El detector de EM se configuró con una fuente de ionización por electronebulización. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 100 °C en el LCT (espectrómetro de masas Zspray de Tiempo de Vuelo de Waters). Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos MassLynx-Openlynx de Waters-Micromass.

Método 2

Además del procedimiento general B: Se realizó HPLC en fase inversa en una columna Express C18 Supelco Ascentis (2,7 µm, 3.0 x 50 mm) con un caudal de 0,7 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: acetato amónico 7 mM al 100 %; fase móvil B: acetonitrilo al 100 %) para ejecutar una condición de gradiente de A al 80 % y B al 20 % (mantenido durante 0,5 minutos) a A al 5 % y B al 95 % en 2,5 minutos, mantenido durante 4.5 minutos y de nuevo a las condiciones iniciales en 1,5 minutos y mantenido durante 1 min. Se usó un volumen de inyección de 5 µl. El voltaje del cono era 20 V para el modo de ionización positivo y negativo. Se tomaron espectros de masas por exploración de 100 a 1000 en 0,4 segundos usando un retraso entre barridos de 0,3 segundos.

Datos de RMN

Los experimentos de RMN que siguen a continuación se realizaron usando los espectrómetros Avance 500 de Bruker y Avance DRX 400 de Bruker a temperatura ambiente, usando estabilización de deuterio interno y equipado con cabeza de sonda de triple resonancia inversa (¹H, ¹³C, ¹⁵N TXI) para 500 MHz y con cabeza de sonda de doble resonancia inversa (¹H, ¹³C, SEI) para 400 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm).

Compuesto 19a

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,24 (s, 1H), 8,55 - 8,82 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,68 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 6,36 - 6,40 (m, 1 H), 4,28 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3H), 3,72 (s, 6H), 3,24 - 3,37 (m, 1 H), 2,84 (s a, 2H), 2,38 - 2,47 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,1 Hz, 6H)

Compuesto 10

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,23 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 6,57 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,47 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 2,96 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,1 6 (s, 6H)

Compuesto 14

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,23 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 3,17 - 3,32 (m, 4H), 2,65 - 2,75 (m, 1 H)

Compuesto 8

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,22 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J = 8,8, 1,3 Hz,

1H), 7,53 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,56 (s a, 1H), 6,46 (t, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,38 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 3,21 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,69 - 2,78 (m, 1H), 1,76 (s a, 1H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 6H)

Compuesto 29

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,25 (s, 1 H), 8,72 - 9,00 (m, 2H), 8,62 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,92 (s a, 1 H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,58 (s a, 2H), 6,38 (s a, 1H), 4,33 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,72 (s, 6H), 3,24 - 3,34 (m, 1H), 2,74 - 2,89 (m, 2H), 2,53 - 2,59 (m, 2H), 1,19 (d, J = 4,1 Hz, 6H)

10 Parte farmacológica

Ensayos biológicos A

15 FGFR1 (ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 30 µl, se incubó FGFR1 (h) (25 ng/ ml) con HEPES 50 mM a pH 7,5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, Triton-X-100 al 0,01 %, Btn-Flt3 500 nM y ATP 5 µM en presencia del compuesto (1 % DMSO final). Después de incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente la reacción se detuvo con EU-anti P-Tyr 2,27 nM, EDTA 7 mM, SA-XL-665 31,25 nM y BSA al 0,02 % que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. A continuación se midió la señal de Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (TR-FRET) (ex 340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) se midió a continuación y los resultados se expresan en RFU (Unidades Relativas de Fluorescencia). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones del compuesto (intervalo de 10 µM a 0,1 nM) y se usaron para calcular un valor de CI₅₀ (M) y de pCI₅₀ (-logCI₅₀).

25 FGFR2 (ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 30 µl, se incubó FGFR2 (h) (150 ng/ml) con HEPES 50 mM a pH 7,5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, Triton-X-100 al 0,01 %, Btn-Flt3 500 nM y ATP 0,4 µM en presencia del compuesto (DMSO al 1 % final). Después de incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente la reacción se detuvo con EU-anti P-Tyr 2,27 nM, EDTA 7 mM, SA-XL-665 31,25 nM y BSA al 0,02 % que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. A continuación se midió la señal de Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (TR-FRET) (ex 340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) y los resultados se expresan en RFU (Unidades Relativas de Fluorescencia). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones del compuesto (intervalo de 10 µM a 0,1 nM) y se usaron para calcular un valor de CI₅₀ (M) y de pCI₅₀ (-logCI₅₀).

35 FGFR3 (ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 30 µl, se incubó FGFR3 (h) (40 ng/ml) con HEPES 50 mM a pH 7,5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, Triton-X-100 al 0,01 %, Btn-Flt3 500 nM y ATP 25 µM en presencia del compuesto (DMSO al 1 % final). Después de incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente la reacción se detuvo con EU-anti P-Tyr 2,27 nM, EDTA 7 mM, SA-XL-665 31,25 nM y BSA al 0,02 % que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. A continuación se midió la señal de Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (TR-FRET) (ex 340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) y los resultados se expresan en RFU (Unidades Relativas de Fluorescencia). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones del compuesto (intervalo de 10 µM a 0,1 nM) y se usaron para calcular un valor de CI₅₀ (M) y de pCI₅₀ (-logCI₅₀).

50 FGFR4 (ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 30 µl, se incubó FGFR4 (h) (60 ng/ml) con HEPES 50 mM a pH 7,5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, Triton-X-100 al 0,01 %, Btn-Flt3 500 nM y ATP 5 µM en presencia del compuesto (DMSO al 1 % final). Después de incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente la reacción se detuvo con EU-anti P-Tyr 2,27 nM, EDTA 7 mM, SA-XL-665 31,25 nM y BSA al 0,02 % que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. A continuación se midió la señal de Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (TR-FRET) (ex 340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) y los resultados se expresan en RFU (Unidades Relativas de Fluorescencia). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones del compuesto (intervalo de 10 µM a 0,1 nM) y se usaron para calcular un valor de CI₅₀ (M) y de pCI₅₀ (-logCI₅₀).

60 KDR (VEGFR2) (ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 30 µl, se incubó KDR (h) (150 ng/ml) con HEPES 50 mM a pH 7,5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, Triton-X-100 al 0,01 %, Btn-Flt3 500 nM y ATP 3 µM en presencia del compuesto (DMSO al 1 % final). Después de incubación durante 120 minutos a temperatura ambiente la reacción se detuvo con

EU-anti P-Tyr 2,27 nM, EDTA 7 mM, SA-XL-665 31,25 nM y BSA al 0,02 % que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. A continuación se midió la señal de Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (TR-FRET) (ex 340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) y los resultados se expresan en RFU (Unidades Relativas de Fluorescencia). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones del compuesto (intervalo de 10 μ M a 0,1 nM) y se usaron para calcular un valor de CI_{50} (M) y de pCI_{50} ($-\log CI_{50}$).

Ba/F3-FGFR1 (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)

En una placa de 384 pocillos, se pulverizaron 100 nl de dilución del compuesto en DMSO antes de la adición de 50 μ l de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo fenol, FBS al 10 %, L-Glutamina 2 mM y 50 μ g/ml de Gentamicina) que contenía 20000 células por pocillo de células transfectadas con Ba/F3-FGFR1. Las células se pusieron en una incubadora a 37 °C y con CO₂ al 5 %. Después de 24 horas, se añadieron 10 μ l de solución de Azul de Alamar (K₃Fe(CN)₆ 0,5 mM, K₄Fe(CN)₆ 0,5 mM, Resazurina 0,15 mM y Tampón Fosfato 100 mM) a los pocillos, se incubaron durante 4 horas a 37 °C y CO₂ al 5 % antes de medir las RFU (Unidades Relativas de Fluorescencia) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) en un lector de placas de fluorescencia.

En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones del compuesto (intervalo de 10 μ M a 0,1 nM) y se usaron para calcular un valor de CI_{50} (M) y de pCI_{50} ($-\log CI_{50}$).

El mismo experimento se realizó como una contraidentificación sistemática en presencia de 10 ng/ml de IL3 murino.

Ba/F3-FGFR3 (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)

En una placa de 384 pocillos, se pulverizaron 100 nl de dilución del compuesto en DMSO antes de la adición de 50 μ l de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo fenol, FBS al 10 %, L-Glutamina 2 mM y 50 μ g/ml de Gentamicina) que contenía 20000 células por pocillo de células transfectadas con Ba/F3-FGFR3. Las células se pusieron en una incubadora a 37 °C y con CO₂ al 5 %. Después de 24 horas, se añadieron 10 μ l de solución de Azul de Alamar (K₃Fe(CN)₆ 0,5 mM, K₄Fe(CN)₆ 0,5 mM, Resazurina 0,15 mM y Tampón Fosfato 100 mM) a los pocillos, se incubaron durante 4 horas a 37 °C y CO₂ al 5 % antes de medir las RFU (Unidades Relativas de Fluorescencia) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) en un lector de placas de fluorescencia.

En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones del compuesto (intervalo de 10 μ M a 0,1 nM) y se usaron para calcular un valor de CI_{50} (M) y de pCI_{50} ($-\log CI_{50}$).

El mismo experimento se realizó como una contraidentificación sistemática en presencia de 10 ng/ml de IL3 murino.

Ba/F3-KDR (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)

En una placa de 384 pocillos, se pulverizaron 100 nl de dilución del compuesto en DMSO antes de la adición de 50 μ l de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo fenol, FBS al 10 %, L-Glutamina 2 mM y 50 μ g/ml de Gentamicina) que contenía 20000 células por pocillo de células transfectadas con Ba/F3-KDR. Las células se pusieron en una incubadora a 37 °C y con CO₂ al 5 %. Después de 24 horas, se añadieron 10 μ l de solución de Azul de Alamar (K₃Fe(CN)₆ 0,5 mM, K₄Fe(CN)₆ 0,5 mM, Resazurina 0,15 mM y Tampón Fosfato 100 mM) a los pocillos, se incubaron durante 4 horas a 37 °C y CO₂ al 5 % antes de medir las RFU (Unidades Relativas de Fluorescencia) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) en un lector de placas de fluorescencia.

En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones del compuesto (intervalo de 10 μ M a 0,1 nM) y se usaron para calcular un valor de CI_{50} (M) y de pCI_{50} ($-\log CI_{50}$).

El mismo experimento se realizó como una contraidentificación sistemática en presencia de 10 ng/ml de IL3 murino.

Ba/F3-Flt3 (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)

En una placa de 384 pocillos, se pulverizaron 100 nl de dilución del compuesto en DMSO antes de la adición de 50 μ l de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo fenol, FBS al 10 %, L-Glutamina 2 mM y 50 μ g/ml de Gentamicina) que contenía 20000 células por pocillo de células transfectadas con Ba/F3-Flt3. Las células se pusieron en una incubadora a 37 °C y con CO₂ al 5 %. Después de 24 horas, se añadieron 10 μ l de solución de Azul de Alamar (K₃Fe(CN)₆ 0,5 mM, K₄Fe(CN)₆ 0,5 mM, Resazurina 0,15 mM y Tampón Fosfato 100 mM) a los pocillos, se incubaron durante 4 horas a 37 °C y CO₂ al 5 % antes de medir las RFU (Unidades Relativas de Fluorescencia) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) en un lector de placas de fluorescencia.

En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones del compuesto (intervalo de 10 μ M a 0,1 nM) y se usaron para calcular un valor de CI_{50} (M) y de pCI_{50} ($-\log CI_{50}$).

El mismo experimento se realizó como una contraidentificación sistemática en presencia de 10 ng/ml de IL3 murino.

Los datos de Cpl_{50} para los compuestos de la invención en los ensayos mencionados anteriormente se proporcionan en la Tabla A2.

Tabla A2

Nº Co.	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	VEGFR2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (MÁS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (MÁS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (MÁS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3-FLT3 (MÁS IL3)
28	~5,82	5,58	5,43	5,07	5,8	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
3	5,64	5,29	5,66	< 5	5,4	< 5	< 5	5,29	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
2	6,93	6,68	7,18	~5	6,15	5,58	< 5	5,17	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
4	7,27	6,99	7,44	6,44	6,18	5,3	< 5	5,76	< 5	< 5	< 5	5,29	< 5
18	7,14	6,84	7,36	6,74	< 6	5,6	< 5	5,48	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
22	6,97	6,9	7,29	6,29	< 6	5,66	< 5	5,65	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
29	7,64	7,59	7,45	6,56	< 6	6,18	< 5	6,44	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
20	7,11	7,17	7,21	6,35	5,33	5,86	< 5	6,04	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
7	7,25	7,42	~7,9	6,8	6,46	5,52	< 5	5,8	< 5	5,13	< 5	< 5	< 5
30	7,04	7,3	7,36	6,32	6,3	5,23	< 5	5,63	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
23	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
19a	8,12	7,75	7,67	6,84	< 6	6,93	< 5	6,67	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
32a	6,18	6,07	~6,04	5,26	< 5	5,14	< 5	~5,03	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
33	6,65	6,42	6,86	~6	< 6	5,11	< 5	~5,11	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
34	6,88	6,77	6,97	< 6	< 6	5,08	< 5	~5,13	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
10	7,77	7,8	8,04	6,97	< 6	5,81	< 5	6,27	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
35	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
25	6,1	~6	6,15	< 6	6,25	< 5	< 5	5,13	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
9	7,22	7,06	6,91	5,83	5,35	6,51	< 5	6,82	< 5	< 5	< 5	~5,05	< 5
14	7,86	7,89	8,33	7,54	6,61	6,17	< 5	6,39	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
8	8,11	7,97	8,06	6,9	6,41	6,49	< 5	6,72	< 5	5,18	< 5	5,09	~5,06
21	7,43	7,17	7,17	6,45	< 6	5,96	< 5	6,32	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
37	~6,05	6,23	6,27	< 6	< 6	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
38	6,11	< 6	< 6	< 6	< 6	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
24	6,74	6,49	6,59	< 6	< 6	5,16	< 5	5,29	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5

Nº Co.	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	VEGFR2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (MÁS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (MÁS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (MÁS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3-FLT3 (MÁS IL3)
39	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
40	6,31	6,37	6,57	< 6	< 6	5	< 5	5,27	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
5	6,22	~6,13	6,24	< 6	< 6	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
6	6,02	6,09	6,17	< 6	< 6	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5

Ensayos Biológicos B

Ensayos de Actividad Inhibitoria de Quinasa *in vitro* de FGFR3, VEGFR2 y PDGFR

5 Se incubaron enzimas (de Upstate), preparadas a una concentración final de 2x, con compuestos de ensayo, sustrato de Flt3 biotinilado (biotin-VASSDNEYFYVDF) (Cell Signalling Technology Inc.) y ATP en el tampón de ensayo apropiado (Tabla 1). Se permitió que la reacción evolucionara durante 3 horas (FGFR3), 1 hora (VEGFR2, PDGFR-beta) a temperatura ambiente en un agitador de placas a 700 rpm antes de su detención con EDTA 35 mM, pH 8 (FGFR3, VEGFR2) o EDTA 55 mM, pH 8 (PDGFR-beta). A continuación se añadió mezcla de detección 5x (HEPES 50 mM a pH 7,5, BSA al 0,1 %, Eu-anti-pY 11,34 nM (PY20) (PerkinElmer) SA-XL665 74 nM (Cisbio) para FGFR3, HEPES 50 mM, pH 7,5, BSA al 0,1 %, Eu-anti-pY 11,34 nM (PY20), SA-XL665 187,5 nM para VEGFR2 y HEPES 50 mM, pH 7,5, BSA al 0,1 %, Eu-anti-pY 11,34 nM (PT66) (PerkinElmer), SA-XL665 375 nM (Cisbio) para PDGFR-beta) a cada pocillo y la placa se cerró herméticamente y se incubó a temperatura ambiente durante una hora en un agitador de placas a 700 rpm. A continuación se leyó la placa en un lector de placas Fusion de Packard o en un Pherastar de BMG ambos en modo TRF.

Tabla 1: Condiciones finales del ensayo para ensayos de FGFR3, VEGFR2 y PDGFR-beta

Enzima	Tampón de Ensayo 1 x	concentración de sustrato de Flt3	concentración de ATP
FGFR3	A	0,125 µM	8 µM
VEGFR2	B	0,5 µM	0,5 µM
PDGFR-beta	C	1 µM	70 µM

Los tampones para el ensayo de quinasa eran:
 A: HEPES 50 mM a pH 7,5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, TritonX-100 al 0,01 %
 B: HEPES 50 mM a pH 7,5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, TritonX-100 al 0,01 %, Ortovanadato sódico 0,1 mM
 C: HEPES 20 mM a pH 7,5, MnCl₂ 10 mM, Triton X-100 al 0,01 %, DTT 1 mM, Ortovanadato sódico 0,1 mM

Los datos de FGFR3 y VEGFR2 para los compuestos de la invención en los ensayos mencionados anteriormente se proporcionan en la Tabla A3.

Ensayos de proliferación celular de Ba/F3-TEL-FGFR3 y Ba/F3 (WT)

Se sembraron células Ba/F3-TEL-FGFR3 transfectadas de forma estable en placas de cultivo tisular de 96 pocillos de color negro con fondos transparentes en medio RPMI que contiene FBS al 10 % y 0,25 mg/ml G418 a una densidad de 5 x 10³ células/pocillo (200 µl por pocillo). Las células Ba/F3 de tipo silvestre precursoras (Nº de DSMZ: ACC 300) se sembraron en placas para cultivo tisular de 96 pocillos de color negro con fondos transparentes en medio RPMI que contiene FBS al 10 % y 2 ng/ml de IL-3 de ratón (R&D Systems) a una densidad de 2,5 x 10³ células/pocillo (200 µl por pocillo). Las placas se colocaron en una incubadora durante una noche antes de añadir los compuestos al día siguiente. Las diluciones de los compuestos se prepararon en DMSO comenzando a 10 mM y se diluyeron en los pasillos para dar una concentración final de DMSO de un 0,1 % en el ensayo. Los compuestos se dejaron en las células durante 72 horas antes de retirar las placas de la incubadora se añadieron a cada pocillo 20 µl de Azul de Alamar™ (Biosource). Las placas se colocaron en la incubadora durante 4-6 horas antes de la lectura de las placas a 535 nm (excitación) / 590 nm (emisión) en un lector de placas Fusion (Packard). Cuando la inhibición es elevada, se puede determinar una CI₅₀.

Los datos para los compuestos de la invención en los ensayos mencionados anteriormente se proporcionan en la Tabla A3.

Tabla A3

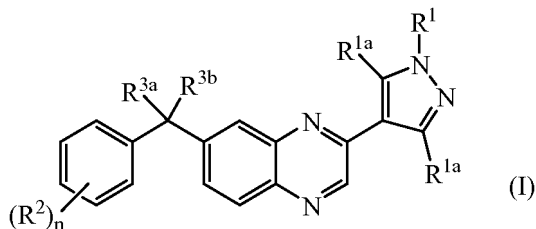
Número del compuesto	FGFR3	VEGFR2	BARF3_TEL_FGFR3	BAF3_WT
	pCI ₅₀	pCI ₅₀	pCI ₅₀	pCI ₅₀
18		5,2		
22		5,4	6,85	
29	7,7	6,0	7,7	5,3

ES 2 541 493 T3

Número del compuesto	FGFR3	VEGFR2	BARF3_TEL_FGFR3	BAF3_WT
	pCl ₅₀	pCl ₅₀	pCl ₅₀	pCl ₅₀
20		5,5		
30	7,7	6,55		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

n representa un número entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

10 R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, hidroalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroalquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquil C₁₋₆)₂;

15 cada R^{1a} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con amino o mono o di(alquil C₁₋₄)amino o -NH(cicloalquilo C₃₋₈), cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de flúor;

20 cada R² se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroalquilo C₁₋₄, hidroalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxihaloalquilo C₁₋₄, hidroxihaloalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄ en el que cada alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihaloalcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, R³, alquilo C₁₋₄ sustituido con R³, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-R¹³, alcoxi C₁₋₄ sustituido con R¹³, alcoxi C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR⁷R⁸, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR⁷R⁸, alcoxi C₁₋₄ sustituido con -NR⁷R⁸, alcoxi C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ y -C(=O)-NR⁷R⁸; o cuando dos grupos R² se unen a átomos de carbono adyacentes se pueden tomar en conjunto para formar un radical de fórmula:

30 -O-(C(R¹⁷)₂)_p-O-;

-X-CH=CH-; o

-X-CH=N-;

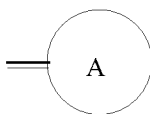
35

en el que R¹⁷ representa hidrógeno o flúor, p representa 1 o 2 y X representa O o S;

R^{3a} representa -NR¹⁰R¹¹, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, hidroalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, hidroalqueno C₂₋₆, hidroalquinilo C₂₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹ y opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, alquenilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquinilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquenilo C₂₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquinilo C₂₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, -alquil C₁₋₆-C(R¹²)=NO-R¹², alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquil C₁₋₆)₂;

55 R^{3b} representa hidrógeno o hidroxilo; con la condición de que si R^{3a} representa -NR¹⁰R¹¹, entonces R^{3b} representa hidrógeno; o

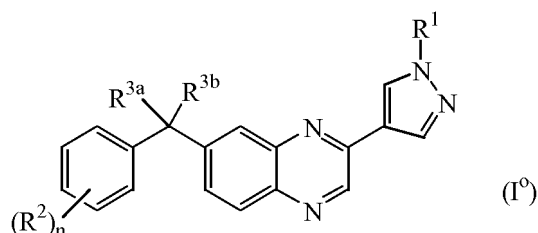
R^{3a} y R^{3b} se toman en conjunto para formar =O, para formar =NR¹⁰, para formar ciclopropilo junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar =CH-alquilo C₀₋₄ sustituido con R^{3c}, o para formar



- en el que el anillo A es un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros monocíclico que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, no estando colocado dicho heteroátomo en la posición alfa del doble enlace, en el que el anillo A está sustituido opcionalmente con ciano, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, H₂N-alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)NH-alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)₂N-alquilo C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄)NH-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquil C₁₋₄)₂;
- R^{3c} representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, R⁹, -NR¹⁰R¹¹, ciano, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o -CH(OH)-alquilo C₁₋₆; R⁴ y R⁵ cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³ o alquilo C₁₋₆ sustituido con R¹³;
- R⁶ representa cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S; dicho cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros, opcionalmente y cada uno independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada sustituyente se selecciona independientemente entre ciano, alquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵;
- R⁷ y R⁸ cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆;
- R⁹ representa cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, dicho cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, fenilo, naftilo, o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros cada uno opcionalmente y cada uno independientemente se sustituye con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada sustituyente se selecciona independientemente entre =O, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, ciano, cianoalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₄ sustituido con alquil C₁₋₄-O-C(=O)-, alquil C₁₋₄-C(=O)-, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄ en el que cada alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, hidroxihaloalquilo C₁₋₄, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alcoxi C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con R¹³, fenilo opcionalmente sustituido con R¹⁶, fenilalquilo C₁₋₆ en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con R¹⁶, heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R¹⁶;
- o cuando dos de los sustituyentes de R⁹ se unen al mismo átomo, se pueden tomar en conjunto para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S;
- R¹⁰ y R¹¹ cada uno independientemente representa hidrógeno, carboxilo, alquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, -C(=O)-R⁶, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵;
- R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄;
- R¹³ representa cicloalquilo C₃₋₈ o un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en el que dicho cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o -NR¹⁴R¹⁵;
- R¹⁴ y R¹⁵ cada uno independientemente representa hidrógeno, o haloalquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino o mono o di(alquil C₁₋₄)amino;
- R¹⁶ representa hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NR¹⁴R¹⁵ o -C(=O)NR¹⁴R¹⁵;

un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (I^o):



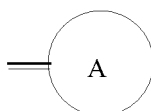
5

incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica de los mismos, en la que

n representa un número entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

- R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C_{2,4}, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquil C₁₋₆)₂; cada R² se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1,4}, alqueno C_{2,4}, alquino C_{2,4}, alcoxi C_{1,4}, hidroxialquilo C_{1,4}, hidroxialcoxi C_{1,4}, haloalquilo C_{1,4}, haloalcoxi C_{1,4}, hidroxihaloalquilo C_{1,4}, hidroxihaloalcoxi C_{1,4}, alcoxi C_{1,4}alquilo C_{1,4}, haloalcoxi C_{1,4}alquilo C_{1,4}, alcoxi C_{1,4}alquilo C_{1,4}, en el que cada alquilo C_{1,4} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihaloalcoxi C_{1,4}alquilo C_{1,4}, R¹³, alquilo C_{1,4} sustituido con R¹³, alquilo C_{1,4} sustituido con -C(=O)-R¹³, alcoxi C_{1,4} sustituido con R¹³, alcoxi C_{1,4} sustituido con -C(=O)-R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo C_{1,4} sustituido con -NR⁷R⁸, alquilo C_{1,4} sustituido con -C(=O)-NR⁷R⁸, alcoxi C_{1,4} sustituido con -NR⁷R⁸, alcoxi C_{1,4} sustituido con -C(=O)-NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ o -C(=O)-NR⁷R⁸; R^{3a} representa -NR¹⁰R¹¹, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆, alqueno C_{2,6}, alquino C_{2,6}, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialqueno C_{2,6}, hidroxialquino C_{2,6}, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alqueno C_{2,6} sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquino C_{2,6} sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, alqueno C_{2,6} sustituido con R⁹, alquino C_{2,6} sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alqueno C_{2,6} sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquino C_{2,6} sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, -alquil C₁₋₆-C(R¹²)=N-O-R¹², alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquil C₁₋₆)₂; R^{3b} representa hidrógeno o hidroxilo; con la condición de que si R^{3a} representa -NR¹⁰R¹¹, entonces R^{3b} representa hidrógeno; o R^{3a} y R^{3b} se toman en conjunto para formar =O, para formar =NR¹⁰, para formar ciclopropilo junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar =CH-alquilo C_{0,4} sustituido con R^{3c}, o para formar

45



en el que el anillo A es un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros monocíclico que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, no estando colocado dicho heteroátomo en la posición alfa del doble enlace, en el que el anillo A está sustituido opcionalmente con ciano, alquilo C_{1,4}, hidroxialquilo C_{1,4}, H₂N-alquilo C_{1,4}, (alquil C_{1,4})NH-alquilo C_{1,4}, (alquil C_{1,4})₂N-alquilo C_{1,4}, haloalquil C_{1,4})NH-alquilo C_{1,4}, alcoxi C_{1,4}alquilo C_{1,4}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C_{1,4}), -C(=O)-N(alquil C_{1,4})₂;

50

R^{3c} representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, R⁹, -NR¹⁰R¹¹, ciano, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o -CH(OH)-alquilo C₁₋₆; R⁴ y R⁵ cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con

55

-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³ o alquilo C₁₋₆ sustituido con R¹³;

5 R⁶ representa cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S; dicho cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros, opcionalmente y cada uno se sustituye independientemente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada sustituyente se selecciona independientemente entre ciano, alquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵;

15 R⁷ y R⁸ cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆;

R⁹ representa cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, fenilo, naftilo, o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, dicho cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, fenilo, naftilo, o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros cada uno opcionalmente y cada uno independientemente se sustituye con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada sustituyente se selecciona independientemente entre =O, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, ciano, cianoalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₄ sustituido con alquil C₁₋₄-O-C(=O)-, alquil C₁₋₄-C(=O)-, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄ en el que cada alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, hidroxihaloalquilo C₁₋₄, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alcoxi C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con R¹³, fenilo opcionalmente sustituido con R¹⁶, fenilalquilo C₁₋₆ en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con R¹⁶, heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R¹⁶;

30 o cuando dos de los sustituyentes de R⁹ se unen al mismo átomo, se pueden tomar en conjunto para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S; R¹⁰ y R¹¹ cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, -C(=O)-R⁶, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵;

40 R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄;

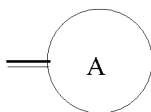
R¹³ representa cicloalquilo C₃₋₈ o un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en el que dicho cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, o -NR¹⁴R¹⁵;

45 R¹⁴ y R¹⁵ cada uno independientemente representa hidrógeno, o haloalquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino o mono o di(alquil C₁₋₄)amino; R¹⁶ representa hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -NR¹⁴R¹⁵ o -C(=O)NR¹⁴R¹⁵;

un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

- 50 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que n es 0, 1 o 2.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R¹ es alquilo C₁₋₆.
- 55 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R² es alcoxi C₁₋₄.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R^{3a} es -NR¹⁰R¹¹, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^{3a} y R^{3b} se toman en conjunto para formar =O, para formar ciclopropilo junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar =CH-alquilo C₀₋₄ sustituido con R^{3c}, o para formar



en el que el anillo A es un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros monocíclico que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, no estando colocado dicho heteroátomo en la posición alfa del doble enlace.

5 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o 7 en el que R^{3c} representa hidroxilo, -NR¹⁰R¹¹, ciano, o -C(=O)-alquilo C₁₋₆.

10 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R⁹ es un heterociclo monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, estando dicho heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre =O o alquilo C₁₋₄.

15 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R¹⁰ y R¹¹ cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵ o haloalquilo C₁₋₆, en el que R¹⁴ y R¹⁵ cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el que el compuesto se selecciona entre

20 {(Z)-3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalin-6-il]-alil}-dimetil-amina;
 {(Z)-3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalin-6-il]-alil}-isopropil-amina;
 {(Z)-3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalin-6-il]-alil}-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina;
 {(S)-3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalin-6-il]-propil}-isopropil-amina;
 {3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalin-6-il]-propil}-isopropil-amina;

25 un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

30 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en

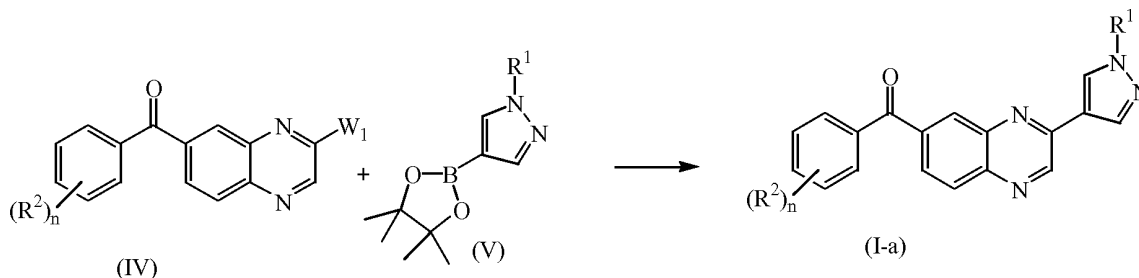
- (i) terapia; o
- (ii) la profilaxis o tratamiento de una patología o afección mediada por una FGFR quinasa; o
- (iii) la profilaxis o tratamiento de cáncer.

35 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

40 15. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de cáncer.

16. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, proceso que comprende

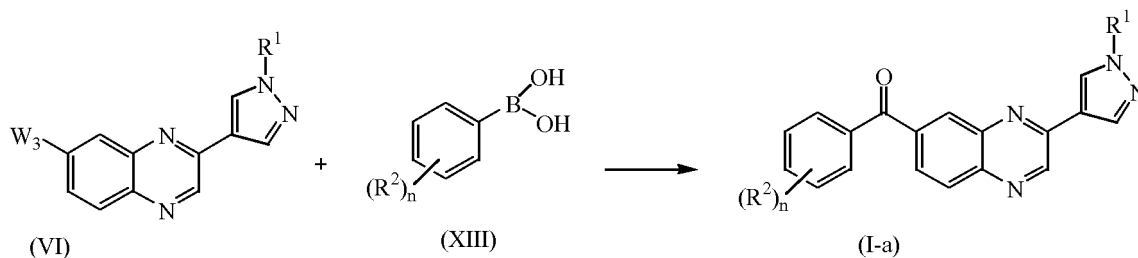
45 (I) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (IV) en la que W₁ representa un grupo saliente adecuado, con un compuesto intermedio de fórmula (V) en presencia de un catalizador adecuado, una base adecuada, y un disolvente adecuado o mezcla de disolventes,



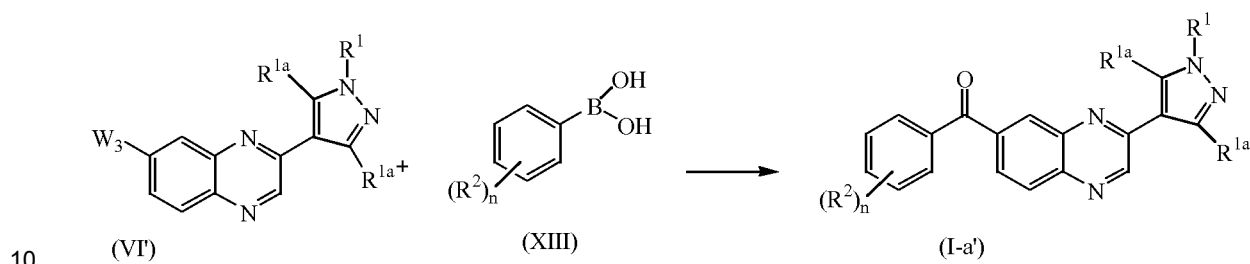
50 Con R¹, R² y n como se han definido en la reivindicación 1;

(IIa) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI) en la que W₃ representa un grupo saliente adecuado, con un compuesto intermedio de fórmula (XIII) en presencia de CO, un catalizador adecuado, un ligando adecuado,

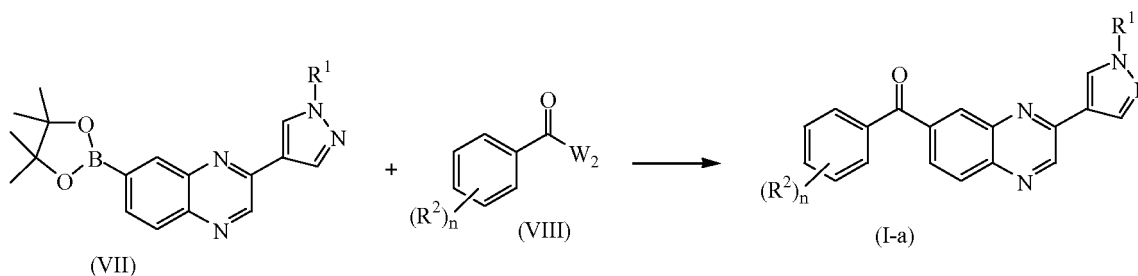
una base adecuada y un disolvente adecuado,



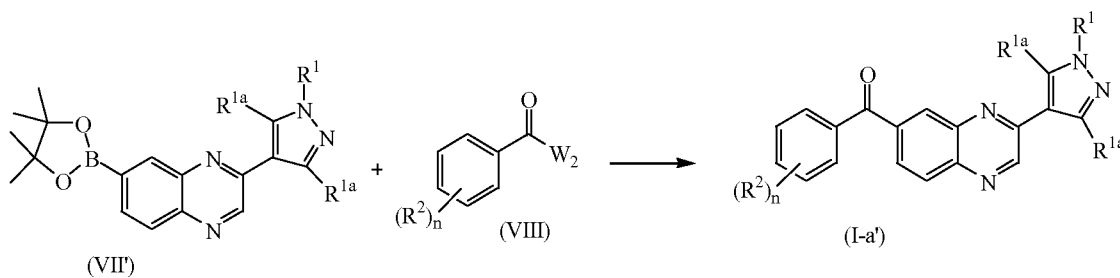
- 5 Con R^1 , R^2 y n como se han definido en la reivindicación 1;
 (IIb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI') en la que W_3 representa un grupo saliente adecuado, con un compuesto intermedio de fórmula (XIII) en presencia de CO, un catalizador adecuado, un ligando adecuado, una base adecuada, y un disolvente adecuado,



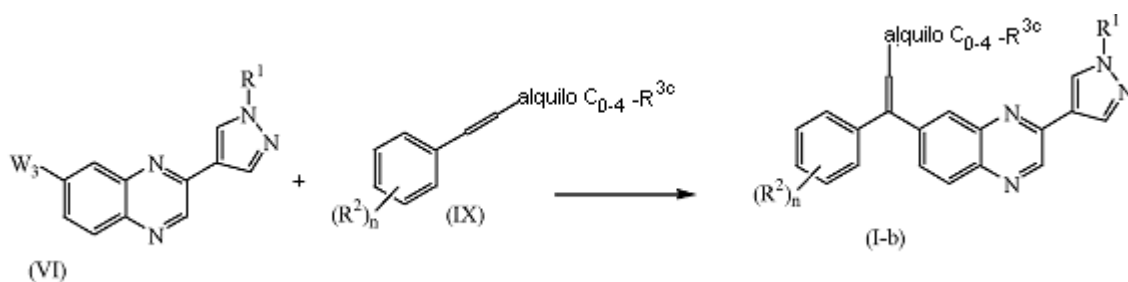
- 10
 15 Con R^1 , R^2 , R^{1a} y n como se han definido en la reivindicación 1;
 (IIIa) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VII) con un compuesto intermedio de fórmula (VIII) en la que W_2 representa un grupo saliente adecuado, en presencia de un catalizador, una base adecuada, y un disolvente adecuado,



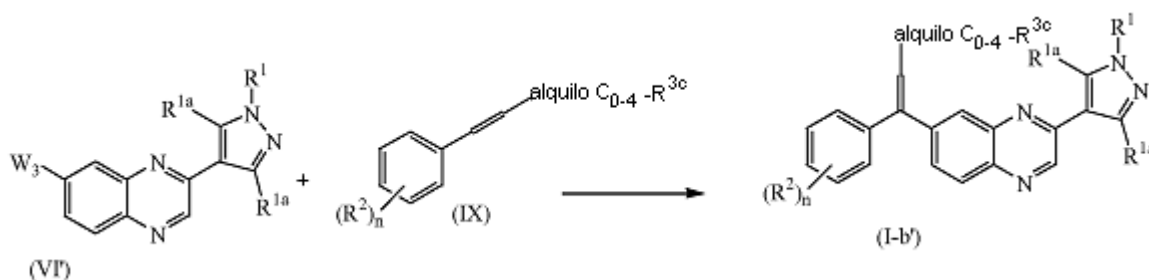
- 20 (IIIb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VII') con un compuesto intermedio de fórmula (VIII) en la que W_2 representa un grupo saliente adecuado, en presencia de un catalizador, una base adecuada, y un disolvente adecuado,



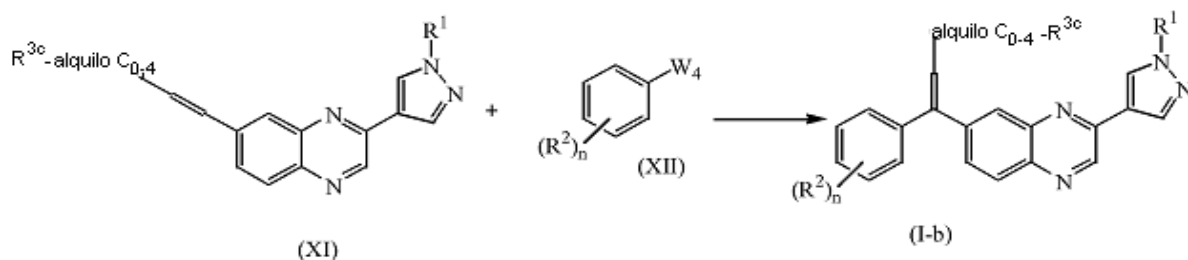
- 25
 30 Con R^1 , R^2 , R^{1a} y n como se han definido en la reivindicación 1;
 (IVa) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI) en la que W_3 representa un grupo saliente adecuado con un compuesto intermedio de fórmula (IX) en presencia de un catalizador adecuado, una base adecuada, una base sólida adecuada y un disolvente adecuado,



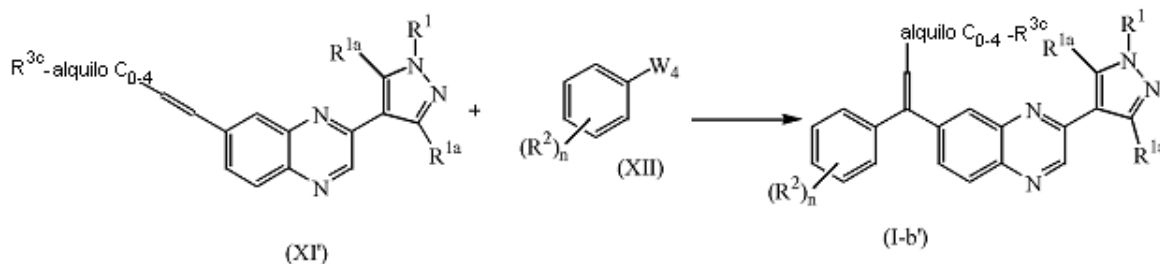
- 5 Con R^1 , R^2 , R^{3c} y n como se han definido en la reivindicación 1; (IVb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI), en la que W_3 representa un grupo saliente adecuado, con un compuesto intermedio de fórmula (IX) en presencia de un catalizador adecuado, una base adecuada, una base sólida adecuada y un disolvente adecuado,



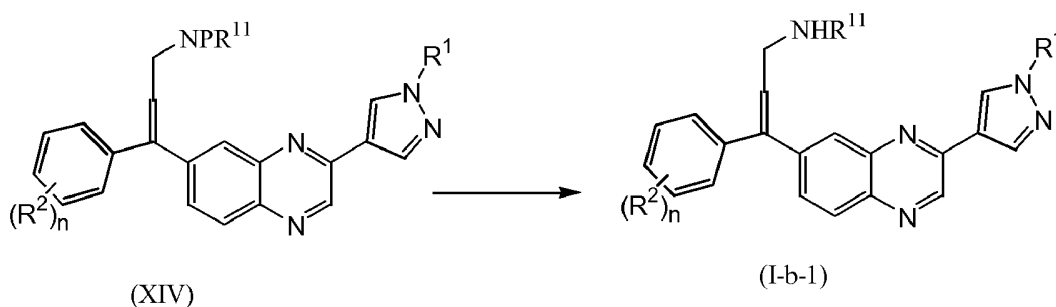
- 10 Con R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{3c} y n como se han definido en la reivindicación 1; (Va) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XI) con un compuesto intermedio de fórmula (XII) en la que W_4 representa un grupo saliente adecuado, en presencia de un catalizador adecuado, una base adecuada, una base sólida adecuada, y un disolvente adecuado,



- 15 Con R^1 , R^2 , R^{3c} y n como se han definido en la reivindicación 1; (Vb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XI') con un compuesto intermedio de fórmula (XII) en la que W_4 representa un grupo saliente adecuado, en presencia de un catalizador adecuado, una base adecuada, una base sólida adecuada y un disolvente adecuado,

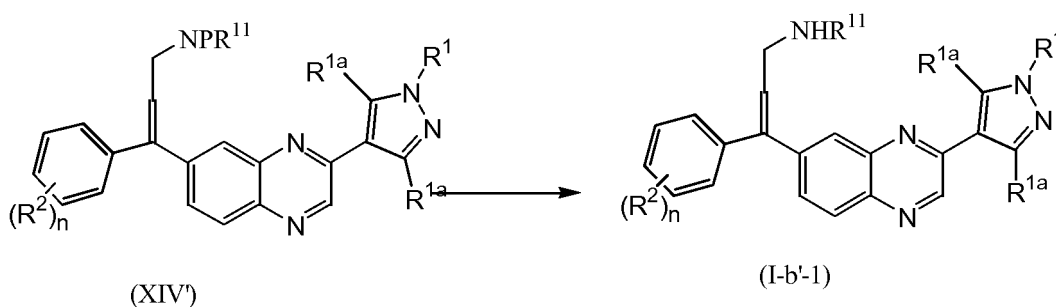


- 20 Con R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{3c} y n como se han definido en la reivindicación 1; (VIa) desproteger un compuesto intermedio de fórmula (XIV) en la que P representa un grupo protector adecuado en presencia de un ácido adecuado y un disolvente adecuado,



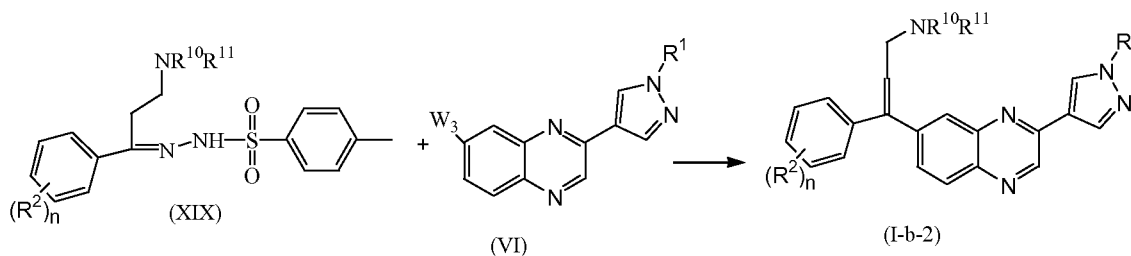
Con R^1 , R^2 , R^{11} y n como se han definido en la reivindicación 1;

- 5 (VIb) desproteger un compuesto intermedio de fórmula (XIV') en la que P representa un grupo protector adecuado en presencia de un ácido adecuado y un disolvente adecuado,



Con R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{11} y n como se han definido en la reivindicación 1;

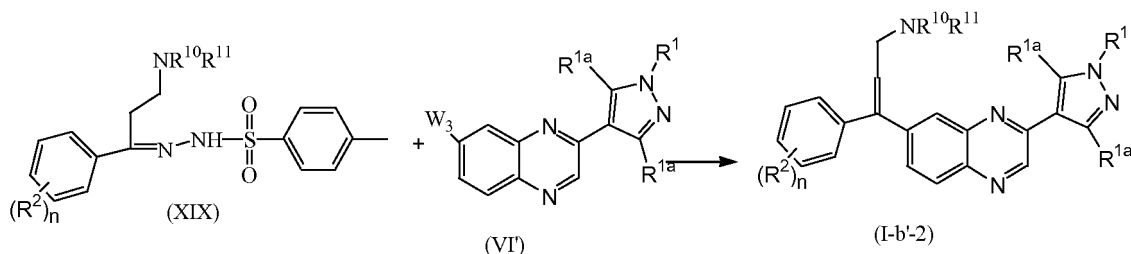
- 10 (VIIa) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XIX) con un compuesto intermedio de fórmula (VI) en la que W_3 representa un grupo saliente adecuado en presencia de un catalizador adecuado, un ligando adecuado, una base adecuada y un disolvente adecuado,



Con R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} y n como se han definido en la reivindicación 1;

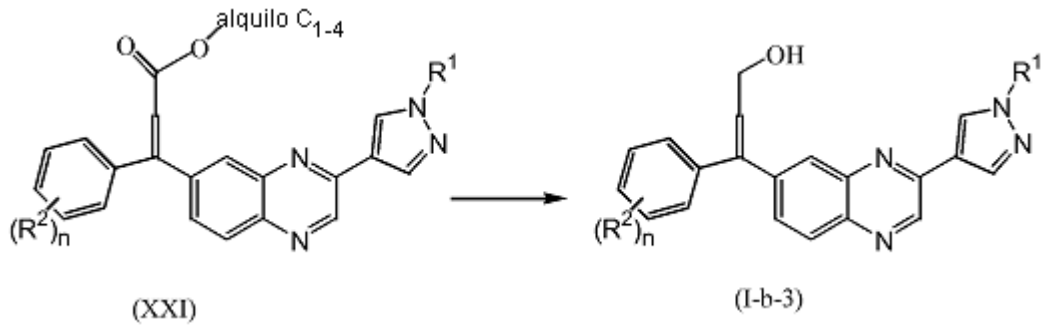
- 15 (VIIb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XIX) con un compuesto intermedio de fórmula (VI') en la que W_3 representa un grupo saliente adecuado en presencia de un catalizador adecuado, un ligando adecuado, una base adecuada y un disolvente adecuado,

20



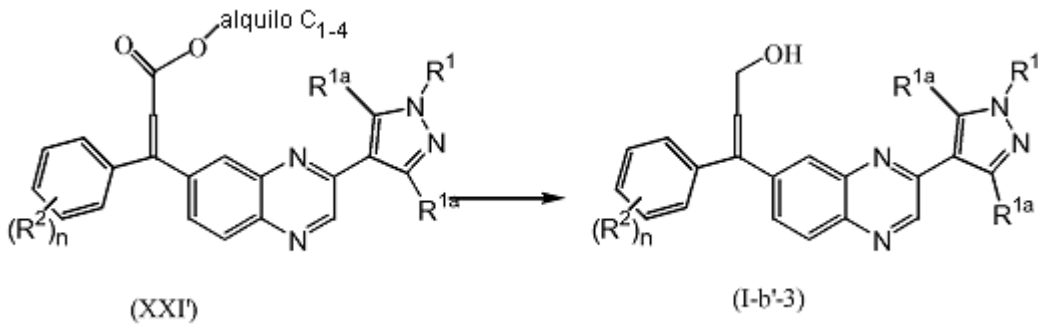
Con R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{10} , R^{11} y n como se han definido en la reivindicación 1;

- 25 (VIIIa) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXI) con un agente reductor adecuado y un disolvente adecuado,



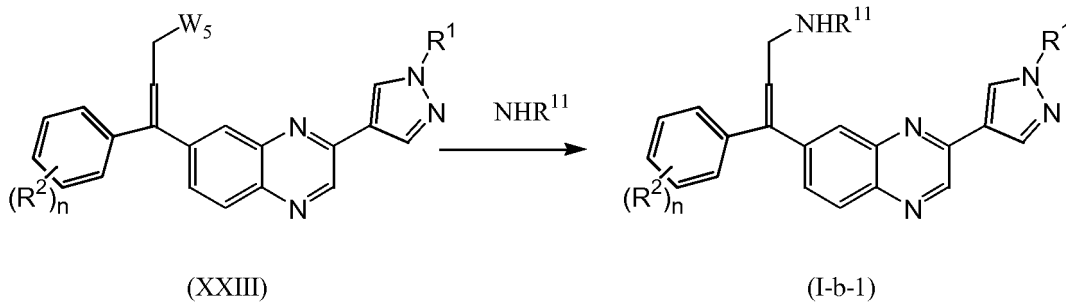
Con R^1 , R^2 y n como se han definido en la reivindicación 1;
 (VIIIb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXI) con un agente reductor adecuado y un disolvente adecuado,

5



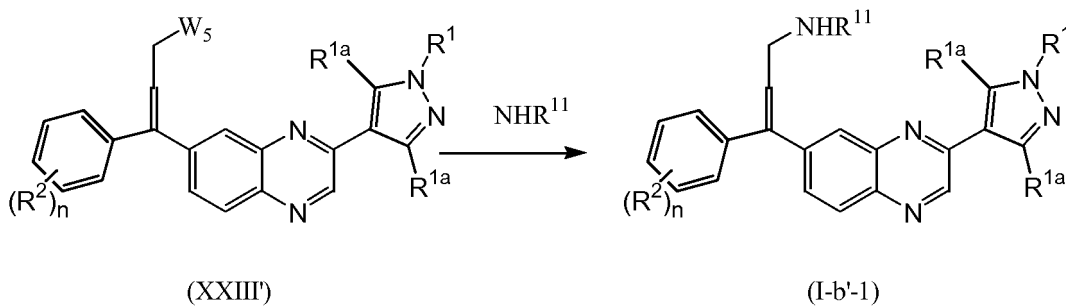
Con R^1 , R^2 , R^{1a} y n como se han definido en la reivindicación 1;
 (IXa) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXIII), en la que W_5 representa un grupo saliente adecuado, con NHR^{11} en presencia de un disolvente adecuado,

10



Con R^1 , R^2 , R^{11} y n como se han definido en la reivindicación 1;
 (IXb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXIII') en la que W_5 representa un grupo saliente adecuado, con NHR^{11} en presencia de un disolvente adecuado,

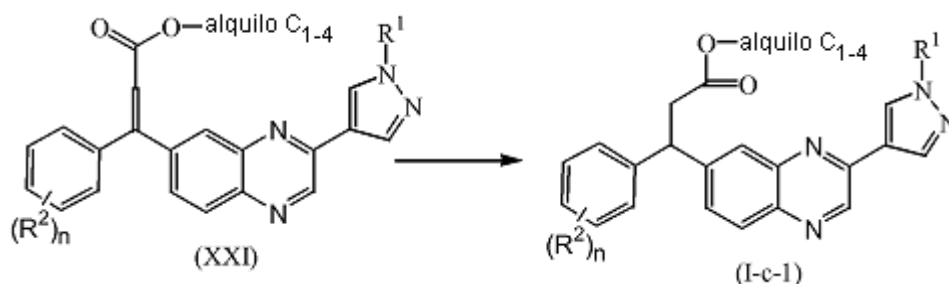
15



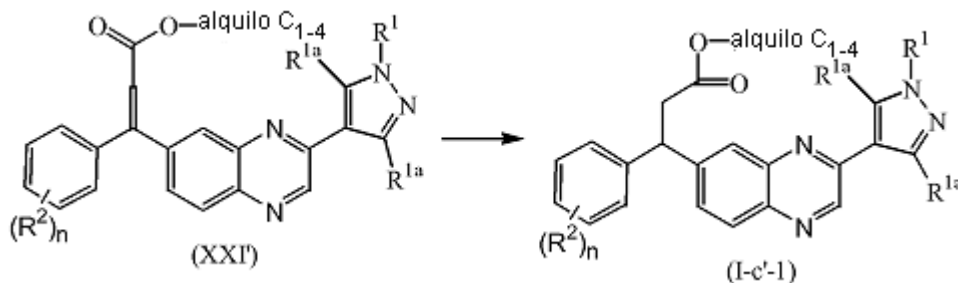
Con R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{11} y n como se han definido en la reivindicación 1;
 (Xa) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXI) con magnesio en presencia de un disolvente

20

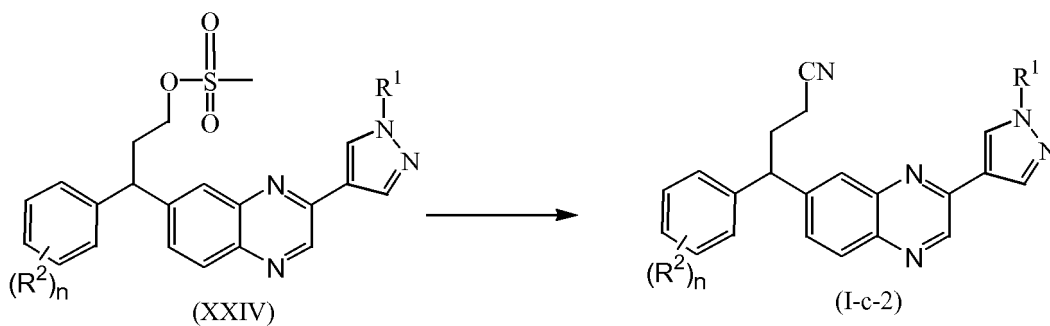
adecuado,



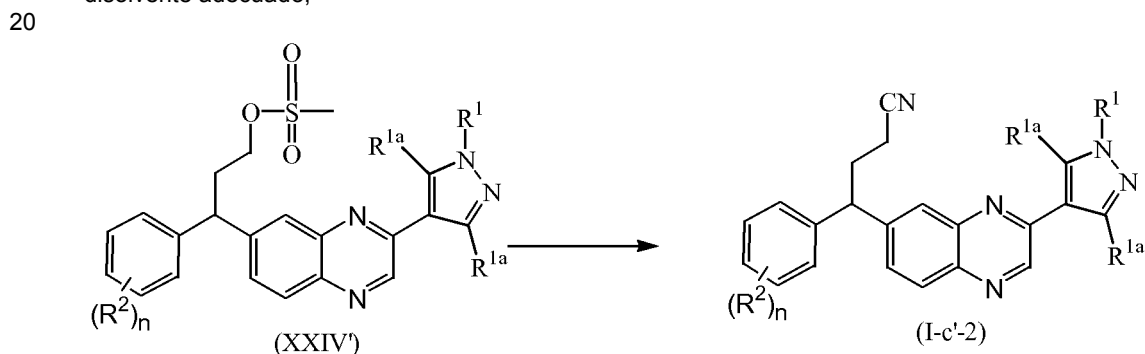
- 5 Con R^1 , R^2 y n como se han definido en la reivindicación 1;
 (Xb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXI') con magnesio en presencia de un disolvente adecuado,



- 10 Con R^1 , R^2 , R^{1a} y n como se han definido en la reivindicación 1;
 (Xla) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXIV) con cianuro potásico en presencia de un disolvente adecuado,

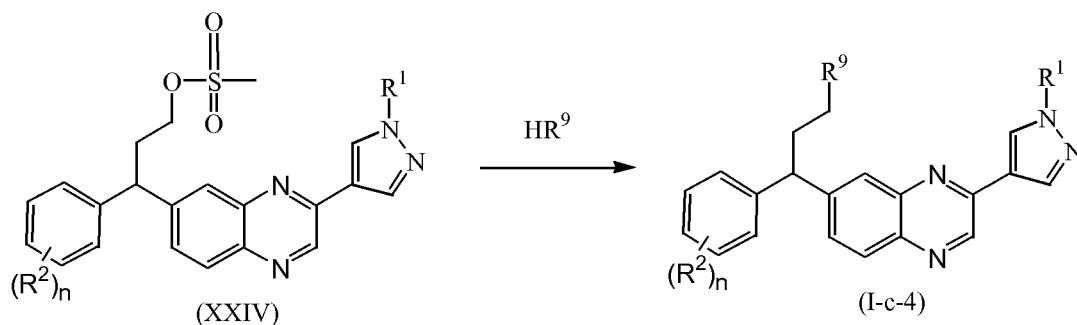


- 15 Con R^1 , R^2 y n como se han definido en la reivindicación 1;
 (Xlb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXIV') con cianuro potásico en presencia de un disolvente adecuado,

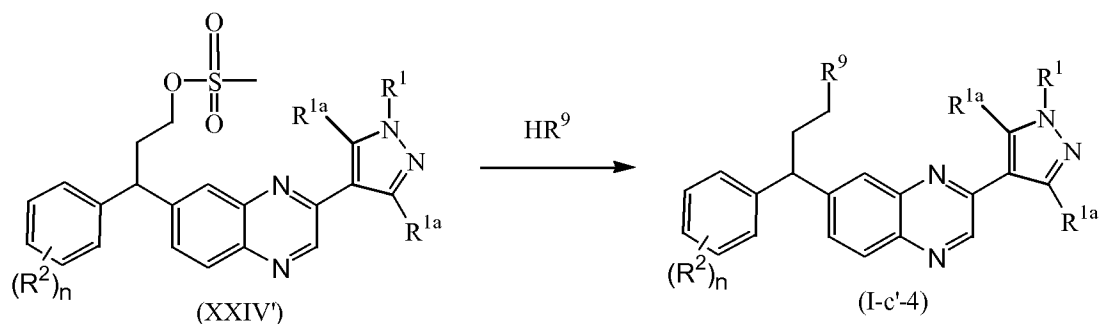


- 20 Con R^1 , R^2 , R^{1a} y n como se han definido en la reivindicación 1;
 (Xlla) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXIV) con HR^9 en presencia de una base adecuada y

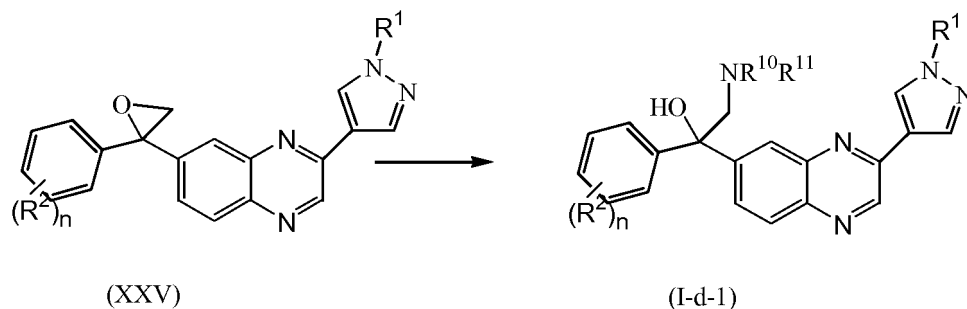
un disolvente adecuado,



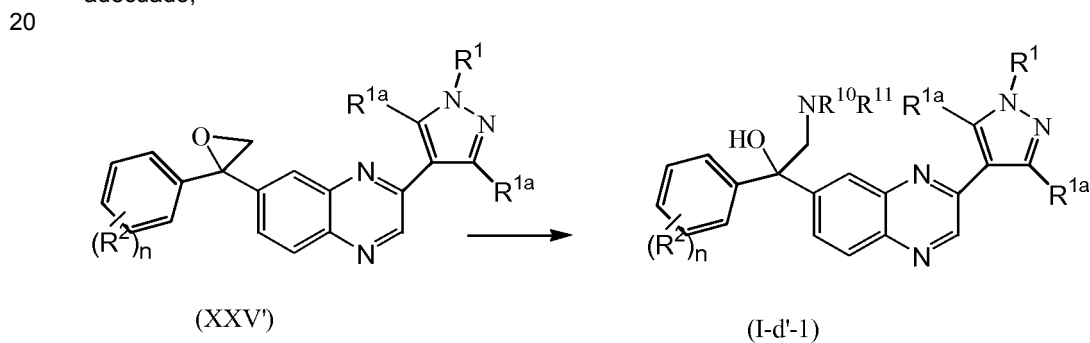
- 5 Con R^1 , R^2 , R^9 y n como se han definido en la reivindicación 1; (XIIb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXIV') con HR^9 en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado,



- 10 Con R^1 , R^2 , R^{1a} , R^9 y n como se han definido en la reivindicación 1; (XIIIa) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXV) con $\text{NHR}^{10}\text{R}^{11}$ en presencia de un disolvente adecuado,

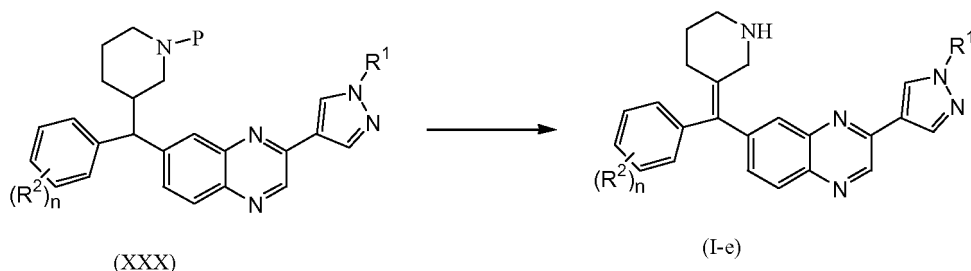


- 15 Con R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} y n como se han definido en la reivindicación 1; (XIIIb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXV') con $\text{NHR}^{10}\text{R}^{11}$ en presencia de un disolvente adecuado,

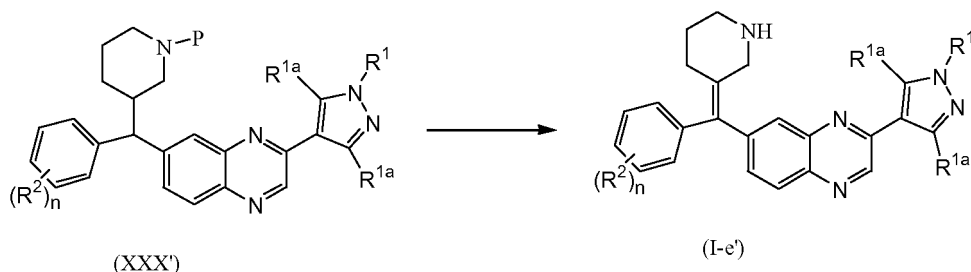


Con R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{10} , R^{11} y n como se han definido en la reivindicación 1;

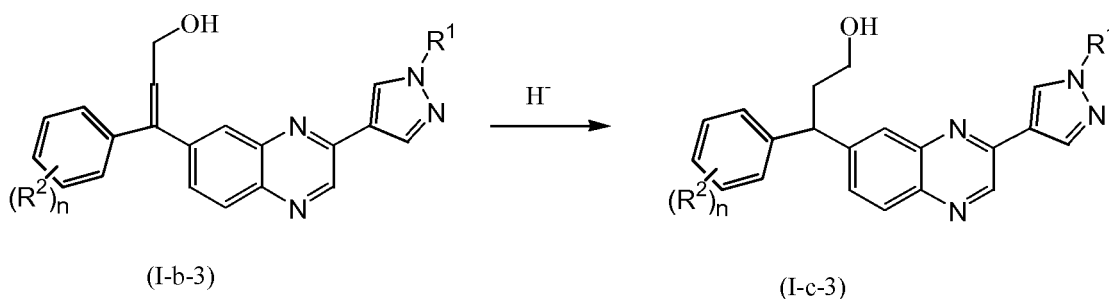
(XIVa) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXX) en la que P representa un grupo protector adecuado, con un ácido adecuado en presencia de un disolvente adecuado



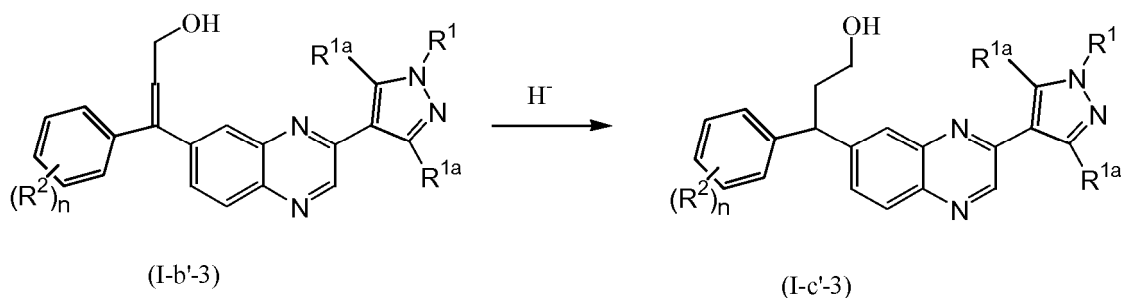
5
 Con R¹, R² y n como se han definido en la reivindicación 1;
 (XIVb) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXX') en la que P representa un grupo protector adecuado, con un ácido adecuado en presencia de un disolvente adecuado



10
 Con R¹, R², R^{1a} y n como se han definido en la reivindicación 1;
 (XVa) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I-b-3) con un agente reductor H⁻ en presencia de un disolvente adecuado,



15
 Con R¹, R² y n como se han definido en la reivindicación 1;
 (XVb) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I-b'-3) con un agente reductor H⁻ en presencia de un disolvente adecuado,



20
 Con R¹, R², R^{1a} y n como se han definido en la reivindicación 1;
 (XVI) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I).