

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 048**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/18** (2006.01)

**C07D 498/18** (2006.01)

**C07D 471/22** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 31/504** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2012 E 12769084 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2760867**

54 Título: **Inhibidores de quinasa FLT3 macrocíclica**

30 Prioridad:

**30.09.2011 WO PCT/EP2011/067084**

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

**06.05.2016**

73 Titular/es:

**ONCODESIGN S.A. (100.0%)  
20 Rue Jean Mazen B.P. 27 627  
21076 Dijon Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**BLOM, PETRA, MARCELLA FRANCOISE y  
HOFLACK, JAN, MARIE CYRIEL JOZEF**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 569 048 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

Inhibidores de quinasa FLT3 macrocíclica

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos y composiciones macrocíclicas que contienen dichos compuestos que actúan como inhibidores de la quinasa, en particular como inhibidores de FLT3 (tirosina quinasa relacionada con FMS-3). Además, la presente invención proporciona procedimientos para la preparación de los compuestos descritos, así como métodos de uso de los mismos, por ejemplo como un medicamento, en particular para el tratamiento de trastornos de proliferación celular, como el cáncer.

Antecedentes de la invención

10 Las proteínas quinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables por el control de una amplia variedad de procedimientos de transducción de señales en la célula. Han demostrado ser reguladores clave en la mayoría de las funciones celulares que incluyen la proliferación, el metabolismo celular, la supervivencia celular, la apoptosis, la reparación de daños en el DNA, la motilidad celular, .... La actividad de la proteína quinasa se basa en eventos de fosforilación que actúan como interruptores de encendido/apagado molecular que pueden modular o regular la función biológica de la proteína objetivo. La fosforilación de proteínas objetivo se produce como respuesta a una variedad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, etc.), eventos del ciclo celular, estreses ambientales o nutricionales, etc. Las funciones de la proteína quinasa apropiada en las rutas de señalización para activar o inactivar, por ejemplo, una enzima metabólica, una proteína reguladora, un receptor, una proteína del citoesqueleto, un canal o bomba de iones, o un factor de transcripción. La señalización no controlada debida a un control defectuoso de la fosforilación de proteínas ha sido implicada en una serie de enfermedades, incluyendo, por ejemplo, inflamación, alergias, enfermedades inmunes, trastornos del SNC, angiogénesis, ... Además, no es sorprendente que a menudo se convierten en oncogenes, por lo cual tienen implicaciones más importantes en múltiples tipos de cáncer, debido a sus funciones cruciales en la apoptosis, la reparación del daño del ADN, la proliferación, ...

25 Entre las familias de proteína quinasas, un ejemplo particular es la familia de receptores de tirosina quinasas de la clase III incluyendo FLT3. FLT3 (tirosina quinasa del tipo FMS-3), también conocida como quinasa de hígado fetal 2 (flk-2) o STK-I, se expresa principalmente en la superficie de las células madre y progenitoras hematopoyéticas, en particular en células progenitoras mieloides y linfoides tempranas. Se une a Flt3L para formar homodímeros que activan la señalización implicada en la proliferación, diferenciación y apoptosis de las células madre y progenitoras hematopoyéticas durante la hematopoyesis normal. Dicha dimerización produce como resultado la activación de su dominio tirosina quinasa, la autofosforilación del receptor y el posterior reclutamiento de moléculas de señalización secuencia abajo tales como la subunidad p85 de PI<sub>3</sub>K (fosfatidilinositol 3 quinasa), PLC-gamma (fosfolipasa C gamma), STAT5a (transductor de señal y activador de la transcripción 5a), y las tirosina quinasas de la familia SRC (Gilliland y Griffin, Blood (2002) 100 (5), 1532-42; Drexler, Leukemia (1996) 10 (4), 588-99 y Ravandi y colaboradores, Clin Cancer Res. (2003) 9 (2), 535-50). La activación de estas moléculas de señalización secuencia abajo por la fosforilación conduce a efectos proliferativos y en pro de la supervivencia de FLT3 (Gilliland y Griffin (2002) y Levis y Small, Leukemia (2003) 17 (9), 1738-1752).

40 En neoplasias malignas, FLT3 se expresa en niveles altos o las mutaciones de FLT3 causan una inducción descontrolada del receptor FLT3 y de la ruta molecular secuencia abajo. Las neoplasias hematológicas incluyen leucemias, linfomas (linfoma no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también llamado linfoma de Hodgkin), y mieloma, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica (LNC), leucemia no diferenciada aguda (LNDA), linfoma anaplásico de células grandes (LACG), leucemia prolinfocítica (LPL), leucemia mielomonocítica juvenil (LMJ), LLA de células T del adulto, LMA con mielodisplasia de linaje triple (LMA/MDLT), leucemia de linaje mixto (LLM), síndromes mielodisplásicos (SMD), trastornos mieloproliferativos (TMP), mieloma múltiple (MM), y sarcoma mieloide (Kottaridis, P. D., R. E. Gale, y colaboradores (2003) "Flt3 mutations y leukaemia". Br J Haematol 122 (4): 523-38). El sarcoma mieloide también se asocia con mutaciones de FLT3 (Ansari-Lari, Ali y colaboradores, FLT3 mutations in myeloid sarcoma. British Journal of Haematology. 2004 septiembre 126 (6): 785-91).

50 Las mutaciones de FLT3 se han detectado en aproximadamente 30% de los pacientes con leucemia mielógena aguda y en un pequeño número de pacientes con leucemia linfomática aguda o síndrome mielodisplásico. Los pacientes con mutaciones de FLT3 tienden a tener un mal pronóstico, con tiempos de remisión menores y de supervivencia libre de enfermedad. Hay dos tipos conocidos de mutaciones activadoras de FLT3. Una de ellas es una duplicación de 4-40 aminoácidos en la región de yuxtamembrana (mutación ITD) del receptor (25 a 30% de los pacientes) y la otra es una mutación puntual en el dominio quinasa (5-7% de los pacientes). Estas mutaciones más a menudo implican pequeñas repeticiones en tándem de los aminoácidos dentro del dominio yuxtamembrana del receptor y dando como resultado la actividad de la tirosina quinasa. La expresión de un receptor FLT3 mutante en células de la médula de murinos da como

resultado un síndrome mieloproliferativo letal, y estudios preliminares (Blood. 2002; 100: 1532-42) sugieren que FLT3 mutante coopera con otros oncogenes de leucemia para conferir un fenotipo más agresivo.

5 Los inhibidores específicos de quinasa FLT3, presentan, por lo tanto, una estrategia atractiva para el tratamiento de trastornos hematopoyéticos y neoplasias hematológicas. Por lo tanto era un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos y composiciones que comprenden dichos compuestos, que actúan como inhibidores de receptores tirosina quinasa, en particular como inhibidores de FLT3 (tirosina quinasa relacionada con FMS-3).

Se ha encontrado ahora que las pirazolopirimidinas macrocíclicas pueden actuar como inhibidores de quinasa, en particular inhibidores de quinasa FLT3.

10 Varias pirazolopirimidinas (no macrocíclicas) ya se han sugerido como inhibidoras de quinasa para el tratamiento enfermedades proliferativas tales como el cáncer. Por ejemplo:

- WO2007044420: inhibición de CDK - tratamiento del cáncer, ...
- WO2009097446: inhibición de la quinasa PI<sub>3</sub> - tratamiento del cáncer
- WO2010036380: inhibición de la quinasa PI<sub>3</sub> - tratamiento del cáncer
- WO2008037477: inhibición de la quinasa PI<sub>3</sub> - tratamiento de enfermedades proliferativas, ...
- 15 - WO2006050946: inhibición de c-Abl, c-Src, ... - tratamiento de enfermedades proliferativas
- WO2011003065: inhibición de JAK - tratamiento del cáncer, leucemia, ...
- WO2010119284: inhibición de la quinasa FGFR - tratamiento del cáncer

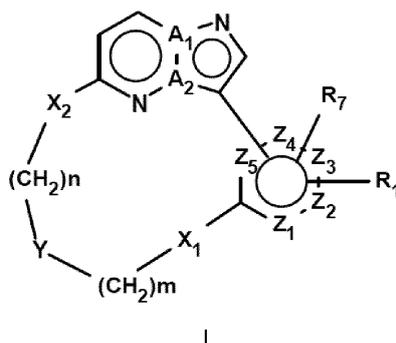
20 Sin embargo, ninguno de los compuestos descritos en dichas referencias ha demostrado que tienen actividad inhibidora de FLT3. Además, los inhibidores de la quinasa FLT3 actualmente desarrollados, no comprenden fracciones de pirazolopirimidina macrocíclica (véase, por ejemplo, los documentos WO2004039782, WO2007048088, WO2008016665, WO2009017795, WO2009109071).

25 El documento WO2008060248 describe compuestos que tienen un macrociclo formado por un indol enlazado a una pirimidina y otro enlazador, estos compuestos actúan contra las enfermedades proliferativas incluyendo el cáncer a través de la inhibición de FLT3. Además el documento WO2008058126 describe un compuesto (página 89, ejemplo 8) que tiene un efecto inhibidor sobre FLT3. Aunque ambos documentos WO2008060248 y WO2008058126 describen compuestos que actúan a través de la inhibición de FLT3, estos compuestos claramente tienen una estructura diferente en comparación con los compuestos de la presente invención.

Los compuestos descritos en este documento son, por lo tanto, distinguibles de los compuestos de la técnica anterior en estructura, actividad farmacológica, potencia y selectividad de quinasa.

30 Sumario de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma estereoisómera, tautómera, racémica, sal, hidrato, N-óxido, o solvato del mismo,



En donde

## ES 2 569 048 T3

- A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;
- 5 R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(C=O)-R<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -CN, -NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y -Het<sub>6</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 10 R<sub>2</sub> se selecciona de -H, -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, -Het<sub>3</sub>, -(C=O)-Het<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>3</sub>, -Ar<sub>2</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;
- 15 R<sub>3</sub> se selecciona de -H, -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>2</sub>, -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono -(C=O)-Het<sub>2</sub>, -(C=O)-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, y -SO<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -Het<sub>2</sub>, y -Ar<sub>3</sub>;
- 20 R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;
- 25 R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>5</sub>, y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;
- R<sub>6</sub> se selecciona de -H, -OH, -halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub>, y -Het<sub>8</sub>;
- 30 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, O, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y Het<sub>1</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, -Het<sub>7</sub>, y -Ar<sub>4</sub>;
- 35 R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, O, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 40 X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-NR<sub>35</sub>-, -NR<sub>3</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-, y -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>;
- 45 X<sub>2</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>2</sub>-, y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>-; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>;
- Y se selecciona de un enlace directo, -CHR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;
- 50 Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 o 6 miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

5 Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -halo;

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N;

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

En una realización específica, la presente invención proporciona un compuesto como se define aquí, en donde

10 A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;

R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(C=O)-R<sub>4</sub>, -CN, -NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, y -Het<sub>6</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, y -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>;

R<sub>7</sub> se selecciona de -H, y -halo;

15 R<sub>2</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, -(C=O)-Het<sub>3</sub>, y -SO<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>3</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

20 R<sub>3</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-Het<sub>2</sub>, -(C=O)-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, y -SO<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, y -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;

25 R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>5</sub>, y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona de -OH, y -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub>;

30 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub> o Het<sub>1</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, y -Het<sub>7</sub>;

35 R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, O, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-NR<sub>35</sub>-, -NR<sub>3</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, y -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-;

40 X<sub>2</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;

Y se selecciona de un enlace directo, -CHR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;

45 Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, y Het<sub>7</sub> son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3-halo

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N;

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

En aún una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto como se define aquí, en donde

5 A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;

R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-R<sub>4</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -halo;

R<sub>7</sub> es -H;

10 R<sub>2</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>3</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes -OH;

15 R<sub>4</sub> se selecciona de -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, y -Het<sub>5</sub>;

20 R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, P<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, O, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y Het<sub>1</sub>;

X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;

X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;

Y se selecciona de un enlace directo, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;

25 Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub> y Het<sub>5</sub> son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N;

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

30 En otra realización específica, la presente invención proporciona un compuesto como se define aquí, en donde

A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N

R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -halo, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-R<sub>4</sub>;

R<sub>7</sub> es -H;

35 R<sub>2</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>3</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -OH;

## ES 2 569 048 T3

- R<sub>4</sub> se selecciona de -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;
- R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, y -Het<sub>5</sub>;
- 5 R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -Het<sub>1</sub>;
- R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> son cada uno independientemente seleccionados de O, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;
- 10 X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;
- Y se selecciona de un enlace directo, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;
- Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub> y Het<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -morfolinilo, -piperidinilo, -piperazinilo, y pirrolidinilo, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N
- 15 m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.
- En aún una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con esta invención, en donde
- A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N
- 20 R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -halo, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, y -(C=O)-R<sub>4</sub>;
- R<sub>7</sub> es -H;
- R<sub>2</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; en donde cada uno de dichos alquilo de 2 a 4 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -OCH<sub>3</sub>, -Het<sub>3</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;
- 25 R<sub>3</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; en donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 2 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -OH;
- R<sub>4</sub> se selecciona de -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;
- R<sub>5</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; en donde cada alquilo de 1 a 3 átomos de carbono es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, y -Het<sub>5</sub>;
- 30 R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son -CH<sub>3</sub>;
- R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, -CH<sub>3</sub>, y -Het<sub>1</sub>;
- R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> son cada uno O;
- 35 X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 2 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-alquilo de 2 a 3 átomos de carbono-;
- X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 2 átomos de carbono-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-;
- Y se selecciona de un enlace directo, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;

Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub> y Het<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -morfolinilo, -piperidinilo, -piperazinilo, y pirrolidinilo, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -CH<sub>3</sub>;

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

5 En una realización específica adicional, la invención proporciona un compuesto como se define aquí, en donde

A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;

R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -halo, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -(C=O)-OH, -(C=O)-OCH<sub>3</sub>, -(C=O)-Het<sub>4</sub>, -(C=O)-NH-Het<sub>4</sub>, -(C=O)-NH<sub>2</sub>, y -(C=O)-NH-CH<sub>3</sub>;

10 R<sub>7</sub> es -H;

R<sub>2</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 2 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; en donde cada alquilo de 2 a 4 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con 1 sustituyente seleccionados de -OH, -OCH<sub>3</sub>, -Het<sub>3</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

15 R<sub>3</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; en donde dicho alquilo de 1 a 2 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con 1 -OH;

R<sub>5</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; en donde cada alquilo de 1 a 3 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, y -Het<sub>5</sub>;

R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son -CH<sub>3</sub>;

20 X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 2 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-alquilo de 2 átomos de carbono-;

X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 2 átomos de carbono-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-;

Y se selecciona de un enlace directo, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;

Ar<sub>3</sub> es fenilo sustituido con -NO<sub>2</sub>;

25 Het<sub>2</sub> es -piperidinilo sustituido con -CH<sub>3</sub>;

Het<sub>3</sub> se selecciona de -morfolinilo, y -piperazinilo;

Het<sub>4</sub> se selecciona de -morfolinilo, -piperidinilo, y -piperazinilo; en donde dicho -piperidinilo y -piperazinilo son sustituidos con -CH<sub>3</sub>;

Het<sub>5</sub> se selecciona de -morfolinilo, y -pirrolidinilo;

30 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

La invención proporciona además un compuesto como se define aquí, en donde

A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;

35 R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, -halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-R<sub>4</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, y -OH;

- R<sub>2</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;
- 5 R<sub>3</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con -OH;
- R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de -OH, y -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>;
- R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>5</sub>, y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;
- 10 R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>; R<sub>31</sub>; R<sub>32</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, y -Het<sub>7</sub>;
- R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> son cada uno -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 15 X<sub>1</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-;
- X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, y -NR<sub>2</sub>-;
- Y se selecciona de un enlace directo, -O-, y -NR<sub>5</sub>-;
- Het<sub>3</sub> es -piperazinilo
- Het<sub>2</sub> es -piperidinilo sustituido con -CH<sub>3</sub>;
- 20 Het<sub>5</sub> se selecciona de -morfolinilo y -pirrolidinilo;
- Het<sub>7</sub> es -pirrolidinilo;
- Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N;
- m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.
- En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto como se define aquí, en donde
- 25 A<sub>1</sub> es N; y A<sub>2</sub> es C;
- R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-R<sub>4</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, y -OH;
- 30 R<sub>2</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH;
- R<sub>3</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con -OH;
- R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de -OH, y -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>;
- 35 R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -Het<sub>5</sub>;
- R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>27</sub>, y R<sub>28</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, y -Het<sub>7</sub>;

R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> son cada uno -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

X<sub>1</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-;

X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, y -NR<sub>2</sub>-;

Y se selecciona de un enlace directo, -O-, y -NR<sub>5</sub>-;

5 Het<sub>2</sub> es -piperidinilo sustituido con -CH<sub>3</sub>;

Het<sub>5</sub> se selecciona de -morfolinilo y -pirrolidinilo;

Het<sub>7</sub> es -pirrolidinilo;

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno C;

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

10 En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto como se define aquí, en donde

A<sub>1</sub> es N; y A<sub>2</sub> es C;

R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno -H;

R<sub>2</sub> se selecciona de -H, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub> y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -OH;

15 R<sub>5</sub> se selecciona de -H y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -Het<sub>5</sub>;

R<sub>27</sub>, y R<sub>28</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, y -Het<sub>7</sub>;

20 R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> son cada uno -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

X<sub>1</sub> se selecciona de -O-CH<sub>2</sub>-;

X<sub>2</sub> se selecciona de -O-CH<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-;

Y es -NR<sub>5</sub>-;

Het<sub>5</sub> se selecciona de -morfolinilo y -pirrolidinilo;

25 Het<sub>7</sub> es -pirrolidinilo;

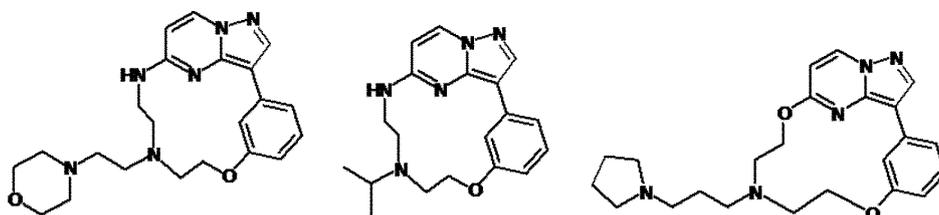
Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno C;

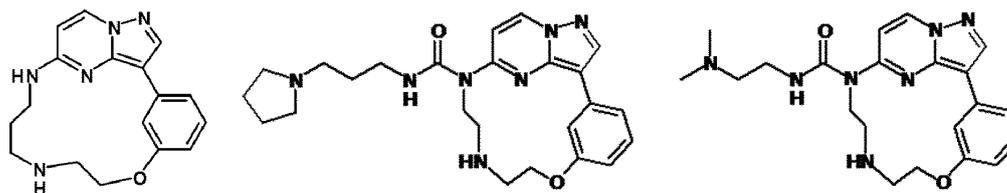
m es 1; y

n se selecciona de 1, 2 y 3.

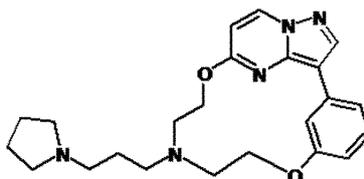
En una realización particular, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de la lista que comprende:

30





más en particular



5 En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto como se definió aquí anteriormente, en el que la fracción pirazolopirimidina está enlazada a la fracción arilo o heteroarilo en la posición  $Z_4$  y en donde  $R_7$  está enlazada a la fracción arilo o heteroarilo en la posición  $Z_5$  de acuerdo con la Fórmula I.

10 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con esta invención para su uso como una medicina para seres humanos o veterinaria. Más en particular, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con esta invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de proliferación celular, tales como el cáncer.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con esta invención, adecuada para su uso como una medicina para seres humanos o veterinaria.

En aún un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto o composición de acuerdo con esta invención para su uso en la inhibición de la actividad de una quinasa; en particular, una quinasa FLT3.

15 Se proporciona además un compuesto o composición de acuerdo con esta invención para su uso en la prevención y/o o tratamiento de trastornos de proliferación celular, tales como el cáncer.

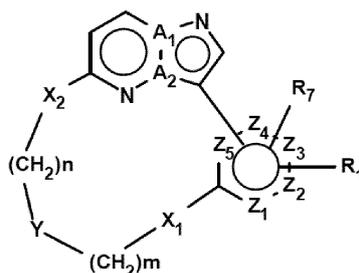
En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en un método para la prevención y/o tratamiento de trastornos proliferativos celulares tales como cáncer; dicho método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto o una composición de acuerdo con esta invención.

20 Descripción detallada de la invención

25 A continuación se describirá adicionalmente la presente invención. En los siguientes pasajes, se definen diferentes aspectos de la invención en forma más detallada. Cada aspecto así definido se puede combinar con cualquier otro aspecto o aspectos menos que claramente se indique lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa se puede combinar con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

A menos que el contexto dicte otra cosa, los asteriscos se utilizan en el presente documento para indicar el punto en el que un radical mono o bivalente descrito está conectado a la estructura a la que se refiere y de la cual forma parte el radical.

30 Como ya se ha mencionado anteriormente, en un primer aspecto la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, o una forma estereoisómera, tautómera, racémica, sal, hidrato, N-óxido, o solvato de la misma,



en donde

A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;

- 5 R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(C=O)-R<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -CN, -NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y -Het<sub>6</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 10 R<sub>2</sub> se selecciona de -H, -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, -Het<sub>3</sub>, -(C=O)-Het<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>3</sub>, -Ar<sub>2</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;
- 15 R<sub>3</sub> y R<sub>35</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>2</sub>, -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono -(C=O)-Het<sub>2</sub>, -(C=O)-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, y -SO<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -Het<sub>2</sub>, y -Ar<sub>3</sub>;
- 20 R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;
- 25 R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>5</sub>, y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;
- 30 R<sub>6</sub> se selecciona de -H, -OH, -halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub>, y -Het<sub>8</sub>;
- 35 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, O, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y Het<sub>1</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, -Het<sub>7</sub>, y -Ar<sub>4</sub>;
- 40 R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, O, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 40 X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-NR<sub>35</sub>-, -NR<sub>3</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-, y -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>;

5  $X_2$  se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>2</sub>-, y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>-; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo-, -OH-, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, y -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>-;

Y se selecciona de un enlace directo, -CHR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;

10 Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 o 6 miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>-, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, y -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;

15 Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, y -NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>-; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -halo-;

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N;

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos utilizados deben ser interpretados de acuerdo con el siguientes definiciones, a menos que el contexto dicte otra cosa:

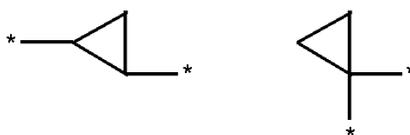
20 El término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a radicales de hidrocarburo totalmente saturados. En general, los grupos alquilo de esta invención comprenden de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y puede ser sustituido como se indica en el presente documento. Cuando se utiliza un subíndice en la presente memoria después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo llamado pueda contener. Así, por ejemplo, alquilo C1-6 significa un alquilo de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo, y sus isómeros (por ejemplo n-butilo, i-butilo y t-butilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros. Alquilo de 1 a 6 átomos de carbono incluye todos los grupos alquilo lineales, ramificados, o cíclicos con entre 1 y 6 átomos de carbono, y por lo tanto incluye metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, n-butilo, i-butilo y t-butilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros, ciclopentilo, y ciclohexilo.

30 El término "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo 1, 2 o 3 sustituyentes o 1 a 2 sustituyentes) en cualquier punto disponible de unión. Los ejemplos no limitantes de tales sustituyentes incluyen -halo-, -OH-, amidas primarias y secundarias, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, heteroarilo, arilo, y similares.

35 El término "cicloalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente es un grupo alquilo cíclico, es decir, un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado monovalente, que tiene una estructura cíclica. Cicloalquilo incluye todos los grupos hidrocarburo saturados que tienen una estructura cíclica. Los grupos cicloalquilo pueden comprender 3 o más átomos de carbono en el anillo y, en general, de acuerdo con esta invención, comprenden de 3 a 6 átomos. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

40 Cuando los grupos alquilo tal como se definen son divalentes, es decir, con dos enlaces sencillos para la unión a otros dos grupos, se denominan grupos "alquileno". Los ejemplos no limitantes de grupos alquileno incluyen metileno, etileno, metilmetileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentametileno y hexametileno.

45 En general, los grupos alquileno de esta invención comprenden preferiblemente el mismo número de átomos de carbono como sus contrapartes alquilo. Cuando un grupo alquileno o cicloalquileno birradical está presente, la conectividad a la estructura molecular de cual forma parte puede ser a través de un átomo de carbono común o un átomo de carbono diferente. Para ilustrar esto, aplicando la nomenclatura del asterisco de esta invención, un grupo alquileno de 3 átomos de carbono puede ser por ejemplo \*-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, \*-CH(-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-\*, o \*-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-\*. Asimismo, un grupo cicloalquileno de 3 átomos de carbono puede ser



El término "heterociclo", como se usa en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a grupos cíclicos no aromáticos, totalmente saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 3 a 6 miembros) que tienen al menos una heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre. Un heterocíclico opcionalmente sustituido se refiere a un heterocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 a 4 sustituyentes, o, por ejemplo 1, 2, 3 o 4), seleccionados de aquellos definidos anteriormente para alquilo sustituido.

Los grupos heterocíclicos que sirven de ejemplo incluyen piperidinilo, azetidino, imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidilo, succinimidilo, 3H-indolilo, isoindolinilo, cromenilo, isocromanilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 4H-quinolizinilo, 4aH-carbazolilo, 2-oxopiperazinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, piranilo, dihidro-2H-piranilo, 4H-piranilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, ftalazinilo, oxetanilo, tietanilo, 3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 2,5-dioximidazolidinilo, 2,2,4-piperidonilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, sulfona de tiomorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-oxatiano, 1,4-ditiano, 1,3,5-trioxanilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-oxocinilo, 1H-pirrolizinilo, tetrahidro-1,1-dioxotienilo, N-formilpiperazinilo, y morfolinilo; en particular, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxolanilo, dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, y tetrahidrofuranilo.

El término "arilo" tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo hidrocarbilo poliinsaturado aromático que tiene un solo anillo (es decir, fenilo). Los ejemplos no limitantes de arilo comprenden fenilo, bifenililo, bifenilenilo, de 5 o 6-tetralinilo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8-azulenilo, 1 o 2-naftilo, 1, 2, o 3-indenilo, 1, 2, o 9-antrilo, 1, 2, 3, 4 o 5-acenaftilenilo, 3, 4, o 5-acenafteno, 1, 2, 3, 4, o 10-fenantrilo, 1 o 2-pentaleno, 1, 2, 3, o 4-fluorenilo, 4 o 5-indanilo, 5, 6, 7, u 8-tetrahidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo, dibenzo[a,d]cilcohepteno, y 1, 2, 3, 4, o 5-pirenilo; en particular fenilo.

El anillo de arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes. Un "arilo opcionalmente sustituido" se refiere a un arilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 a 5 sustituyentes, por ejemplo 1, 2, 3 o 4) en cualquier punto de unión disponible, seleccionado de los definidos anteriormente para alquilo sustituido.

Cuando un átomo de carbono en un grupo arilo se reemplaza con un heteroátomo, el anillo resultante se denomina aquí como un anillo heteroarilo.

El término "heteroarilo" como se usa en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere pero no se limita a anillos aromáticos de 5 a 6 átomos de carbono en donde uno o más átomos de carbono pueden ser reemplazados por átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos no limitantes de tales heteroarilo, incluyen: pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazinilo, dioxinilo, tiazinilo, triazinilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, tieno[3,2-b]furanilo, tieno[3,2-b]tiofenilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo, tieno[2,3-d]imidazolilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, indolilo, indolizinilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-bencisoxazolilo, 2,1-bencisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 1,3-benzodioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 7-azaindolilo, 6-azaindolilo, 5-azaindolilo, 4-azaindolilo.

Un "heteroarilo opcionalmente sustituido" se refiere a un heteroarilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1 a 4 sustituyentes, por ejemplo 1, 2, 3 o 4), seleccionados de aquellos definidos anteriormente para alquilo sustituido.

El término "halo" o "halógeno" como un grupo o parte de un grupo es genérico para flúor, cloro, bromo, o yodo, así como cualquier isótopo adecuado de los mismos.

Siempre que se utiliza el término "sustituido" en la presente invención, se entiende que indica que uno o más hidrógenos en el átomo indicado en la expresión que usa "sustituido" se reemplaza con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo indicado, y que los resultados de la sustitución en un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir al



- 5 R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(C=O)-R<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -CN, -NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y -Het<sub>6</sub>; en donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 10 R<sub>2</sub> se selecciona de -H, -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, -Het<sub>3</sub>, -(C=O)-Het<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; en donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>3</sub>, -Ar<sub>2</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;
- 15 R<sub>3</sub> se selecciona de -H, -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>2</sub>, -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-(C=O)-Het<sub>2</sub>, -(C=O)-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, y -SO<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -Het<sub>2</sub>, y -Ar<sub>3</sub>;
- 20 R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;
- 25 R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; en donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>5</sub>, y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;
- 30 R<sub>6</sub> se selecciona de -H, -OH, -halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub>, y -Het<sub>8</sub>;
- R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, O, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y Het<sub>1</sub>; en donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, -Het<sub>7</sub>, y -Ar<sub>4</sub>;
- 35 R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, O, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 40 X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-NR<sub>35</sub>-, -NR<sub>3</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-, y -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-; en donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>;
- 45 X<sub>2</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>2</sub>-, y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>-; en donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>;
- Y se selecciona de un enlace directo, -CHR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;
- Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 o 6 miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 50 Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos

de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -halo;

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N;

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

- 5 En particular, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y como se utiliza aquí, representan birradicales, que en conjunto con los radicales a los que están unidos, forman un compuesto de pirazolopirimidina macrocíclico. Dichos birradicales pueden estar presentes en cualquiera de las dos direcciones en la pirazolopirimidina macrocíclica, pero están presentes preferiblemente en la dirección tal como se describe a continuación:

Con referencia a la formula I:

- 10 X<sub>1</sub> se selecciona de la lista que comprende \*-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, \*-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, \*-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, \*-(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)\*, \*-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, \*-NR<sub>3</sub>-(C=O)-NR<sub>35</sub>-, \*-NR<sub>3</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, \*-NR<sub>3</sub>-, y \*-NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-; en donde dicho birradical está preferiblemente unido a la fracción arilo o heteroarilo a través de \*;

- 15 X<sub>2</sub> se selecciona de \*-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, \*-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, \*-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, \*-(C=O)-, \*-NR<sub>2</sub>-(C=O)-, \*-NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, \*-NR<sub>2</sub>-, y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>\*; en donde dicho biradical está preferiblemente unido a la fracción pirazolopirimidina a través de \*;

En una realización específica, la presente invención proporciona un compuesto como se define aquí, en donde

A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;

- 20 R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(C=O)-R<sub>4</sub>, -CN, -NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, y -Het<sub>6</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, y -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>;

R<sub>7</sub> se selecciona de -H, y -halo;

- 25 R<sub>2</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, -(C=O)-Het<sub>3</sub>, y -SO<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>3</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

- 30 R<sub>3</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-Het<sub>2</sub>, -(C=O)-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, y -SO<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, y -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;

- 35 R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>5</sub>, y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona de -OH, y -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub>;

- 40 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub> o Het<sub>1</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, y -Het<sub>7</sub>;

R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, O, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

- 45 X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-, -S-alquilo de

- 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-NR<sub>35</sub>-, -NR<sub>3</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, y -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-;
- X<sub>2</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;
- 5 Y se selecciona de un enlace directo, -CHR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;
- Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, y Het<sub>7</sub> son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -halo
- 10 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N;
- m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.
- En aún una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto como se define aquí, en donde
- A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;
- 15 R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-R<sub>4</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -halo;
- R<sub>7</sub> es -H;
- 20 R<sub>2</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>3</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;
- R<sub>3</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes -OH;
- R<sub>4</sub> se selecciona de -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;
- 25 R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, y -Het<sub>5</sub>;
- R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, O, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y Het<sub>1</sub>;
- 30 X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;
- X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;
- Y se selecciona de un enlace directo, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;
- 35 Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub> y Het<sub>5</sub> son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N;
- m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.
- En otra realización específica, la presente invención proporciona un compuesto como se define aquí, en donde
- 40 A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub>

- es N
- R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -halo, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-R<sub>4</sub>;
- R<sub>7</sub> es -H;
- 5 R<sub>2</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>3</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;
- R<sub>3</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -OH;
- R<sub>4</sub> se selecciona de -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;
- 10 R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, y -Het<sub>5</sub>;
- R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -Het<sub>1</sub>;
- 15 R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> son cada uno independientemente seleccionados de O, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;
- X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;
- Y se selecciona de un enlace directo, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;
- 20 Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub> y Het<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -morfolinilo, -piperidinilo, -piperazinilo, y pirrolidinilo, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N
- m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.
- 25 En aún una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con esta invención, en donde
- A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N
- R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -halo, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, y -(C=O)-R<sub>4</sub>;
- R<sub>7</sub> es -H;
- 30 R<sub>2</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; en donde cada uno de dichos alquilo de 2 a 4 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -OCH<sub>3</sub>, -Het<sub>3</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;
- R<sub>3</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; en donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 2 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -OH;
- 35 R<sub>4</sub> se selecciona de -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;
- R<sub>5</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; en donde cada alquilo de 1 a 3 átomos de carbono es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, y -Het<sub>5</sub>;

- R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son -CH<sub>3</sub>;
- R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, -CH<sub>3</sub>, y -Het<sub>1</sub>;
- R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> son cada uno O;
- 5 X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 2 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-alquilo de 2 a 3 átomos de carbono-;
- X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 2 átomos de carbono-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-;
- Y se selecciona de un enlace directo, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;
- Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub> y Het<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -morfolinilo, -piperidinilo, -piperazinilo, y pirrolidinilo, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -CH<sub>3</sub>;
- 10 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N
- m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.
- En una realización específica adicional, la invención proporciona un compuesto como se define en la presente memoria, en donde
- 15 A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;
- R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -halo, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -(C=O)-OH, -(C=O)-OCH<sub>3</sub>, -(C=O)-Het<sub>4</sub>, -(C=O)-NH-Het<sub>4</sub>, -(C=O)-NH<sub>2</sub>, y -(C=O)-NH-CH<sub>3</sub>;
- R<sub>7</sub> es -H;
- 20 R<sub>2</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 2 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; en donde cada alquilo de 2 a 4 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con 1 sustituyente seleccionados de -OH, -OCH<sub>3</sub>, -Het<sub>3</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;
- R<sub>3</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; en donde dicho alquilo de 1 a 2 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con 1 -OH;
- 25 R<sub>5</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; en donde cada alquilo de 1 a 3 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, y -Het<sub>5</sub>;
- R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son -CH<sub>3</sub>;
- X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 2 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-alquilo de 2 átomos de carbono-;
- 30 X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 2 átomos de carbono-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-;
- Y se selecciona de un enlace directo, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;
- Ar<sub>3</sub> es fenilo sustituido con -NO<sub>2</sub>;
- Het<sub>2</sub> es -piperidinilo sustituido con -CH<sub>3</sub>;
- Het<sub>3</sub> se selecciona de -morfolinilo, y -piperazinilo;
- 35 Het<sub>4</sub> se selecciona de -morfolinilo, -piperidinilo, y -piperazinilo; en donde dicho -piperidinilo y -piperazinilo son sustituido con -CH<sub>3</sub>;
- Het<sub>5</sub> se selecciona de -morfolinilo, y -pirrolidinilo;

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

La invención proporciona además un compuesto como se define aquí, en donde

5 A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;

R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, -halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-R<sub>4</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, y -OH;

10 R<sub>2</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con -OH;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de -OH, y -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>;

15 R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>5</sub>, y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;

20 R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>; R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, y -Het<sub>7</sub>;

R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> son cada uno -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

X<sub>1</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-; y -NR<sub>3</sub>-;

X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, y -NR<sub>2</sub>-;

25 Y se selecciona de un enlace directo, -O-, y -NR<sub>5</sub>-;

Het<sub>3</sub> es -piperazinilo

Het<sub>2</sub> es -piperidinilo sustituido con -CH<sub>3</sub>;

Het<sub>5</sub> se selecciona de -morfolinilo y -pirrolidinilo;

Het<sub>7</sub> es -pirrolidinilo;

30 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N;

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto como se define aquí, en donde

A<sub>1</sub> es N; y A<sub>2</sub> es C;

35 R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-R<sub>4</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, y -OH;

R<sub>2</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH;

- R<sub>3</sub> y R<sub>35</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con -OH;
- R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de -OH, y -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>;
- 5 R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -Het<sub>5</sub>;
- R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>27</sub>, y R<sub>28</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, y -Het<sub>7</sub>;
- 10 R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> son cada uno -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- X<sub>1</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-;
- X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, y -NR<sub>2</sub>-;
- Y se selecciona de un enlace directo, -O-, y -NR<sub>5</sub>-;
- Het<sub>2</sub> es -piperidinilo sustituido con -CH<sub>3</sub>;
- 15 Het<sub>5</sub> se selecciona de -morfolinilo y -pirrolidinilo;
- Het<sub>7</sub> es -pirrolidinilo;
- Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno C;
- m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.
- En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto como se define aquí, en donde
- 20 A<sub>1</sub> es N; y A<sub>2</sub> es C;
- R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno -H;
- R<sub>2</sub> se selecciona de -H, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub> y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -OH;
- 25 R<sub>5</sub> se selecciona de -H y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -Het<sub>5</sub>;
- R<sub>27</sub>, y R<sub>28</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, y -Het<sub>7</sub>;
- R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> son cada uno -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 30 X<sub>1</sub> se selecciona de -O-CH<sub>2</sub>-;
- X<sub>2</sub> se selecciona de -O-CH<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-;
- Y es -NR<sub>5</sub>-;
- Het<sub>5</sub> se selecciona de -morfolinilo y -pirrolidinilo;
- Het<sub>7</sub> es -pirrolidinilo;
- 35 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno C;
- m es 1; y

n se selecciona de 1, 2 y 3.

Los compuestos particularmente interesantes de la invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) en donde aplica uno o más de lo siguiente:

- 5  $A_1$  y  $A_2$  se seleccionan de C y N; en donde cuando  $A_1$  es C, entonces  $A_2$  es N; y en donde cuando  $A_2$  es C, entonces  $A_1$  es N;
- $R_1$  y  $R_7$  son cada uno independientemente seleccionados de -H, -halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)- $R_4$ ; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, y -OH;
- 10  $R_2$  se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)- $NR_{27}R_{28}$ , y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, y - $NR_{13}R_{14}$ ;
- $R_3$  se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con -OH;
- $R_4$  se selecciona independientemente de -OH, y - $NR_{17}R_{18}$ ;
- 15  $R_5$  se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>5</sub>, y - $NR_{31}R_{32}$ ;
- $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{17}$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{27}$ ,  $R_{28}$ ,  $R_{31}$ ,  $R_{32}$  son cada uno independientemente seleccionados de -H, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, - $NR_{35}R_{36}$ , y -Het<sub>7</sub>;
- 20  $R_{35}$  y  $R_{36}$  son cada uno -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- $X_1$  se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-, - $NR_3$ -(C=O)-, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono- $NR_3$ -(C=O)-; y - $NR_3$ -;
- $X_2$  se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, y - $NR_2$ -;
- 25 Y se selecciona de un enlace directo, -O-, y - $NR_5$ -;
- Het<sub>3</sub> es -piperazinilo
- Het<sub>2</sub> es -piperidinilo sustituido con -CH<sub>3</sub>;
- Het<sub>5</sub> se selecciona de -morfolinilo y -pirrolidinilo;
- Het<sub>7</sub> es -pirrolidinilo;
- 30  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  son cada uno independientemente seleccionados de C y N;
- m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.
- Otros compuestos particularmente interesantes de la invención, son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) en donde aplica uno o más de lo siguientes:
- $A_1$  es N; y  $A_2$  es C;
- 35  $R_1$  se selecciona de -H, -halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)- $R_4$ , y -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, y -OH;
- $R_7$  es -H;
- $R_2$  se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)- $NR_{27}R_{28}$ , y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; donde cada uno de dichos

- alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;
- R<sub>3</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -OH;
- 5 R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de -OH y -NH<sub>17</sub>R<sub>18</sub>;
- R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>5</sub>, y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;
- R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 10 R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo,
- R<sub>27</sub>, y R<sub>28</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, y -Het<sub>7</sub>;
- 15 R<sub>31</sub> y R<sub>32</sub> son cada uno -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> son cada uno -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono
- X<sub>1</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;
- X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, y -NR<sub>2</sub>
- 20 Y se selecciona de -O- y -NR<sub>5</sub>-;
- Het<sub>3</sub> es -piperazinilo
- Het<sub>2</sub> es -piperidinilo sustituido con -CH<sub>3</sub>;
- Het<sub>5</sub> se selecciona de -morfolinilo y -pirrolidinilo;
- Het<sub>7</sub> es -pirrolidinilo;
- 25 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N;
- m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.
- En otra realización particular, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, en donde aplica uno o más de lo siguiente:
- A<sub>1</sub> es N; y A<sub>2</sub> es C;
- 30 R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno-H;
- R<sub>2</sub> se selecciona de -H, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub> y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -OH;
- R<sub>5</sub> se selecciona de -H y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -Het<sub>5</sub>;
- 35 R<sub>27</sub>, y R<sub>28</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, y -Het<sub>7</sub>;
- R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> son cada uno -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

X<sub>1</sub> se selecciona de -O-CH<sub>2</sub>-;

X<sub>2</sub> se selecciona de -O-CH<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-;

Y es -NR<sub>5</sub>-;

Het<sub>5</sub> se selecciona de -morfolinilo y -pirrolidinilo;

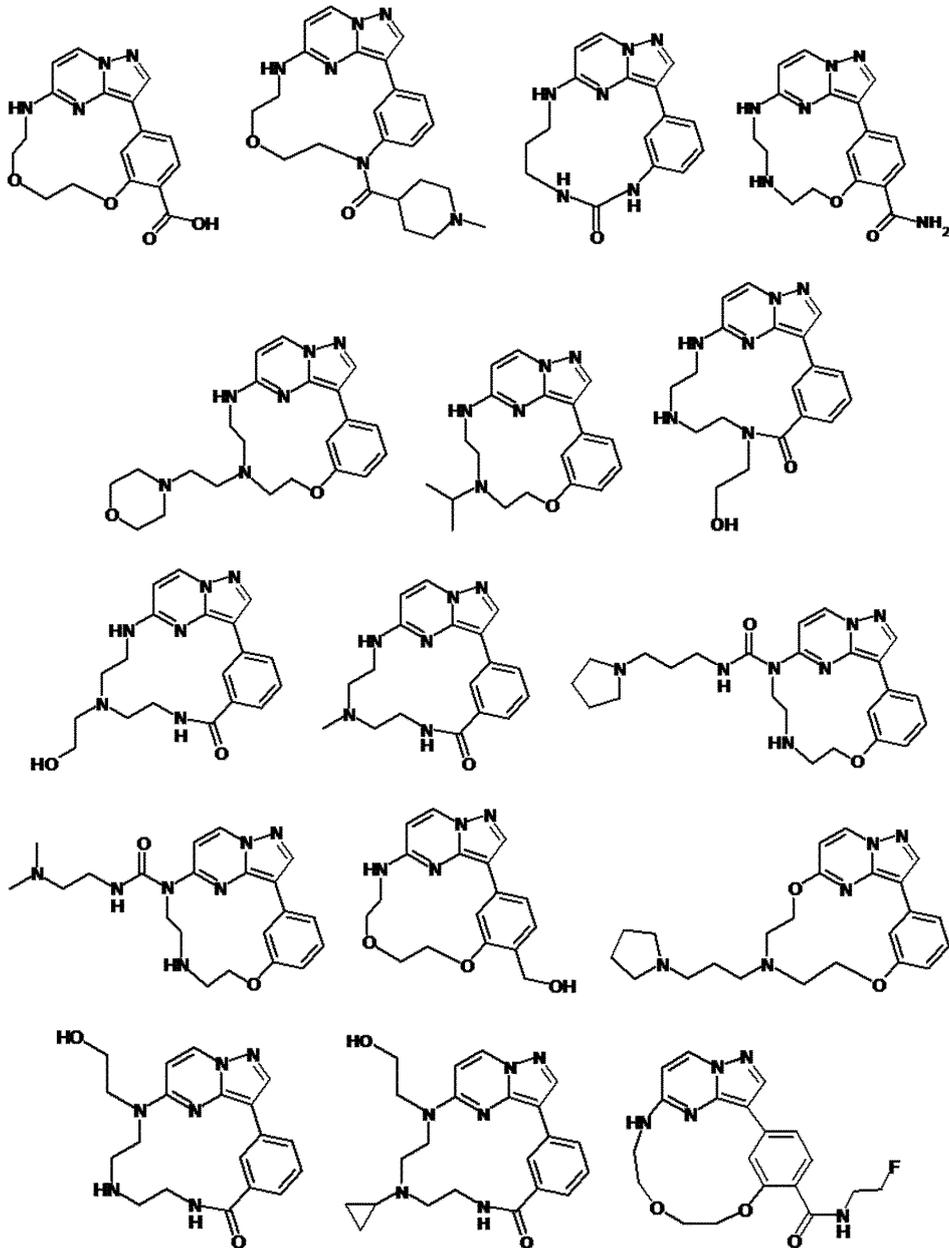
5 Het<sub>7</sub> es -pirrolidinilo;

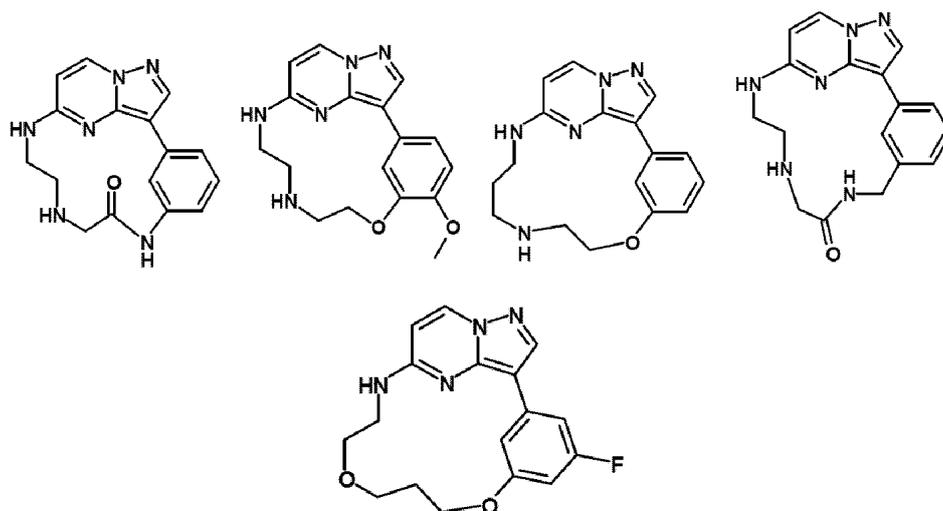
Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno C;

m es 1; y

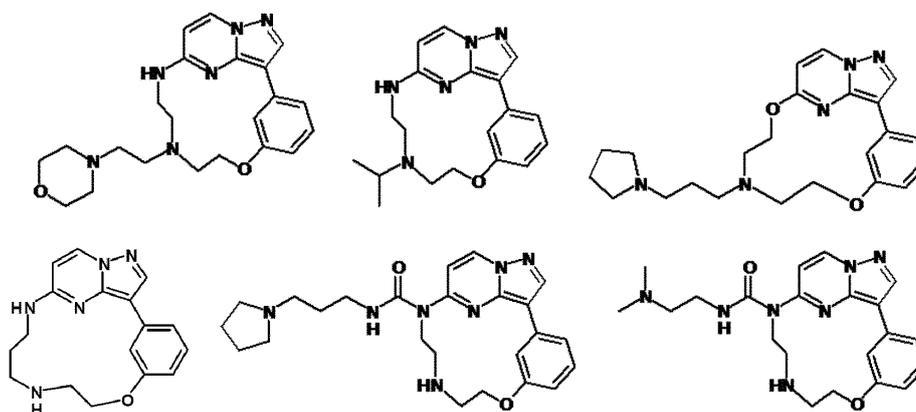
n se selecciona de 1, 2 y 3.

10 En particular, la presente invención proporciona un compuesto, o una forma estereoisómera, tautómera, racémica, sal, hidrato, N-óxido, o solvato de los mismos, seleccionados de la lista que comprende:



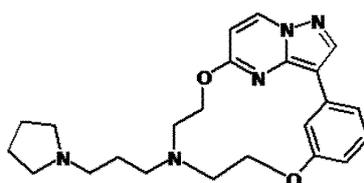


Más en particular, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de la lista que comprende:



5

más en particular



10

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto como se definió aquí anteriormente, en donde la fracción pirazolopirimidina está enlazada a la fracción arilo o heteroarilo en la posición Z<sub>4</sub> y en donde R<sub>7</sub> está enlazado a la fracción arilo o heteroarilo en la posición Z<sub>5</sub> de acuerdo con la Fórmula I.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción proporcionados en los ejemplos de aquí en adelante, pero los expertos en la técnica apreciarán que estos son sólo ilustrativos de la invención y que los compuestos de esta invención se pueden preparar por cualquiera de varios procesos estándar de síntesis utilizados comúnmente por los expertos en la técnica de la química orgánica.

15

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto como se definió aquí anteriormente, en donde la fracción pirazolopirimidina está enlazada a la fracción arilo o heteroarilo en la posición Z<sub>4</sub> y en donde R<sub>7</sub> está enlazado a la fracción arilo o heteroarilo en la posición Z<sub>5</sub> de acuerdo con la Fórmula I.

20

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con esta invención para su uso como una medicina para un ser humano o veterinaria. Más en particular, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con esta invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de proliferación celular, tal como el cáncer.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con esta invención, adecuado para su uso como una medicina para humanos o veterinaria.

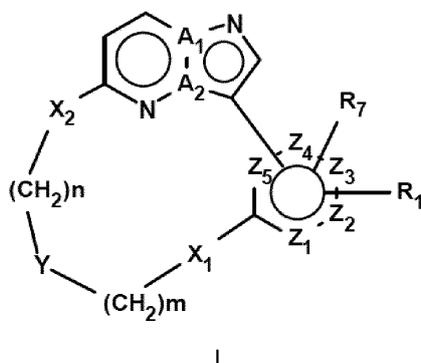
En aún un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto o una composición para uso en la inhibición de la actividad de una quinasa; en particular, una quinasa FLT3.

5 Se proporciona además un compuesto o composición para su uso de acuerdo con esta invención para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos de proliferación celular, tal como el cáncer.

10 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para la prevención y/o tratamiento de trastornos proliferativos celulares tales como cáncer; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto en necesidad del mismo un compuesto o una composición de acuerdo con esta invención.

Otras formas de realización de la presente invención se detallan a continuación en este documento en la forma de enunciados numerados:

1. Un compuesto de Fórmula I o una forma estereoisómera, tautómera, racémica, sal, hidrato, N-óxido, o solvato de los mismos,



15

En donde

A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;

20

R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-C<sub>6</sub>alkyl, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(C=O)-R<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -CN, -NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y -Het<sub>6</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcionalmente e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

25

R<sub>2</sub> se selecciona de -H, -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, -Het<sub>3</sub>, -(C=O)-Het<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>3</sub>, -Ar<sub>2</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

30

R<sub>3</sub> y R<sub>35</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>2</sub>, -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono -(C=O)-Het<sub>2</sub>, -(C=O)-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, y -SO<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -Het<sub>2</sub>, y -Ar<sub>3</sub>;

35

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes

- seleccionados de -halo, -OH, -O-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>5</sub>, y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;
- R<sub>6</sub> se selecciona de -H, -OH, -halo, alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub>, y -Het<sub>8</sub>;
- 5 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, O, alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, y Het<sub>1</sub>; en donde cada uno de dichos alkilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, -Het<sub>7</sub>, y -Ar<sub>4</sub>;
- 10 R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, O, y alkilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alkilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -S-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 15 X<sub>1</sub> se selecciona de -alkilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -S-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-NR<sub>35</sub>-, -NR<sub>3</sub>-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-, y -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-; donde cada uno de dichos alkilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>;
- 20 X<sub>2</sub> se selecciona de -alkilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -S-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>2</sub>-, y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>-; donde cada uno de dichos alkilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>;
- Y se selecciona de un enlace directo, -CHR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;
- 25 Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 o 6 miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -S-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 30 Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>; en donde
- cada uno de dichos alkilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -halo;
- Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N;
- 35 m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.
2. Un compuesto como se define en el enunciado 1, en donde
- A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;
- 40 R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -halo, -OH, alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(C=O)-R<sub>4</sub>, -CN, -NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, y -Het<sub>6</sub>; donde cada uno de dichos alkilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, y -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>;
- R<sub>7</sub> se selecciona de -H, y -halo;
- 45 R<sub>2</sub> se selecciona de -H, alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, -(C=O)-Het<sub>3</sub>, y -SO<sub>2</sub>-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde cada uno de dichos alkilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>3</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

- R<sub>3</sub> y R<sub>35</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-Het<sub>2</sub>, -(C=O)-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, y -SO<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, y -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 5 R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;
- R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>5</sub>, y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;
- R<sub>6</sub> se selecciona de -OH, y -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub>;
- 10 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>; R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o Het<sub>1</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, y -Het<sub>7</sub>;
- X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-NR<sub>35</sub>-, -NR<sub>3</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, y -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-;
- 15 X<sub>2</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;
- Y se selecciona de un enlace directo, -CHR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;
- Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, y Het<sub>7</sub> son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -halo
- 20 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N;
- m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.
3. Un compuesto como se define en el enunciado 1, en donde
- 25 A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;
- R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-R<sub>4</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcionalmente e independientemente sustituido con de 1 a 3 -halo;
- 30 R<sub>7</sub> es -H;
- R<sub>2</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcionalmente e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>3</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;
- 35 R<sub>3</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes -OH;
- R<sub>4</sub> se selecciona de -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;
- R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, y -Het<sub>5</sub>;
- 40 R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, O, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y Het<sub>1</sub>;
- X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-

- alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;
- $X_2$  se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;
- Y se selecciona de un enlace directo, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;
- 5 Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub> y Het<sub>5</sub> son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N;
- m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.
4. Un compuesto como se define en el enunciado 1, en donde
- 10 A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N
- R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -halo, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-R<sub>4</sub>;
- R<sub>7</sub> es -H;
- 15 R<sub>2</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcionalmente e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>3</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;
- R<sub>3</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -OH;
- R<sub>4</sub> se selecciona de -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;
- 20 R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, y -Het<sub>5</sub>;
- R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -Het<sub>1</sub>;
- 25 R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> son cada uno independientemente seleccionados de O, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;
- X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;
- Y se selecciona de un enlace directo, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;
- 30 Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub> y Het<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -morfolinilo, -piperidinilo, -piperazinilo, y pirrolidinilo, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N
- m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.
5. Un compuesto como se define en el enunciado 1, en donde
- 35 A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N
- R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -halo, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, y -(C=O)-R<sub>4</sub>;

- R<sub>7</sub> es -H;
- R<sub>2</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; en donde cada uno de dichos alquilo de 2 a 4 átomos de carbono es opcionalmente e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -OCH<sub>3</sub>, -Het<sub>3</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;
- 5 R<sub>3</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; en donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 2 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -OH;
- R<sub>4</sub> se selecciona de -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;
- 10 R<sub>5</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; en donde cada alquilo de 1 a 3 átomos de carbono es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, y -Het<sub>5</sub>;
- R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son -CH<sub>3</sub>;
- R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, -CH<sub>3</sub>, y -Het<sub>1</sub>;
- R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> son cada uno O;
- 15 X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 2 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-alquilo de 2 a 3 átomos de carbono-;
- X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 2 átomos de carbono-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-;
- Y se selecciona de un enlace directo, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;
- Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub> y Het<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -morfolinilo, -piperidinilo, -piperazinilo, y pirrolidinilo, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -CH<sub>3</sub>;
- 20 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N
- m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.
6. Un compuesto como se define en el enunciado 1, en donde
- A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;
- 25 R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -halo, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -(C=O)-OH, -(C=O)-OCH<sub>3</sub>, -(C=O)-Het<sub>4</sub>, -(C=O)-NH-Het<sub>4</sub>, -(C=O)-NH<sub>2</sub>, y -(C=O)-NH-CH<sub>3</sub>;
- R<sub>7</sub> es -H;
- 30 R<sub>2</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 2 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; en donde cada alquilo de 2 a 4 átomos de carbono es opcionalmente e independientemente sustituido con 1 sustituyente seleccionados de -OH, -OCH<sub>3</sub>, -Het<sub>3</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;
- R<sub>3</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; en donde dicho alquilo de 1 a 2 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con 1 -OH;
- 35 R<sub>5</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; en donde cada alquilo de 1 a 3 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, y -Het<sub>5</sub>;
- R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son -CH<sub>3</sub>;
- X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 2 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-alquilo de 2 átomos de carbono-;
- X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 2 átomos de carbono-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-;

- Y se selecciona de un enlace directo, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;
- Ar<sub>3</sub> es fenilo sustituido con -NO<sub>2</sub>;
- Het<sub>2</sub> es -piperidinilo sustituido con -CH<sub>3</sub>;
- Het<sub>3</sub> se selecciona de -morfolinilo, y -piperazinilo;
- 5 Het<sub>4</sub> se selecciona de -morfolinilo, -piperidinilo, y -piperazinilo; en donde dicho -piperidinilo y -piperazinilo son sustituidos con -CH<sub>3</sub>;
- Het<sub>5</sub> se selecciona de -morfolinilo, y -pirrolidinilo;
- Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N
- m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.
- 10 7. Un compuesto como se define en el enunciado 1, en donde
- A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;
- 15 R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, -halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-R<sub>4</sub>; en donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, y -OH;
- R<sub>2</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcionalmente e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;
- 20 R<sub>3</sub> y R<sub>35</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; en donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con -OH;
- R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de -OH, y -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>;
- R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>5</sub>, y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;
- 25 R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, y -Het<sub>7</sub>;
- R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> son cada uno -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- X<sub>1</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-;
- 30 X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, y -NR<sub>2</sub>-;
- Y se selecciona de un enlace directo, -O-, y -NR<sub>5</sub>-;
- Het<sub>3</sub> es -piperazinilo;
- Het<sub>2</sub> es -piperidinilo sustituido con -CH<sub>3</sub>;
- Het<sub>5</sub> se selecciona de -morfolinilo y -pirrolidinilo;
- 35 Het<sub>7</sub> es -pirrolidinilo;
- Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N;
- m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

8. Un compuesto como se define en el enunciado 1, en donde
- $A_1$  es N; y  $A_2$  es C;
- $R_1$  y  $R_7$  son cada uno independientemente seleccionados de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)- $R_4$ ; en donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, y -OH;
- $R_2$  se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)- $NR_{27}R_{28}$ ; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH;
- $R_3$  y  $R_{35}$  son cada uno independientemente seleccionados de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; en donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con -OH;
- $R_4$  se selecciona independientemente de -OH, y - $NR_{17}R_{18}$ ;
- $R_5$  se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -Het<sub>5</sub>;
- $R_{17}$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{27}$ , y  $R_{28}$  son cada uno independientemente seleccionados de -H, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de - $NR_{35}R_{36}$ , y -Het<sub>7</sub>;
- $R_{35}$  y  $R_{36}$  son cada uno -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- $X_1$  se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, - $NR_3$ -(C=O)-, y - $NR_3$ -;
- $X_2$  se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, y - $NR_2$ -;
- Y se selecciona de un enlace directo, -O-, y - $NR_5$ -;
- Het<sub>2</sub> es -piperidinilo sustituido con -CH<sub>3</sub>;
- Het<sub>5</sub> se selecciona de -morfolinilo y -pirrolidinilo;
- Het<sub>7</sub> es -pirrolidinilo;
- $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  son cada uno C;
- m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.
9. Un compuesto como se define en una cualquiera de los enunciados 1 a 8 en donde la fracción pirazolopirimidina está enlazada a la fracción arilo o heteroarilo en la posición  $Z_4$  y en donde  $R_7$  está enlazado a la fracción arilo o heteroarilo en la posición  $Z_5$  de acuerdo con la Fórmula I.
10. Un compuesto como se define en una cualquiera de los enunciados 1 a 9, para uso como una medicina para seres humanos o veterinaria.
11. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de los enunciados 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos de proliferación celular, tal como el cáncer.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de los enunciados 1 a 9, adecuado para uso como una medicina para seres humanos o veterinaria.
13. Un compuesto como se define en una cualquiera de los enunciados 1 a 9, o una composición como se define en el enunciado 12, para su uso en la prevención y/o tratamiento de trastornos de proliferación celular, tal como el cáncer.

#### Método de tratamiento

Los compuestos de fórmula (I) una forma estereoisómera, tautómera, racémica, sal, hidrato, N-óxido, o solvato de los mismos, son inhibidores de la actividad de la quinasa FLT3 y por lo tanto se cree que son de uso potencial en el

tratamiento de neoplasias hematológicas incluyendo leucemias, linfomas (linfoma no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también llamado linfoma de Hodgkin), y mieloma, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofilica crónica (LNC), leucemia no diferenciada aguda (LNDA), linfoma anaplásico de células grandes (LACG), leucemia prolinfocítica (LPL), leucemia mielomonocítica juvenil (LMJ), LLA de células T del adulto, LMA con mielodisplasia de linaje triple (LMA/MDLT), leucemia de linaje mixto (LLM), síndromes mielodisplásicos (SMD), trastornos mieloproliferativos (TMP), mieloma múltiple (MM), y sarcoma mieloide. Los métodos vistos en la presente invención se pueden utilizar en una variedad de entornos, incluyendo, por ejemplo, en la selección del ciclo de tratamiento óptimo para un paciente, en la predicción de la probabilidad de éxito en el tratamiento de un paciente individual con un régimen de tratamiento particular, en la evaluación del avance de la enfermedad, en la supervisión de la eficacia del tratamiento, para determinar el pronóstico para los pacientes individuales y en la evaluación de la predisposición de un individuo a beneficiarse de una terapia particular.

En la invención, se da preferencia particular a compuestos de Fórmula I o cualquiera de sus subgrupos que en el ensayo de inhibición de FLT3 que se describe a continuación inhibe la actividad quinasa con un valor de  $CI_{50}$  de menos de 10  $\mu$ M, preferiblemente menos de 1  $\mu$ M, más preferiblemente menos de 100 nM.

Dicha inhibición se puede efectuar *in vitro* y/o *in vivo*, y cuando se efectúa *in vivo*, se efectúa preferiblemente de una forma selectiva, como se definió anteriormente.

El término "condición mediada por quinasa FLT3" o "enfermedad", como se usa aquí, significa cualquier enfermedad u otra condición perjudicial en la que se sabe que la quinasa FLT3 juega un papel. El término "condición mediada por quinasa FLT3" o "enfermedad" también significa aquellas enfermedades o condiciones que son aliviadas por el tratamiento con un inhibidor de quinasa FLT3. Por consiguiente, otro realización de la presente invención se refiere al tratamiento o disminución de la severidad de una o más enfermedades en las que se sabe que la quinasa FLT3 juega un papel.

Para uso farmacéutico, los compuestos de la invención se puede utilizar como un ácido o base libre, y/o en el forma de una sal de adición de ácido y/o una sal de adición de base farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, obtenidas con un ácido o una base orgánicos o inorgánicos no tóxicos), en forma de un hidrato, solvato y/o complejo, y/o en la forma de un profármaco o prefármaco, tal como un éster. Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "solvato" incluye cualquier combinación que pueda ser formada por un compuesto de esta invención con un disolvente inorgánico (por ejemplo, hidratos) o disolvente orgánico adecuado, tal como, pero no limitado a alcoholes, cetonas, ésteres y similares. Tales sales, hidratos, solvatos, etc., y la preparación de los mismos serán evidentes para el experto en la materia; se hace referencia, por ejemplo, a las sales, hidratos, solvatos, etc., descritos en los documentos US-A-6.372.778, US-A-6.369.086, US-A-6.369.087 y US-A-6.372.733.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención, es decir, en forma de productos solubles o dispersables en agua, o en aceite o productos dispersables, incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, alcanforato, sulfonato de alcanfor, propionato de ciclopentano, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftaleno-sulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Las sales de bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, etc.. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como de dimetilo, dietilo, dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Otras sales farmacéuticamente aceptable incluyen la sal de sulfato, las sales de etanolato y sulfato.

En general, para uso farmacéutico, los compuestos de las invenciones se pueden formular como una preparación farmacéutica o composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente y/o adyuvante, y opcionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente activos.

Por medio de ejemplos no limitativos, tal formulación puede estar en una forma adecuada para administración oral, para administración parenteral (por ejemplo, por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea o infusión intravenosa), para administración por inhalación, mediante un parche para la piel, por un implante, por un supositorio, etc.. Tales formas de administración adecuadas - que pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, dependiendo de la forma de administración - así como de los métodos y los portadores, diluyentes y excipientes para uso en la preparación de los mismos, serán evidentes para el experto en la materia; de nuevo se hace referencia a por ejemplo a los documentos

US-A-6.372.778, US-A-6.369.086, US-A-6.369.087 y US-A-6.372.733, así como a los manuales estándar, por ejemplo, la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

5 Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes de tales preparaciones incluyen comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobrecitos, cápsulas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, pomadas, cremas, lociones, cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, gotas para los ojos, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles (que por lo general se reconstituyen antes de usar) para administración en forma de bolo y/o para administración continua, que se puede formular con vehículos, excipientes, y diluyentes que son por sí mismos adecuados para dichas formulaciones, tales como lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, celulosa, agua (estéril), metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo y propilo, talco, estearato de magnesio, aceites comestibles, aceites vegetales y minerales, aceites o mezclas adecuadas de los mismos. Las formulaciones pueden contener opcionalmente otras sustancias farmacéuticamente activas (que puede o no conducir a un efecto sinérgico con los compuestos de la invención) y otras sustancias que se usan comúnmente en las formulaciones farmacéuticas, tales como agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes dispersantes, desintegrantes, agentes de volumen, materiales de relleno, agentes conservantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, reguladores de flujo, agentes de liberación, etc.. Las composiciones también se pueden formular con el fin de proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del(de los) compuesto(s) activo(s) contenido(s) en el(los) mismo(s), por ejemplo usando liposomas o matrices poliméricas hidrofílicas con base en geles naturales o polímeros sintéticos. Con el fin de mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, puede ser ventajoso emplear  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ -ciclodextrinas o sus derivados. Una forma interesante de formular los compuestos en combinación con una ciclodextrina o un derivado de la misma ha sido descrita en el documento EP-A-721331. En particular, la presente invención abarca una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención con una ciclodextrina farmacéuticamente aceptable.

25 Además, los codisolventes tales como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos. En la preparación de composiciones acuosas, la adición de sales de los compuestos de la invención puede ser más adecuada debido a su mayor solubilidad en agua.

Para administración local, los compuestos pueden usarse ventajosamente en forma de un atomizador, ungüento o parche transdérmico u otra forma adecuada para administración tópica, transdérmica y/o intradérmica.

30 Más en particular, las composiciones se pueden formular en una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de partículas que consisten en una dispersión sólida de los compuestos de la invención y uno o más polímeros solubles en agua farmacéuticamente aceptables.

35 El término "una dispersión sólida" define un sistema en estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, donde un componente se dispersa más o menos uniformemente por todo el otro componente o componentes. Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme o completamente homogéneo o consiste de una fase como se define en termodinámica, tal dispersión sólida se denomina como "una solución sólida". Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos ya que los componentes en él están por lo general fácilmente biodisponibles para los organismos a los que se administran.

40 Además, puede ser conveniente formular los compuestos en forma de nanopartículas que tienen una superficie modificadora adsorbida sobre la superficie de los mismos en una cantidad suficiente para mantener un tamaño promedio de partícula efectivo de menos de 1000 nm. Los modificadores de superficie adecuados pueden seleccionarse preferiblemente de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Tales excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y surfactantes. Los modificadores de superficie preferidos incluyen surfactantes no iónicos y aniónicos.

45 Incluso otra forma interesante de formular los compuestos de acuerdo con la invención implica una composición farmacéutica mediante la cual se incorporan los compuestos en polímeros hidrófilos y la aplicación de esta mezcla como una película de recubrimiento sobre muchas perlas pequeñas, produciendo de este modo una composición con buena biodisponibilidad que se puede fabricar convenientemente y que es adecuada para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas para administración oral. Los materiales adecuados para uso como núcleos en las perlas son múltiples, siempre que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables y tengan dimensiones y firmeza apropiados. Ejemplos de tales materiales son polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas, y sacáridos y derivados de los mismos.

55 Los preparados se pueden preparar de una forma ya conocida, que por lo general implica la mezcla de al menos un compuesto de acuerdo con la invención con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, y, si se desea, en combinación con otros compuestos farmacéuticos activos, cuando sea necesario, en condiciones asépticas. Se hace referencia de nuevo a los documentos US-A-6.372.778, US-A-6.369.086, US-A-6.369.087 y US-A-6.372.733 y a la

técnica anterior mencionada más arriba, así como a los manuales estándar, tales como la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

5 Las preparaciones farmacéuticas de la invención están preferiblemente en una forma de dosificación unitaria, y pueden ser adecuadamente empacadas, por ejemplo en una caja, blíster, vial, botella, saquito, ampolla o en cualquier otro soporte o recipiente adecuado de una sola dosis o de múltiples dosis (que puede ser etiquetado adecuadamente); opcionalmente con uno o más folletos con información del producto y/o instrucciones de uso. Generalmente, tales dosificaciones unitarias contendrán entre 1 y 1000 mg, y por lo general entre 5 y 500 mg, de al menos un compuesto de la invención, por ejemplo, aproximadamente 10, 25, 50, 100, 200, 300 o 400 mg por dosificación unitaria.

10 Los compuestos se pueden administrar por una variedad de vías que incluyen la oral, rectal, ocular, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal, dependiendo principalmente de la preparación específica utilizada y la afección a ser tratada o prevenida, y siendo generalmente preferidas la administración oral e intravenosa. Al menos un compuesto de la invención generalmente se administra en una "cantidad efectiva", entendiéndose por cantidad efectiva cualquier cantidad de un compuesto de Fórmula o cualquier subgrupo del mismo que, tras la administración adecuada, es suficiente para lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el individuo al que se administra. Por lo general, dependiendo de la afección que debe prevenirse o tratarse y la vía de administración, dicha cantidad efectiva estará generalmente entre 0,01 a 1000 mg por kilogramo día de peso corporal del paciente por día, más a menudo entre 0,1 y 500 mg, tal como entre 1 y 250 mg, por ejemplo aproximadamente 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 o 250 mg por kilogramo de peso corporal día del paciente por día, que se puede administrar como una sola dosis diaria, dividida en una o más dosis diarias, o esencialmente de forma continua, por ejemplo, utilizando una infusión de goteo. La(s) cantidad(es) a administrar, la vía de administración y el régimen de tratamiento posterior pueden ser determinadas por el médico tratante, dependiendo de factores tales como la edad, el género y el estado general del paciente y la naturaleza y gravedad de la enfermedad/sintomas a tratar. Se hace referencia de nuevo a los documentos US-A-6.372.778, US-A-6.369.086, US-A-6.369.087 y US-A-6.372.733 y la técnica anterior mencionada más arriba, así como a los manuales estándar, tales como la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

25 De acuerdo con el método de la presente invención, dicha composición farmacéutica se puede administrar por separado en diferentes momentos durante el transcurso de la terapia o concurrentemente en formas de combinación divididas o individuales. Se debe entender por lo tanto, que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternante y el término "administrar" ha de interpretarse en consecuencia.

30 Para una forma de administración oral, las composiciones de la presente invención se pueden mezclar con aditivos adecuados, tales como excipientes, estabilizadores o diluyentes inertes, y llevarse a cabo por medio de los métodos habituales en las formas de administración adecuadas, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas duras, soluciones acuosas, alcohólicas, u oleosas. Ejemplos de vehículos inertes adecuados son goma arábiga, magnesia, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa, o almidón, en particular almidón de maíz. En este caso, la preparación puede llevarse a cabo tanto con gránulos secos como húmedos. Los excipientes oleosos adecuados o disolventes son aceites vegetales o animales, tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao. Los disolventes adecuados para soluciones acuosas o alcohólicas son agua, etanol, soluciones de azúcar, o mezclas de los mismos. Los polietilenglicoles y propilenglicoles también son útiles como auxiliares adicionales para otras formas de administración. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, aplicadores, disgregantes, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.

40 Cuando se administran mediante aerosol o inhalación nasal, estas composiciones se pueden preparar de acuerdo con técnicas bien conocidas en el arte de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para reforzar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/o otros agentes solubilizantes o agentes dispersantes conocidos en la técnica. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración en forma de aerosoles o atomizadores son, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones de los compuestos de la invención o sus sales fisiológicamente tolerables en un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como etanol o agua, o una mezcla de tales disolventes. Si se requiere, la formulación también puede contener adicionalmente otros auxiliares farmacéuticos tales como surfactantes, emulsionantes y estabilizadores, así como un propeleante.

50 Para administración subcutánea, el compuesto de acuerdo con la invención, si se desea con las sustancias habituales tales como solubilizantes, emulsionantes u otras sustancias auxiliares se ponen en solución, suspensión, o emulsión. Los compuestos de la invención también se pueden liofilizar y los liofilizados obtenidos utilizarse, por ejemplo, para la producción de preparaciones de inyección o infusión. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina fisiológica o alcoholes, por ejemplo etanol, propanol, glicerol, además también soluciones azucaradas tales como soluciones de glucosa o manitol, o alternativamente mezclas de los diversos disolventes mencionados. Las soluciones o suspensiones inyectables pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida, usando diluyentes o disolventes adecuados no tóxicos parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución isotónica de cloruro de sodio, o agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados, tales como aceites fijos blandos estériles, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Cuando se administra por vía rectal en forma de supositorios, estas formulaciones se pueden preparar mezclando los compuestos de acuerdo con la invención con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

- 5 En realizaciones preferidas, los compuestos y composiciones de la invención se usan por vía oral o parenteral.

La invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos, que no limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplos

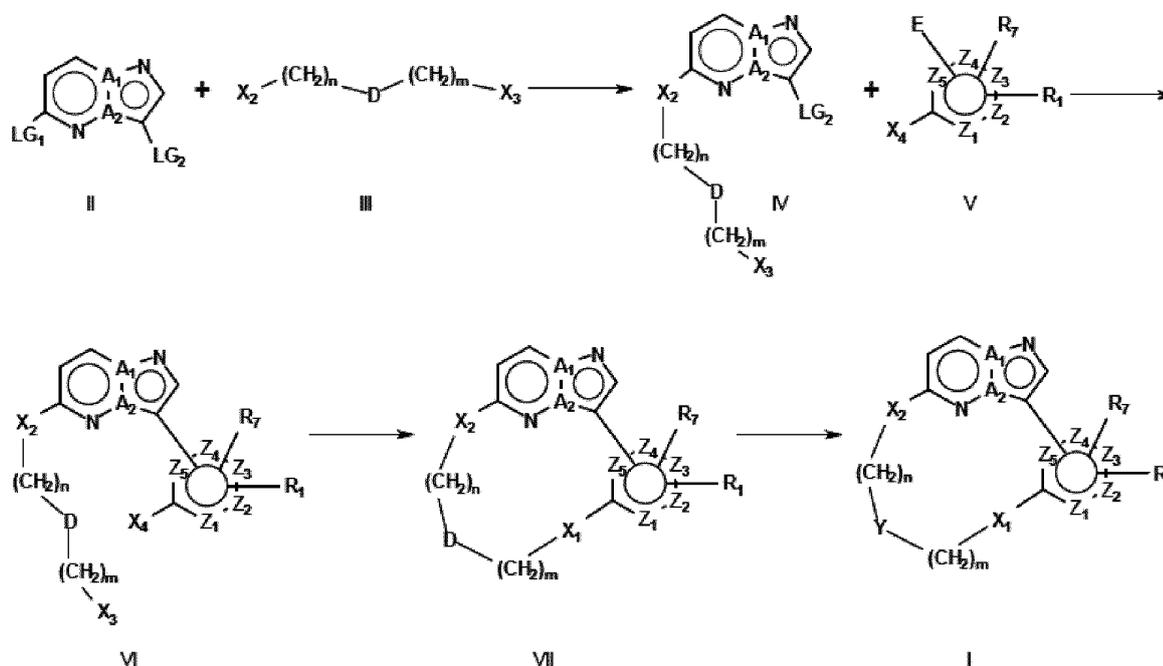
A. Síntesis del compuesto y propiedades fisicoquímicas

- 10 Los compuestos de esta invención se pueden preparar por cualquiera de los diversos procedimientos estándar de síntesis comúnmente utilizados por los expertos en la técnica de la química orgánica. Los compuestos se preparan generalmente a partir de materiales de partida que o bien se encuentran comercialmente disponibles o se preparan por medios estándar obvios para aquellos expertos en la técnica.

Esquemas generales:

- 15 En general, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se muestra en el esquema 1 a continuación en donde se convierte una pirazolo[1,5-a]pirimidina o una imidazo[2,1-f]piridazina de fórmula (II) por reacción con un compuesto de fórmula (III) en un compuesto de la fórmula (IV), que se hace reaccionar después con un (hetero)-arilo de fórmula (V) para formar un compuesto de fórmula (VI). El compuesto de fórmula (VI), puede desprotegerse opcionalmente luego si se desea, antes de la ciclación para formar un compuesto de fórmula (VII). El compuesto de fórmula (VII) se puede convertir opcionalmente en un compuesto de fórmula general (I).

Esquema 1



En el esquema anterior:

$LG_1$  y  $LG_2$  representan cada uno independientemente grupos salientes o funcionales adecuados;

- 25  $X_3$  y  $X_4$  junto con la fracción funcional a la que están unidos, representan un grupo funcional protegido o desprotegido que después de la reacción (después de la desprotección) producen juntos  $X_1$  como se define en la fórmula I;

E representa un grupo funcional adecuado que se puede utilizar para formar un enlace directo entre el grupo (hetero-)arilo y el andamiaje.

D representa un grupo funcional tal como Y o un grupo funcional protegido, que, después de una reacción y/o desprotección adicional produce un grupo funcional tal como Y como se define en la fórmula I;

5 En la reacción anterior del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) los grupos salientes LG<sub>1</sub> y LG<sub>2</sub> son ventajosamente un grupo halo tal como un grupo cloro o un grupo bromo. La reacción puede ser afectada por una sustitución, por ejemplo, por tratamiento del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo con una base apropiada tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina a una temperatura elevada por ejemplo bajo reflujo.

10 Los compuestos de fórmula (III) se puede obtener a través de varias etapas de protección y desprotección selectivas. Las reacciones de protección se puede efectuar utilizando, por ejemplo, isoindolina-1,3-diona en un disolvente tal como tolueno a temperatura elevada, por ejemplo, a reflujo o se puede efectuar utilizando, por ejemplo, benzaldehído en presencia de un agente reductor, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano a temperatura ambiente o se puede efectuarse usando por ejemplo cloruro de terc-butildimetilsililo y trietilamina en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente. La reacción de desprotección se puede efectuar de una manera convencional usando, por ejemplo, hidracina en un disolvente tal como etanol a una temperatura elevada, por ejemplo a reflujo.

20 El compuesto de fórmula (IV), opcionalmente se puede proteger con un grupo protector adecuado tal como un grupo terc-butiloxicarbonilamino de una manera convencional por ejemplo por tratamiento con anhídrido de terc-butoxicarbonilo en condiciones básicas usando, por ejemplo, trietilamina y 4-(dimetilamino)piridina en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura elevada tal como a reflujo.

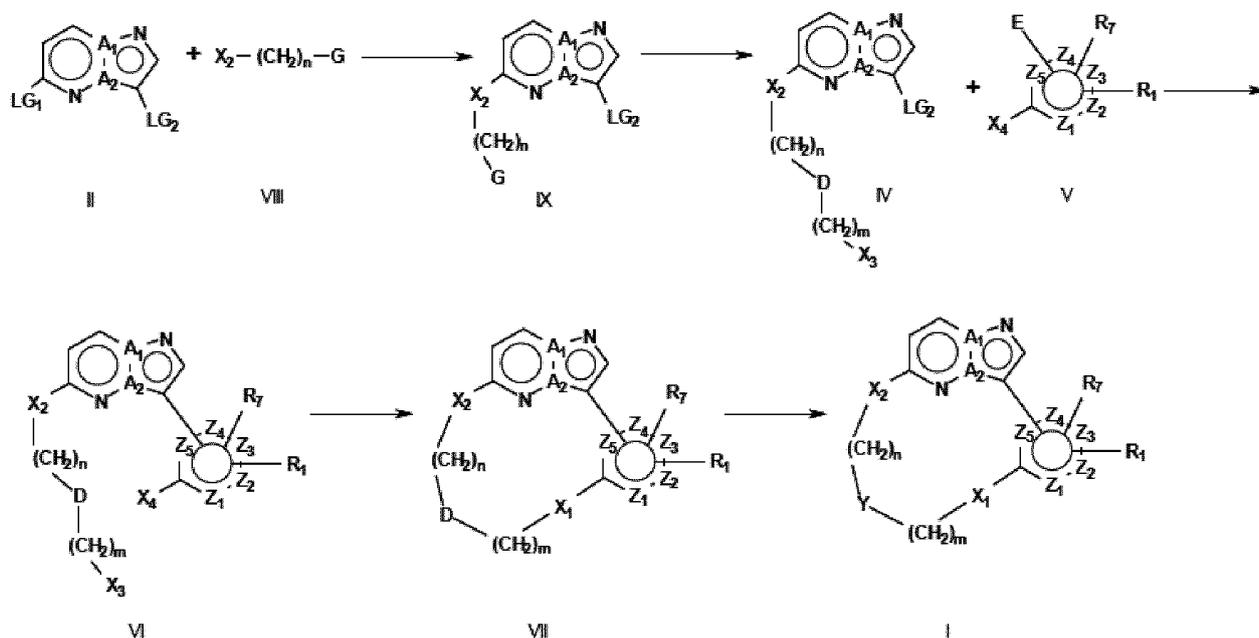
25 La reacción del compuesto resultante (IV) con un compuesto (hetero-)arilo de fórmula (V) se efectúa ventajosamente a través del acoplamiento de un ácido borónico E o un derivado de éster borónico E del compuesto (hetero-)arilo bajo condiciones de Suzuki utilizando, por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (Xphos) y fosfato tribásico de potasio en una mezcla disolvente tal como 1,4-dioxano/agua a una temperatura elevada, por ejemplo a reflujo.

30 El compuesto resultante de fórmula (VI) puede opcionalmente ser tratado para eliminar todos los grupos protectores deseados por ejemplo grupos silil éter, tales como grupos terc-butildimetilsililo pueden ser convertidos en el grupo hidroxilo libre original. Tal desprotección se puede efectuar de una manera convencional, por ejemplo usando fluoruro de tetrabutylamonio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. El compuesto resultante de fórmula (VI) puede también opcionalmente ser tratado para eliminar cualesquier grupos protectores deseados por ejemplo se pueden remover grupos bencilo de una manera convencional, por ejemplo usando gas hidrógeno y paladio sobre carbón activado (10%) en un disolvente tal como metanol a una temperatura tal como temperatura ambiente. El compuesto de fórmula (VI) puede ser opcionalmente tratado para eliminar cualesquiera grupos protectores deseados por ejemplo se pueden convertir grupos terc-butiloxicarbonilamino en el grupo amino libre original. Tal desprotección puede ser efectuada de una manera convencional por ejemplo por tratamiento en condiciones ácidas, por ejemplo usando una solución de cloruro de acetilo 4 N en un disolvente tal como metanol por ejemplo a temperatura ambiente.

40 La ciclación del compuesto de fórmula (VI) se puede efectuar por ejemplo bajo las condiciones de Mitsunobu usando por ejemplo diisopropil azodicarboxilato y trifenilfosfina en una mezcla de disolventes tales como 2-metil-1,4-dioxano y tolueno a una temperatura elevada tal como 90°C. El compuesto resultante de fórmula (VII) opcionalmente puede ser tratado para eliminar cualesquiera grupos protectores deseados por ejemplo se pueden convertir grupos terc-butiloxicarbonilamino en el grupo amino libre original. Tal desprotección se puede efectuar de una manera convencional por ejemplo por tratamiento en condiciones ácidas por ejemplo usando una solución de ácido clorhídrico 4 N en metanol a temperatura ambiente.

45 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar como se muestra en el esquema general 2 a continuación en el que se convierte una pirazolo[1,5-a]pirimidina o una imidazo[2,1-f]piridazina de fórmula (II) por reacción con un compuesto de fórmula (VIII) en un compuesto de fórmula (IX). El compuesto de fórmula (IX) puede ser opcionalmente convertido en un compuesto de fórmula (IV) que se hace reaccionar después con un (hetero-)arilo de fórmula (V) para formar un compuesto de fórmula (VI). El compuesto de la fórmula (VI), puede ser luego opcionalmente desprotegido si se desea antes de la ciclación para formar un compuesto de fórmula (VII). El compuesto de fórmula (VII) puede ser opcionalmente convertido en un compuesto de fórmula general (I).

Esquema 2



En el esquema anterior:

LG<sub>1</sub> y LG<sub>2</sub> representan cada uno independientemente grupos salientes o funcionales adecuados;

5 E representa un grupo funcional adecuado que se puede utilizar para formar un enlace directo entre el grupo (hetero-)arilo y el andamiaje.

G representa un grupo funcional adecuado o grupo funcional protegido, que, después de una reacción adicional y/o de desprotección produce un grupo funcional tal como D;

D representa un grupo funcional tal como B o un grupo funcional protegido, que, después de una reacción adicional y/o de desprotección produce un grupo funcional tal como B como se define en la fórmula I;

10 En la reacción anterior del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (VIII) los grupos salientes LG<sub>1</sub> y LG<sub>2</sub> son ventajosamente un grupo halo tal como cloro o un grupo bromo. La reacción puede ser afectada por una sustitución, por ejemplo, por tratamiento del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (VIII) en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano con una base apropiada tal como por ejemplo hidruro de sodio por ejemplo a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (VIII) pueden ser o bien adquiridos comercialmente u  
15 obtenidos a través de diversas etapas selectivas de protección y desprotección.

Los compuestos de fórmula (IX) se pueden desproteger utilizando, por ejemplo condiciones ácidas tales como solución de ácido clorhídrico 4 N en metanol a temperatura ambiente.

20 Los compuestos de fórmula (IX) se pueden convertir en compuestos de fórmula (IV) mediante el uso de, por ejemplo, una aminación reductora. La reacción puede ser afectada por el tratamiento del compuesto de fórmula (IX) con un aldehído en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio y una base tal como trietilamina en un disolvente tal como diclorometano por ejemplo a temperatura ambiente.

La reacción del compuesto con fórmula (IV) con un compuesto (hetero-)arilo de fórmula (V) es ventajosamente efectuada bajo condiciones de Suzuki usando por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y fosfato de potasio tribásico en una mezcla disolvente tal como 1,4-dioxano/agua a una temperatura elevada, por ejemplo 80°C.

25 El compuesto resultante de fórmula (VI) puede opcionalmente ser tratado para eliminar cualquiera de los grupos protectores deseados por ejemplo grupos silil éter, tales como grupos terc-butildimetilsililo pueden ser convertidos en el grupo hidroxilo libre original. Tal desprotección puede efectuarse usando, por ejemplo ácido acético en tetrahidrofurano por ejemplo a temperatura ambiente. El compuesto de fórmula (VI) puede ser opcionalmente tratado para eliminar cualesquiera grupos protectores deseados por ejemplo grupos terc-butiloxycarbonilamino se pueden convertir en el  
30 grupo amino libre original. Dicha desprotección puede efectuarse en una manera convencional por ejemplo por

tratamiento en condiciones ácidas, por ejemplo usando una solución de cloruro de acetilo 4 N en un disolvente tal como metanol, por ejemplo a temperatura ambiente.

5 El grupo hidroxilo libre se puede convertir en un grupo saliente tal como un cloruro por reacción del grupo hidroxilo por ejemplo con cloruro de tionilo en presencia de una base tal como piridina en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura elevada, por ejemplo bajo reflujo.

10 La ciclación del compuesto de fórmula (VII) se puede efectuar ventajosamente en condiciones de Williamson usando una base tal como carbonato de cesio en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida a una temperatura elevada tal como 90°C. Otras condiciones que se pueden utilizar para la ciclación del compuesto de fórmula (VII) pueden ser, por ejemplo, por tratamiento con O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU) y N,N-diisopropiletilamina en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida por ejemplo a temperatura ambiente.

La conversión en B. El compuesto resultante de fórmula (VII) puede ser tratado opcionalmente para formar un compuesto de fórmula (I).

Los procedimientos generales anteriores se ilustran por los siguientes procedimientos específicos que describen la preparación de los compuestos de fórmula (I).

## 15 Parte experimental

En la obtención de los compuestos descritos en los ejemplos, se siguieron los siguientes protocolos experimentales a menos que se indique lo contrario.

20 A menos que se indique lo contrario, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente. Cuando las soluciones se "secaron", se secaron generalmente sobre un agente de secado tal como sulfato de sodio o sulfato de magnesio. Cuando las mezclas, soluciones y extractos se "concentraron", se concentraron típicamente en un evaporador rotatorio bajo reducción presión.

25 Para algunos compuestos que se purificaron por cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (HPLC) el método utilizado se describe a continuación (se indica en el procedimiento del compuesto con el método A de HPLC. Cuando sea necesario, estos métodos pueden ser ligeramente ajustados por una persona experta en la técnica para obtener un resultado más óptimo para la separación.

### HPLC método A

El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa, usando un sistema de HPLC semipreparativa Gilson operado por el software Unipoint de Gilson.

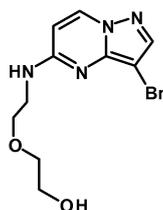
30 La purificación se llevó a cabo en una columna Phenomenex Luna (100 mm de largo x 21,2 mm de diámetro interno; partículas de 5 µm) a temperatura ambiente, con una velocidad de flujo constante de 20,0 mL/min. Se realizó un gradiente de elución a partir de 32% (solución acuosa de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 25 mM)/68% (acetonitrilo-metanol 1:1) hasta 4% (solución acuosa de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 25 mM)/96% (acetonitrilo-metanol 1:1) en 20 minutos. El detector UV se ajustó a 226 nm, que corresponde a la longitud de onda de absorbancia máxima observada para el compuesto.

Preparación de los compuestos:

## 35 Ejemplo 1

El ejemplo 1 se prepara de acuerdo con el esquema general 1.

Preparación del compuesto intermedio 1

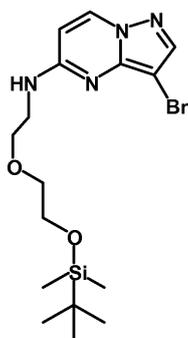


40 Una mezcla de 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (5,00 g, 21,51 mmol), 2-(2-aminoetoxi)etanol (2,37 ml, 23,66 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (4,50 ml, 25,81 mmol) en acetonitrilo (65 ml) se sometió a reflujo durante la noche. Se

enfrió la mezcla de reacción y se removió el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

5 LCMS método 1:  $MH^+$  = 301, TA = 0,586 min

Preparación del compuesto intermedio 2



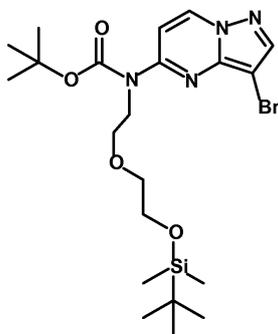
10

Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (4,86 g, 32,27 mmol) a una suspensión del compuesto intermedio 1 (21,51 mmol) y trietilamina (5,96 ml, 43,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (65 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera (3x). La capa orgánica se secó, filtró y se removió el disolvente a presión reducida. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS método 1:  $MH^+$  = 417, TA = 1,783 min

15

Preparación del compuesto intermedio 3



20

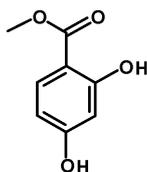
Una mezcla de compuesto intermedio 2 (21,51 mmol), anhídrido de terc-butoxicarbonilo (5,16 g, 52,81 mmol), trietilamina (2,61 ml, 25,81 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (53 mg, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano (65 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se removió el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 9,30 g del compuesto intermedio 3 (84%, rendimiento en 3 etapas)

LCMS método 1:  $MH^+$  = 415 (MW-Boc), TA = 2,438 min

25

Preparación del compuesto intermedio 4



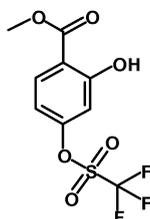
5

A una solución agitada de ácido 2,4-dihidroxibenzoico (20,00 g, 129,77 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió gota a gota a 0°C una solución de ácido sulfúrico (96%) en MeOH (290 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción y se removió el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones del producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

LCMS método 1: MH+ = 169, TA = 0,660 min

Preparación del compuesto intermedio 5

10



15

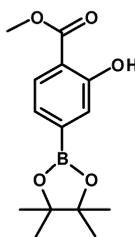
Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (5,97 ml, 35,32 mmol) gota a gota a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno a una solución del compuesto intermedio 4 (5,40 g, 32,11 mmol) y trietilamina (8,90 ml, 64,22 mmol) en diclorometano (96 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 3,40 g de compuesto intermedio 5 (35%)

LCMS método 1: MH+ = 301, TA = 1,458 min

Preparación del compuesto intermedio 6

20

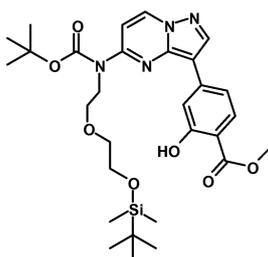


25

Se desgasificó 1,4-dioxano (27 ml) burbujeando gas nitrógeno a través de él. Se añadieron el compuesto intermedio 5 (2,75 g, 9,16 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,33 g, 9,16 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (82 mg, 0,09 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (348 mg, 0,73 mmol). La suspensión se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 110°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción y se usó tal cual en la siguiente etapa.

LCMS método 1: MH+ = 279, TA = 1,599 min

Preparación del compuesto intermedio 7



5

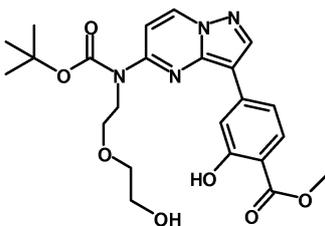
Se añadieron una solución del compuesto intermedio 3 (4,25 g, 8,24 mmol) en 1,4-dioxano (8,24 ml) y una solución de fosfato de potasio (7,78 g, 36,64 mmol) en agua (7,33 ml) al compuesto intermedio crudo 6 (9,16 mmol). Se agitó la mezcla a 110°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 3,46 g del compuesto intermedio 7 (64%)

LCMS método 1: MH+ = 487 (MW-Boc), TA = 2,544 min

10

Preparación del compuesto intermedio 8

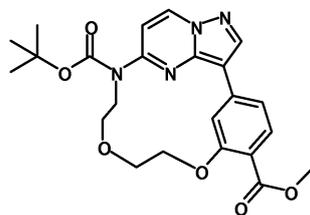


15

Una mezcla de compuesto intermedio 7 (3,46 g, 5,90 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (2,31 g, 8,85 mmol) en tetrahidrofurano se agitó (18 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se removió el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (3 x) y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

LCMS método 1: MH+ = 473, TA = 1,425 min

Preparación del compuesto intermedio 9



20

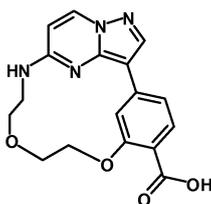
Se añadieron simultáneamente una solución del compuesto intermedio 8 (2,45 g, 5,19 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml/mmol) y una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (3,09 g, 15,57 mmol) en tolueno (20 ml/mmol) a una solución de trifenílfosfina (4,08 g, 15,57 mmol) en tolueno (75 ml / mmol). Se agitó la mezcla a 90°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se removió el disolvente a presión reducida. Se trituroó el residuo en acetato de etilo y se filtró para dar el producto deseado.

25

Rendimiento: 1,75 g del compuesto intermedio 9 (74%)

LCMS método 1: MH+ = 455, TA = 1,505 min

Preparación del ejemplo 1



5 Se suspendieron el compuesto intermedio 9 (1,75 g, 3,85 mmol) y el hidróxido de litio monohidrato (12,00 g, 11,55 mmol) en tetrahidrofurano/metanol (1:1, 12 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a 50°C. Se enfrió la mezcla de reacción y se añadió ácido clorhídrico 1 N en agua para obtener pH 3. Se removió el disolvente a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. El sólido obtenido se trituró en metanol para dar el producto deseado.

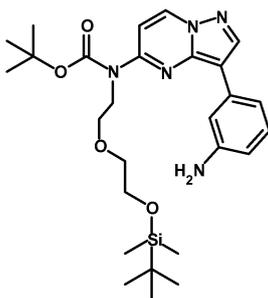
Rendimiento: 705 mg del ejemplo 1 (54%)

LCMS método 1: MH+ = 341, TA = 0,696 min

## 10 Ejemplo 2

El ejemplo 2 se prepara siguiendo el esquema general 1.

Preparación del compuesto intermedio 10



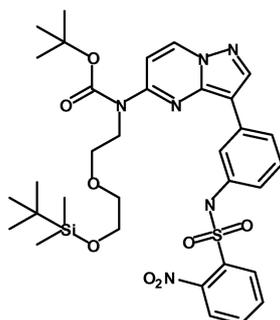
15 se desgasificó una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 40 ml) burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Se añadieron el compuesto intermedio 3 (1,85 g, 3,59 mmol), ácido (3-aminofenil)borónico (0,72 g, 4,67 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (46 mg, 0,04 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (67 mg, 0,14 mmol) y fosfato de potasio tribásico (5 eq.) y se agitó la mezcla bajo gas nitrógeno a 80°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con salmuera. Se secó la orgánica capa, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente.

20

Rendimiento: 1,64 g del compuesto intermedio 10 (87%)

LCMS método 1: MH+ = 528, TA = 2,129 min

Preparación del compuesto intermedio 11



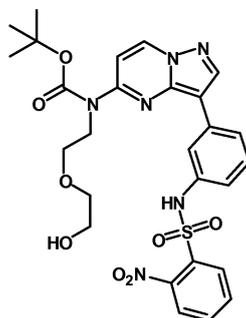
25

5 Se añadió en porciones cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (0,83 g, 3,73 mmol) a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno a una solución del compuesto intermedio 10 (1,64 g, 3,11 mmol), trietilamina (0,56 ml, 4,04 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (20 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (20 ml). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción cruda se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 1,32 g del compuesto intermedio 11 (55%)

10 LCMS método 1: MH+ = 613 (MW-Boc), TA = 2,328 min

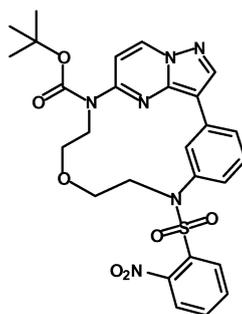
Preparación del compuesto intermedio 12



15 Se agitó una mezcla del compuesto intermedio 11 (1,24 g, 1,73 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (0,68 g, 2,59 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se removió el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (3 x) y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se usó el residuo en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS método 1: MH+ = 599, TA = 1,322 min

Preparación del compuesto intermedio 13

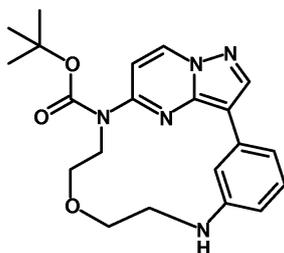


20 Se añadieron simultáneamente una solución del compuesto intermedio 12 (1,13 g, 1,89 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (20 ml/mmol) y una solución de diisopropil azodicarboxilato (1,12 g, 5,67 mmol) en tolueno (20 ml/mmol) a una solución de trifetilfosfina (1,49 g, 5,67 mmol) en tolueno (75 ml/mmol). Se agitó la mezcla a 90°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

25

LCMS método 1: MH+ = 581, TA = 1,700 min

Preparación del compuesto intermedio 14

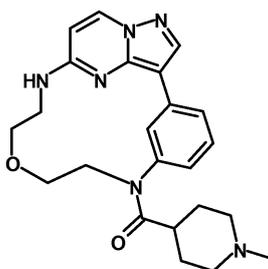


5 Se suspendieron el compuesto intermedio 13 (1,89 mmol) y carbonato de cesio (1,23 g, 3,78 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml). Se añadió tiofenol (230 ml, 2,27 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 0,50 g del compuesto intermedio 14 (67%)

LCMS método 1: MH+ = 396, TA = 1,346 min

10 Preparación del ejemplo 2



15 Se añadió tricloruro de fósforo (66 mg, 0,76 mmol) a una suspensión del compuesto intermedio 14 (0,300 g, 0,76 mmol) y clorhidrato del ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico (0,15 g, 0,76 mmol) en acetonitrilo (2,3 ml) en un tubo sellado. Se calentó la mezcla por microondas a 150°C durante 10 min. Se vertió la mezcla de reacción en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano (3 x). La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

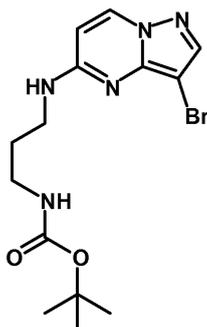
Rendimiento: 210 g del ejemplo 2 (66%)

LCMS método 1: MH+ = 421, TA = 0,531 min

20 Ejemplo 3

Se prepara el Ejemplo 3 siguiendo el esquema general 1.

Preparación del compuesto intermedio 15

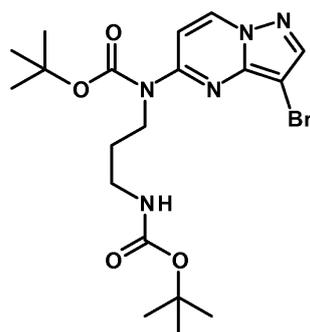


5 Se sometió a reflujo una mezcla de 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (1,00 g, 4,30 mmol), terc-butilo-N-(3-aminopropil)carbamato (0,82 g, 4,73 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,91 ml, 5,16 mmol) en acetonitrilo (13 ml) durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción y se removió el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 1,58 g del compuesto intermedio 15 (99%)

LCMS método 1: MH+ = 372, TA = 1,104 min

Preparación del compuesto intermedio 16

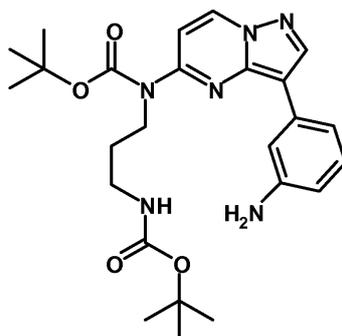


10

15 Se sometió a reflujo una mezcla de compuesto intermedio 15 (1,58 g, 4,27 mmol), anhídrido de terc-butoxicarbonilo (0,98 g, 4,48 mmol), trietilamina (0,68 ml, 4,91 mmol) y 4-(dimetilamino) piridina (26 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (13 ml) durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se removió el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se usó el residuo en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS método 1: MH+ = 370 (MW-Boc), TA = 1,712 min

Preparación del compuesto intermedio 17



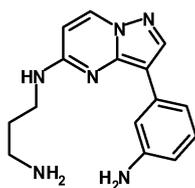
20

25 Se desgasificó una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 7,6 ml) mediante burbujeo de gas nitrógeno a través de la mezcla. Se añadieron el compuesto intermedio 16 (1,18 g, 2,52 mmol), ácido (3-aminofenil) borónico (0,47 g, 3,02 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (35 mg, 0,03 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo (Xphos) (48 mg, 0,10 mmol) y fosfato de potasio tribásico (5 eq.) y se agitó la mezcla bajo gas nitrógeno a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con salmuera. La capa orgánica se secó, filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 1,04 g de compuesto intermedio 17 (86% en 2 etapas)

LCMS método 1: MH+ = 483, TA = 1,379 min

Preparación del compuesto intermedio 18

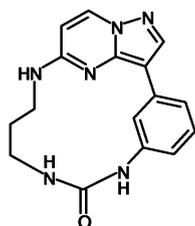


5 Se disolvió el compuesto intermedio 17 (1,04 g, 2,16 mmol) en ácido clorhídrico 4 N en metanol (20 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol con amoníaco como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 0,40 g del compuesto intermedio 17 (66%)

LCMS método 1: MH+ = 283, TA = 0,194 min

10 Preparación del ejemplo 3



15 Se añadió trifosgeno (10 mg, 0,05 mmol) a una solución del compuesto intermedio 17 (50 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (0,54 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se lavó la capa orgánica con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de fase inversa (HPLC método A).

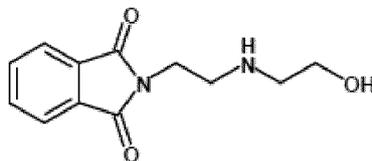
Rendimiento: 7 mg del ejemplo 3 (13%)

LCMS método 2: MH+ = 309, TA = 2,181 min

Ejemplo 4

Se preparó el Ejemplo 4 siguiendo el esquema general 1.

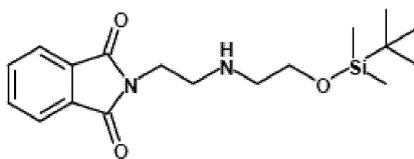
20 Preparación del compuesto intermedio 18



Se sometió a reflujo una mezcla de 2-(2-aminoetilamino)etanol (14,56 g, 139,80 mmol) y isoindolina-1,3-diona (20,16 g, 137,00 mmol) en tolueno (420 ml) durante 3 horas. Se removió el disolvente a presión reducida y se utilizó el residuo en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 LCMS método 1: MH+ = 235, TA = 0,181 min

Preparación del compuesto intermedio 19

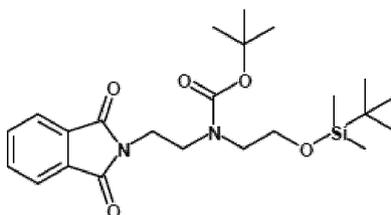


- 5 Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (31,0 g, 205,5 mmol) a una suspensión del compuesto intermedio 18 (32,0 g, 137,0 mmol) y trietilamina (38,0 ml, 274,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (411 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera (3 x). La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 16,6 g de compuesto intermedio 19 (35%)

LCMS método 1: MH+ = 349, TA = 0,728 min

- 10 Preparación del compuesto intermedio 20

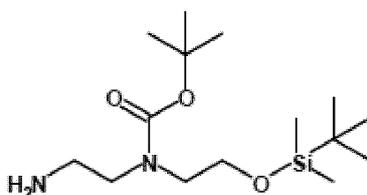


- 15 Se añadió anhídrido de terc-butoxicarbonilo (4,3 g, 19,6 mmol) a una mezcla de compuesto intermedio 19 (6,5 g, 18,6 mmol) y trietilamina (3,1 ml, 22,4 mmol) en tetrahidrofurano (56 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora y se removió el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera (3 x). La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se usó el compuesto intermedio 3 en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 6,0 g de compuesto intermedio 20 (72%)

LCMS método 1: MH+ = 349 (MW-Boc), TA = 2,185 min

Preparación del compuesto intermedio 21

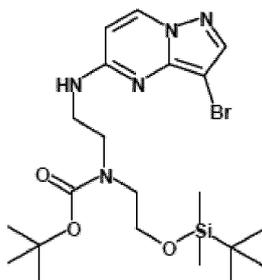


- 20 Se agitó una mezcla del compuesto intermedio 20 (6,0 g, 13,4 mmol) e hidracina (1,2 ml, 40,1 mmol) durante la noche a 60°C. Se enfrió la mezcla de reacción, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con hidróxido de sodio 1 N y agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se usó el compuesto intermedio 4 en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 25 Rendimiento: 3,8 g de compuesto intermedio 21 (89%)

LCMS método 1: MH+ = 319, TA = 0,948 min

Preparación del compuesto intermedio 22

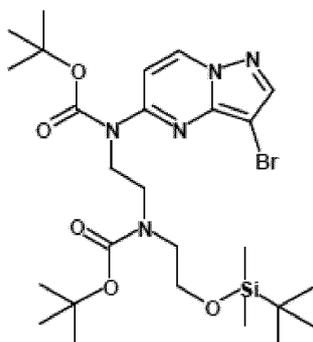


- 5 Se sometió a reflujo durante la noche una mezcla de 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a] pirimidina (2,5 g, 10,7 mmol), intermedio 21 (3,8 g, 11,8 mmol) y N,N-diisopropiletamina (2,2 ml, 12,9 mmol) en acetonitrilo (32 ml). Se enfrió la mezcla de reacción y se removió el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 4,7 g de compuesto intermedio 22 (84%)

LCMS método 1: MH+ = 516, TA = 2,154 min

- 10 Preparación del compuesto intermedio 23

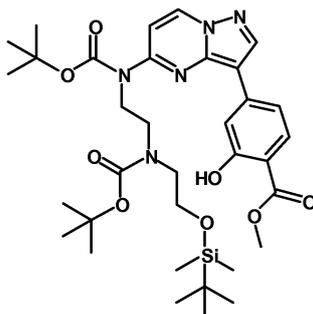


- 15 Se sometió a reflujo durante la noche una mezcla del compuesto intermedio 22 (4,7 g, 9,1 mmol), anhídrido de terc-butoxicarbonilo (2,1 g, 9,5 mmol), trietilamina (1,4 ml, 10,0 mmol) y 4-(dimetilamino) piridina (0,05 g, 0,45 mmol) en tetrahidrofurano (27 ml). Se enfrió la mezcla de reacción y se removió el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 5,2 g del compuesto intermedio 23 (92%)

LCMS método 1: MH+ = 516 (MW-Boc), TA = 2,615 min

- 20 Preparación del compuesto intermedio 24

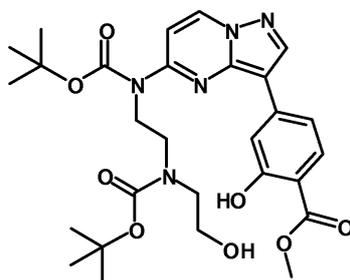


5 Se desgasificó una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 62 ml) mediante burbujeo de gas nitrógeno a través de la mezcla. Se añadieron el compuesto intermedio 23 (3,83 g, 6,23 mmol), 2-hidroxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzoato de metilo (2,25 g, 8,10 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (55 mg, 0,06 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo (Xphos) (119 mg, 0,25 mmol) y fosfato de potasio tribásico (5,28 g, 4 eq.) Y se agitó la mezcla bajo gas nitrógeno a 80°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 1,88 g de compuesto intermedio 24 (44%)

10 LCMS método 1: MH+ = 572 (MW-Me-Boc), TA = 2,303 min

Preparación del compuesto intermedio 25

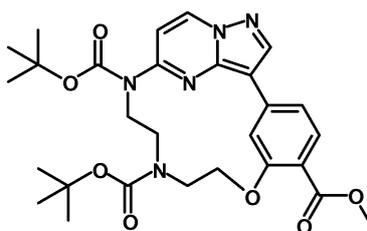


15 Se agitó una mezcla de compuesto intermedio 24 (1,88 g, 2,74 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (1,07 g, 4,11 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 1,51 g de compuesto intermedio 25 (96%)

LCMS método 1: MH+ = 472 (MW-Boc), TA = 1,691 min

Preparación del compuesto intermedio 26



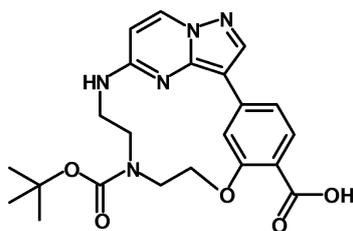
20

25 Se añadieron simultáneamente una solución del compuesto intermedio 25 (1,51 g, 2,64 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (20 ml / mmol) y una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (1,57 g, 7,92 mmol) en tolueno (20 ml / mmol) a una solución de trifetilfosfina (2,08 g, 7,92 mmol) en tolueno (75 ml / mmol). Se agitó la mezcla a 90°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo en metanol y se filtró para dar el producto deseado.

Rendimiento: 0,60 g de compuesto intermedio 26 (41%)

LCMS método 1: MH+ = 454 (MW-Boc), TA = 2,031 min

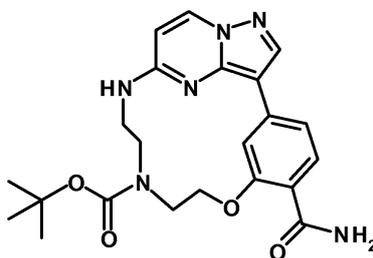
30 Preparación del compuesto intermedio 27



5

Se suspendieron el compuesto intermedio 26 (0,60 g, 1,08 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,23 g, 3,24 mmol) en tetrahidrofurano / metanol (1:1, 3 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a 50°C. Se enfrió la mezcla de reacción y se el disolvente se removió a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Preparación del compuesto intermedio 28



10

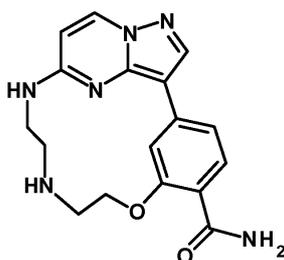
Se disolvieron el compuesto intermedio 27 (1,08 mmol), cloruro de amonio (0,13 g, 2,38 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,81 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml). Se añadió O-(benzotriazol-1-il) -N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU) (0,98 g, 2,59 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió la mezcla en etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo en metanol caliente, se enfrió y se filtró para dar el producto deseado.

Rendimiento: 392 mg del compuesto intermedio 28 (83% en 2 etapas)

15

LCMS método 1: MH+ = 439, TA = 1,003 min

Preparación del ejemplo 4



20

Se disolvió el compuesto intermedio 28 (0,39 g, 0,89 mmol) en ácido clorhídrico 4 N en metanol (3 ml). Se agitó la mezcla temperatura ambiente durante 2 horas. Se removió el disolvente a presión reducida. Se trituró el sólido resultante en metanol, se filtró y se lavó con metanol para producir el producto deseado.

Rendimiento: 325 mg del ejemplo 4 (97%)

LCMS método 2: MH+ = 339, TA = 1,254 min

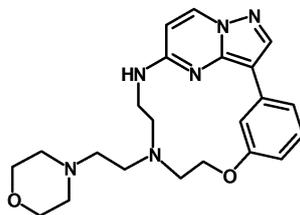
Ejemplo 5

Se preparó el Ejemplo 5 siguiendo el esquema general 1.

25

Se preparó el Ejemplo 5 de acuerdo con los mismos métodos que para la síntesis del ejemplo 4 usando ácido (3-hidroxifenil)borónico para el acoplamiento de Suzuki.

Preparación del ejemplo 5



5 Se disolvieron 7-Oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetracyclo[12.5.2.1<sup>2,6</sup>.0<sup>17,20</sup>]docosa-(20),2,4,6(22),14(21), -15,18-heptaeno (200 mg, 0,60 mmol) y trietilamina (0,291 ml, 2,10 mmol) en una mezcla de 1,2-dicloroetano y metanol (1:1, 5 ml). Se añadió 2-Morfolinoacetaldehído (0,12 g, 0,72 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (254 mg, 1,20 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción (TLC). Se vertió la mezcla de reacción en acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 163 mg del ejemplo 5 (66%)

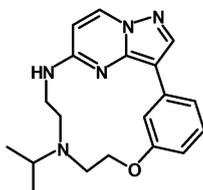
LCMS método 1: MH<sup>+</sup> = 409, TA = 0,606 min

Ejemplo 6

Se prepara el Ejemplo 6 de acuerdo con el esquema general 1.

15 Se prepara el Ejemplo 6 de acuerdo con los mismos métodos utilizados para la síntesis del ejemplo 5.

Preparación del ejemplo 6



20 Se disolvieron 7-Oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetracyclo[12.5.2.1<sup>2,6</sup>.0<sup>17,20</sup>]docosa-(20),2,4,6(22),14(21), -15,18-heptaeno (200 mg, 0,60 mmol) y trietilamina (0,208 ml, 1,50 mmol) en una mezcla de 1,2-dicloroetano y metanol (1:1, 5 ml). Se añadió acetona (0,05 ml, 0,72 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (254 mg, 1,20 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción (TLC). Se vertió la mezcla de reacción en acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

25

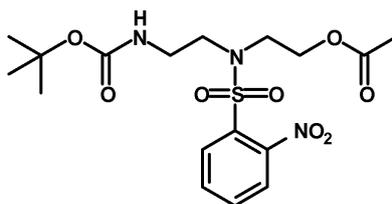
Rendimiento: 148 mg del ejemplo 6 (73%)

LCMS método 1: MH<sup>+</sup> = 338, TA = 0,555 min

Ejemplo 7

Se prepara el Ejemplo 7 de acuerdo con el esquema general 1.

30 Preparación del compuesto intermedio 29

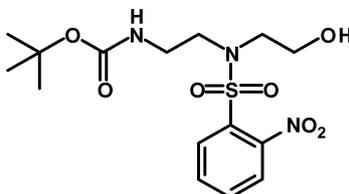


5

A una solución de terc-butil-N-[2-(bencenosulfonamido)etil]carbamato (21,70 g, 62,83 mmol) en N,N-dimetilformamida (189 ml) se le añadieron acetato de 2-bromoetil etilo (11,54 g, 69,11 mmol) y carbonato de cesio (26,60 g, 75,39 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a 50°C. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se utilizó el producto sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LCMS método 1: MH+ = 332 (MW-Boc), TA = 1,151 min

Preparación del compuesto intermedio 30



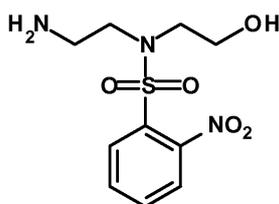
10

Se añadió hidróxido de sodio (2,513 g, 62,83 mmol) a una solución del compuesto intermedio 29 (27,11 g, 62,83 mmol) en metanol / agua (3:1, 188 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se removió el disolvente a presión reducida, se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. El producto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

15

LCMS método 1: MH+ = 290 (MW-Boc), TA = 0,956 min

Preparación del compuesto intermedio 31

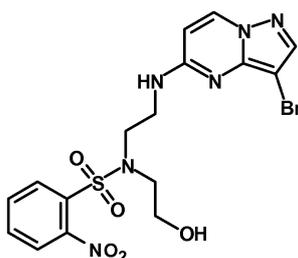


20

Se agitó el compuesto intermedio 30 (62,83 mmol) en cloruro de acetilo (188 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se removió el disolvente a presión reducida. Se añadió tolueno, se agitó y se removió a presión reducida. Se utilizó el producto sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LCMS método 1: MH+ = 290, TA = 0,219 min

Preparación del compuesto intermedio 32

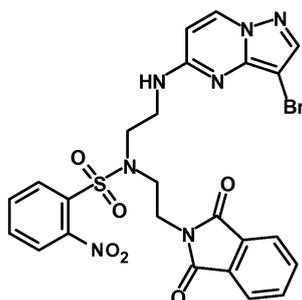


5 Se sometió a reflujo durante la noche una mezcla de 3-bromo-5-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina (10,0 g, 43,02 mmol), compuesto intermedio 31 (18,22 g, 55,92 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (22,48 ml, 129,05 mmol) en acetonitrilo (129 ml). Se enfrió la mezcla de reacción y se removió el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 16,74 g del compuesto intermedio 32 (80%)

LCMS método 1: MH+ = 487, TA = 0,942 min

Preparación del compuesto intermedio 33



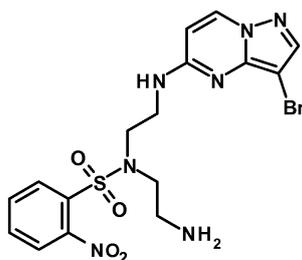
10

15

Se desgasificó una solución del compuesto intermedio 32 (12,66 g, 26,09 mmol) en tetrahidrofurano seco (78 ml) por burbujeo de gas nitrógeno a través de la solución. Se añadieron isoindolina-1,3-diona (5,76 g, 39,13 mmol) y trifetilfosfina (10,26 g, 39,13 mmol) y se enfrió la mezcla a 5°C. Se añadió diisopropil azodicarboxilato (7,76 g, 39,13 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se removió el disolvente a presión reducida y se añadió agua. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se usó el producto sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LCMS método 1: MH+ = 616, TA = 1,225 min

Preparación del compuesto intermedio 34



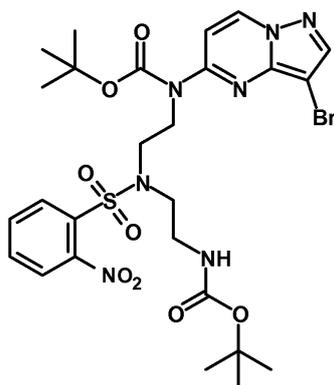
20

Se agitó una mezcla de compuesto intermedio 33 (12,26 g, 19,96 mmol) e hidracina (1,86 ml, 29,94 mmol) en etanol (60 ml) a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con hidróxido de sodio 1 N y agua. La orgánica capa se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se usó el producto sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LCMS método 1: MH+ = 486, TA = 0,503 min

25

Preparación del compuesto intermedio 35

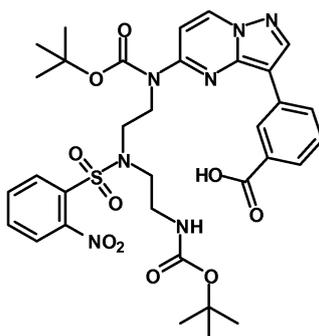


5

A una solución del compuesto intermedio 34 (19,97 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añadieron anhídrido de terc-butoxicarbonilo (10,89 g, 49,91 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (244 mg, 2,00 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

LCMS método 1: MH+ = 586 (MW-Boc), TA = 1,769 min

Preparación del compuesto intermedio 36



10

Se desgasificó una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 85 ml) mediante burbujeo de gas nitrógeno a través de la mezcla. Se añadieron el compuesto intermedio 35 (5,78 g, 8,44 mmol), ácido 3-boronobenzoico (2,10 g, 12,66 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (97 mg, 0,084 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo (Xphos) (243 mg, 0,51 mmol) y fosfato de potasio tribásico (8,96 g, 5 eq.) y se agitó la mezcla bajo gas nitrógeno a 80°C durante 5 horas.

15

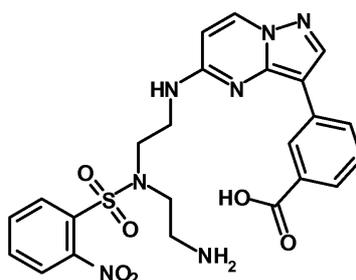
Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo y después diclorometano y metanol como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 4,75 g de compuesto intermedio 36 (78%)

LCMS método 1: MH+ = 626 (MW-Boc), TA = 1,586 min

20

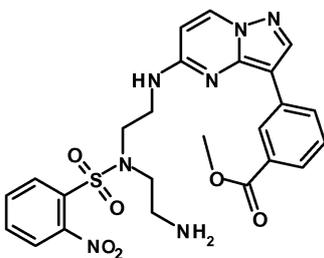
Preparación del compuesto intermedio 37



Se disolvió el compuesto intermedio 36 (4,75 g, 6,54 mmol) en solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano/agua (1:1, 20 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se removió el disolvente a presión reducida y se añadió tolueno. Se agitó la mezcla y se separó el disolvente a presión reducida. Se usó el producto sin purificación adicional en la siguiente etapa.

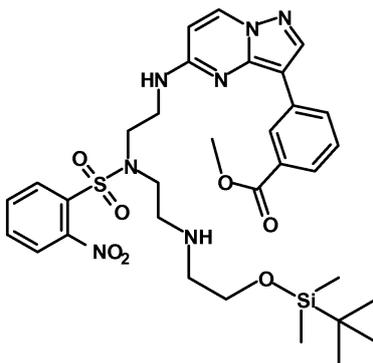
5 LCMS método 1: MH+ = 526, TA = 0,606 min

Preparación del compuesto intermedio 38



10 Se calentó una mezcla del compuesto intermedio 37 (2,00 g, 3,56 mmol) y cloruro de acetilo 4 N en metanol (11 ml) a 60°C durante 54 horas. Se removió el disolvente a presión reducida y se utilizó el producto sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa.

Preparación del compuesto intermedio 39

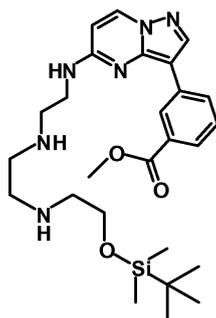


15 Se añadió 2-(terc-butil(dimetil)silil)oxiacetaldehído (0,854 ml, 4,40 mmol) a una suspensión del compuesto intermedio 38 (1,95 g, 3,385 mmol) y diisopropil etilamina (1,768 ml, 10,15 mmol) en metanol (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió borohidruro de sodio (0,192 g, 5,08 mmol) en pequeñas porciones. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se removió el disolvente a presión reducida, se añadió agua y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando mezclas de diclorometano y metanol como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

20 Rendimiento: 748 mg de compuesto intermedio 39 (32%)

LCMS método 1: MH+ = 698, TA = 1,221 min

Preparación del compuesto intermedio 40



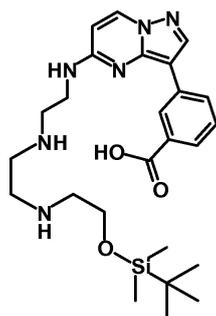
5

Se suspendieron el compuesto intermedio 39 (0,748 g, 1,072 mmol) y carbonato de cesio (0,755 g, 2,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml). Se añadió tiofenol (132 ml, 2,14 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 0,496 g de compuesto intermedio 40 (90%)

LCMS método 1: MH+ = 513, TA = 0,831 min

Preparación del compuesto intermedio 41



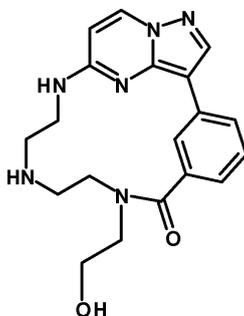
10

Se suspendieron el compuesto intermedio 40 (0,448 g, 0,874 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (37 mg, 0,87 mmol) en tetrahidrofurano/metanol (1:1, 3,5 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución de HCl 1 N hasta pH 7 y se evaporó el disolvente dos veces con tolueno. Se removió parcialmente el grupo TBDMS. Se utilizó el producto sin purificación adicional en la siguiente etapa.

15

LCMS método 1: MH+ = 499, TA = 0,714 min

Preparación del ejemplo 7



20

Se añadió gota a gota una solución del compuesto intermedio 41 (0,434 g, 0,870 mmol) en N,N-dimetilformamida (26 ml) durante un período de 2 horas a una solución de N,N-diisopropiletilamina (0,90 ml, 5,22 mmol) y O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU) (0,99 g, 2,61 mmol) en N,N-dimetilformamida (61 ml). Se removió el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de fase inversa (HPLC método A). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 65 mg del ejemplo 7 (20%)

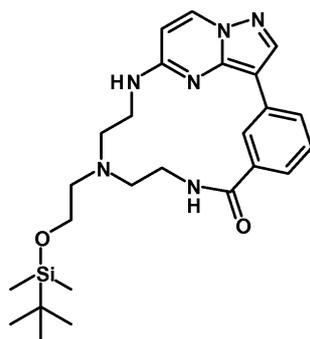
LCMS método 2: MH+ = 367, TA = 1,223 min

Ejemplo 8

El ejemplo 8 se prepara de acuerdo con el esquema general 1.

5 El ejemplo 8 se prepara de acuerdo con los métodos de síntesis empleados para la preparación del ejemplo 7.

Preparación del compuesto intermedio 42



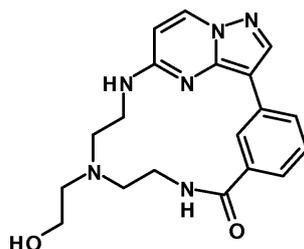
10

Se disolvieron 8,11,14,18,19,22-hexaazatetraciclo[13.5.2.1<sup>2,6</sup>.0<sup>18,21</sup>]tricoso-1(21),2,4,6(23),15(22),16,19-heptaen-7-ona (330 mg, 1,02 mmol), trietilamina (0,357 ml, 2,05 mmol) y 2-(terc-butil(dimetil)silil)oxiacetaldehído (0,258 ml, 1,23 mmol) en una mezcla de 1,2-dicloroetano y metanol (10:1, 20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,048 mmol) en pequeñas porciones y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. El producto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

15

LCMS método 1: MH+ = 481, TA = 0,954 min

Preparación del ejemplo 8



20

Se agitó el compuesto intermedio 42 (0,39 g, 0,81 mmol) en una mezcla de ácido acético/agua/tetrahidrofurano (3:1:1, 2,43 ml) a 60°C durante 4 horas. Se removió el disolvente a presión reducida y se añadió diclorometano. Se formó un precipitado que se filtró, se lavó con metanol y se secó al vacío. Se removió el disolvente de las aguas madres a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. Se añadió e residuo al sólido obtenido después de la adición de diclorometano.

Rendimiento: 242 mg del ejemplo 8 (81%)

25

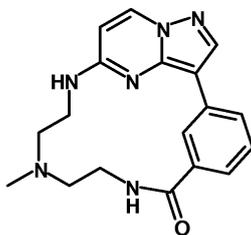
LCMS método 2: MH+ = 367, TA = 1,256 min

Ejemplo 9

El ejemplo 9 se prepara de acuerdo con el esquema general 1.

El ejemplo 9 se prepara de acuerdo con los métodos sintéticos empleados para la preparación del ejemplo 8.

## Preparación del ejemplo 9



5 Se añadió paladio/C (10% en húmedo, 0,24 mmol) a una solución de 8,11,14,18,19,22-hexaazatetraciclo[13.5.2.1<sup>2,6</sup>.0<sup>18,21</sup>]tricoso-1(21),2,4,6(23),15(22),16,19-heptaen-7-ona (77 mg, 0,239 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,72 ml). Se agitó la mezcla bajo presión atmosférica de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadieron metanol (1 ml) y ácido acético (1 ml) y se agitó la mezcla bajo presión atmosférica de gas de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron metanol (1 ml) y ácido acético (1 ml) y paladio/C (10% en húmedo, 0,24 mmol) y se agitó la mezcla de nuevo a presión atmosférica de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se lavó con diclorometano y metanol. Se removió el disolvente a presión reducida y se purificó el producto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

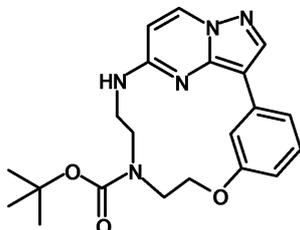
Rendimiento: 15 mg del ejemplo 9 (19%)

LCMS método 2: MH<sup>+</sup> = 337, TA = 1,290 min

## Ejemplo 10

15 El ejemplo 10 se prepara de acuerdo con el esquema general 1.

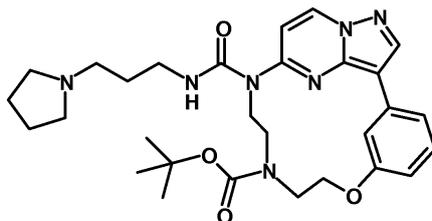
## Preparación del compuesto intermedio 43



20 Se agitó una mezcla de 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1<sup>2,6</sup>.0<sup>17,20</sup>]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaeno (0,42 g, 1,27 mmol), anhídrido de terc-butoxicarbonilo (0,33 g, 1,52 mmol) y trietilamina (0,528 ml, 3,81 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se removió el disolvente a presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetonitrilo y el producto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LCMS método 1: MH<sup>+</sup> = 396, TA = 1,472 min

## Preparación del compuesto intermedio 44



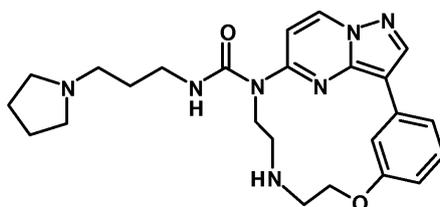
25 Se añadió trifosgeno (0,53 g, 1,78 mmol) a una solución del compuesto intermedio 43 (0,35 mg, 0,89 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,2 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 3-pirrolidin-1-ilpropan-1-amina (0,169 ml, 1,34 mmol) y se agitó la mezcla a 50°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción y se removió el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 0,400 g del compuesto intermedio 44 (82%)

LCMS método 2: MH+ = 550, TA = 2,550 min

## 5 Preparación del ejemplo 10



Se disolvió el compuesto intermedio 44 (0,40 g, 0,73 mmol) en solución de ácido clorhídrico 4 N en metanol (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtró el sólido formado y se secó a alto vacío.

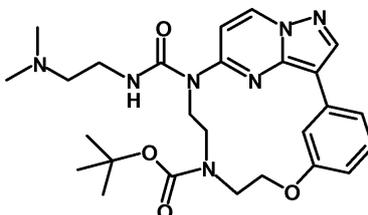
Rendimiento: 102 mg del ejemplo 10 (31%)

## 10 LCMS método 2: MH+ = 451, TA = 1,180 min

### Ejemplo 11

El ejemplo 11 se prepara de acuerdo con el esquema general 1.

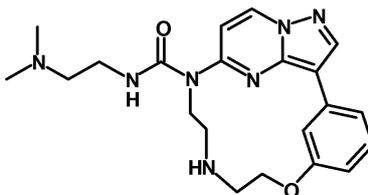
### Preparación del compuesto intermedio 45



- 15 Se añadió trifosgeno (0,33 g, 1,12 mmol) a una solución del compuesto intermedio 43 (0,22 mg, 0,56 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,6 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (0,093ml, 0,84 mmol) y se agitó la mezcla a 50°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se
- 20 recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 0,260 g del compuesto intermedio 45 (91%)

### Preparación del ejemplo 11



- 25 Se disolvió el compuesto intermedio 44 (0,26 g, 0,51 mmol) en solución de ácido clorhídrico 4 N en metanol (1,5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtró el sólido formado y se secó a alto vacío.

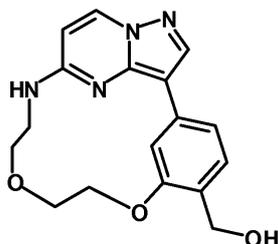
Rendimiento: 189 mg del ejemplo 11 (77%)

LCMS método 2: MH+ = 410, TA = 1,131 min

### Ejemplo 12

El ejemplo 12 se prepara de acuerdo con el esquema general 1.

Preparación del ejemplo 12



5

Se añadió clorocarbonato de isobutilo (0,20 g, 1,54 mmol) a una solución del ejemplo 1 (0,435 g, 1,28 mmol) y trietilamina (0,266 ml, 1,92 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió borohidruro de sodio (0,145 g, 3,84 mmol) a la mezcla y se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se añadió metanol (2 ml/mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrajo el producto con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se trituró el sólido resultante en metanol para dar el producto deseado.

10

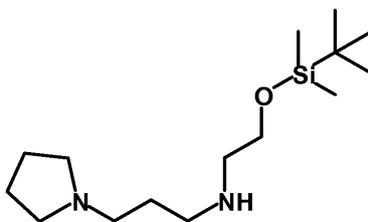
Rendimiento: 62 mg del ejemplo 12 (15%)

LCMS método 2: MH+ = 327, TA = 2,223 min

### 15 Ejemplo 13

El ejemplo 13 se prepara de acuerdo con el esquema general 2.

Preparación del compuesto intermedio 46

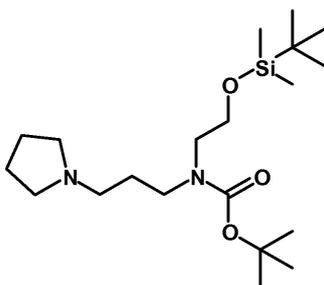


20

Se disolvieron 3-pirrolidin-1-il-propan-1-amina (3,00 g, 23,40 mmol) y 2-(terc-butil(dimetil)silil)oxiacetaldehído (4,88 ml, 25,74 mmol) en metanol (70 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió borohidruro de sodio (0,974 g, 25,74 mmol) en pequeñas porciones y se agitó la mezcla de reacción a temperatura durante 1 hora. Se removió el disolvente a presión reducida y se utilizó el producto sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LCMS método 2: MH+ = 287, TA = 1,375 min

Preparación del compuesto intermedio 47

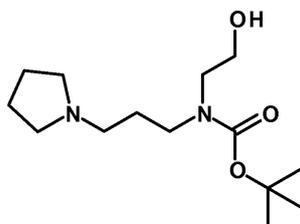


5 Se agitó una mezcla de compuesto intermedio 46 (23,4 mmol), anhídrido de terc-butoxicarbonilo (5,62 g, 25,74 mmol) y trietilamina (3,892 ml, 28,08 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) a 50°C durante 2 horas. Se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 2,810 g de compuesto intermedio 47 (31%)

LCMS método 1: MH+ = 387, TA = 1,063 min

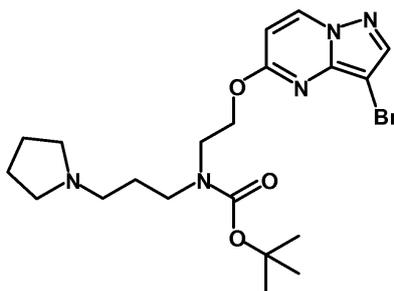
Preparación del compuesto intermedio 48



10 Se agitó el compuesto intermedio 47 (2,810 g, 7,27 mmol) en una mezcla de ácido acético/tetrahidrofurano/agua (3:1:1, 22 ml) a 60°C durante la noche. Se removió el disolvente a presión reducida y se usó el producto sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa.

LCMS método 2: MH+ = 273, TA = 1,274 min

Preparación del compuesto intermedio 49



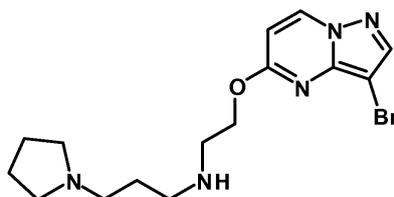
15

20 Se disolvió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 318 mg, 7,95 mg) en tetrahidrofurano seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió el compuesto intermedio 48 (0,96 g, 3,50 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,74 g, 3,18 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 0,860 g del compuesto intermedio 49 (58%)

LCMS método 1: MH+ = 468, TA = 0,834 min

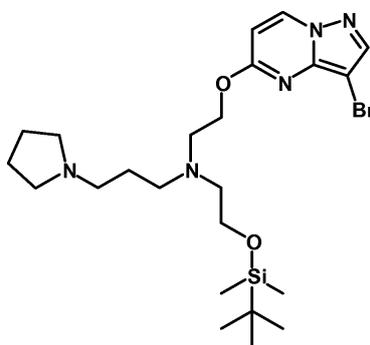
Preparación del compuesto intermedio 50



Se disolvió el compuesto intermedio 49 (0,86 g, 1,84 mmol) en solución de ácido clorhídrico 4 N en metanol (5,5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se removió el disolvente a presión reducida y se usó el producto sin ninguna purificación adicional en la etapa siguiente.

5 LCMS método 1: MH+ = 370, TA = 0,178 min

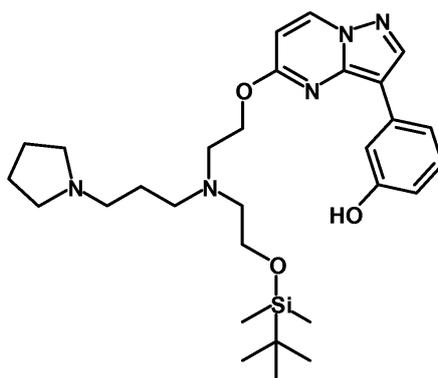
Preparación del compuesto intermedio 51



10 Se disolvieron el compuesto intermedio 50 (1,84 mmol), trietilamina (0,559 ml, 5,52 mmol) y 2-(terc-butil(dimetil)silil)oxiacetaldehído (0,38 ml, 2,02 mmol) en diclorometano (5,5 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,780 g, 3,68 mmol) en pequeñas porciones y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

LCMS método 1: MH+ = 526, TA = 0,693 min

Preparación del compuesto intermedio 52



15

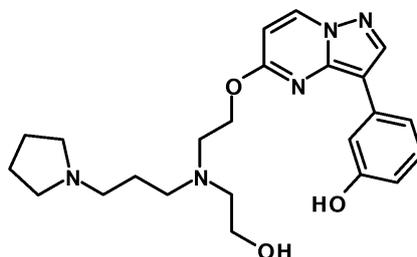
20

Se desgasificó una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 8,5 ml) mediante burbujeo de gas nitrógeno a través de la mezcla. Se añadieron el compuesto intermedio 51 (0,449 g, 0,85 mmol), ácido (3-hidroxifenil)borónico (0,15 g, 1,11 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (12 mg, 0,01 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo (Xphos) (14 mg, 0,03 mmol) y fosfato de potasio tribásico (0,9 g, 5 eq.) y se agitó la mezcla bajo gas nitrógeno a 80°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 0,23 g del compuesto intermedio 52 (50%)

LCMS método 2: MH+ = 540, TA = 1,897 min

Preparación del compuesto intermedio 53

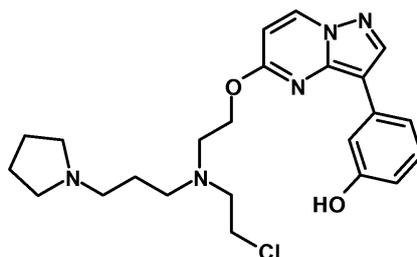


5 Se agitó el compuesto intermedio 52 (0,23 g, 0,43 mmol) en una mezcla de ácido acético/ tetrahidrofurano/agua (3:1:1, 1,3 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió tolueno y se removió el disolvente a presión reducida y se usó el producto sin ninguna purificación adicional en la etapa siguiente.

Rendimiento: 0,14 g del compuesto intermedio 53 (77%)

LCMS método 2: MH+ = 426, TA = 1,136 min

Preparación del compuesto intermedio 54

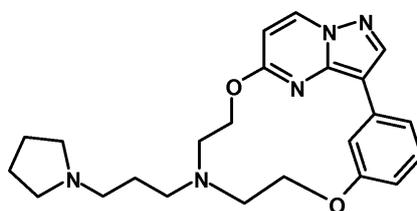


10

Se añadió cloruro de tionilo (0,07 ml, 0,99 mmol) a una solución del compuesto intermedio 53 (0,14 g, 0,33 mmol) y piridina (80 ml, 0,99 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Se removió el disolvente bajo presión reducida y se usó el producto sin ninguna purificación adicional en la etapa siguiente.

LCMS método 1: MH+ = 444, TA = 0,500 min

15 Preparación del ejemplo 13



20

Se añadió gota a gota una solución del compuesto intermedio 53 (0,33 mmol) en HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,33 mmol) a una solución de carbonato de cesio (0,54 g, 1,65 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) a 90°C. Se agitó la mezcla a 90°C durante 2 horas. Se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

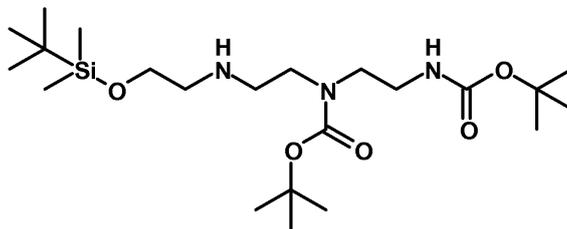
Rendimiento: 51 g del ejemplo 13 (35%)

LCMS método 2: MH+ = 408, TA = 1,926 min

Ejemplo 14

El ejemplo 13 se prepara de acuerdo con el esquema general 1.

Preparación del compuesto intermedio 55

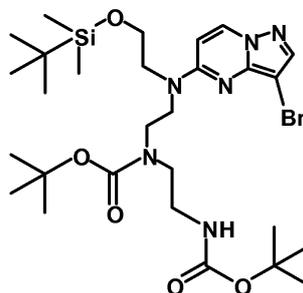


5 Se añadió 2-(terc-butil(dimetil)silil)oxiacetaldehído (1,527 ml, 8,24 mmol) a una solución de terc-butil-N-[2-(2-aminoetil (terc-butoxicarbonil)amino)etil]carbamato (2,50 g, 8,24 mmol) en metanol (25 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió borohidruro de sodio (0,312 g, 8,24 mmol) en pequeñas porciones. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron 0,2 equivalentes de 2-(terc-butil(dimetil) silil)oxiacetaldehído y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agitaron 0,22 equivalentes de borohidruro de sodio y la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. Se añadieron unas pocas gotas de agua y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando mezclas de diclorometano y metanol como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 3,06 mg del compuesto intermedio 55 (80%)

LCMS método 2: MH+ = 462, TA = 1,899 min

15 Preparación del compuesto intermedio 56

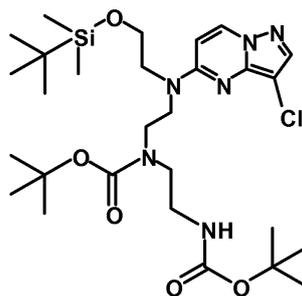


20 Se agitó una mezcla de 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (1,5 g, 9,75 mmol), el compuesto intermedio 55 (3,0 g, 6,497 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,263 ml, 12,99 mmol) en acetonitrilo (19,5 ml) a 85°C durante 22 horas. Se añadieron 0,3 equivalentes de 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina y se agitó la mezcla a 90°C durante 22 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 3,15 g del compuesto intermedio 56 (74%)

LCMS método 1: MH+ = 659, TA = 2,398 min

25 Preparación del compuesto intermedio 57



Durante el acoplamiento de Suzuki realizado a continuación, se obtuvo el compuesto en el que se redujo el bromo. Posteriormente se introdujo un grupo cloro.

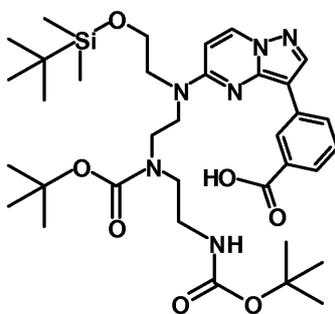
5 Se desgasificó una mezcla de N,N-dimetilformamida y agua (3:1, 11,6 ml) mediante burbujeo de gas nitrógeno a través de la mezcla. Se añadieron el compuesto intermedio 56 (2,550 g, 3,877 mmol), ácido 3-boronobenzoico (0,966 g, 5,82 mmol), acetato de paladio (II) (26 mg, 0,116 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo (Xphos) (167 mg, 0,35 mmol) y carbonato de sodio (1,233 g, 3 eq.) y se agitó la mezcla bajo gas nitrógeno a 80°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción, se añadió agua y se extrajo el producto con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se filtró y se removi6 el disolvente a presión reducida. El producto obtenido era el producto en el que se redujo el bromo del material de partida.

Se agitó una solución del producto de la etapa anterior (1,87 g, 3,231 mmol) junto con 1-cloropirrolidin-2,5-diona (0,431 g, 3,23 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se removi6 a presión reducida. Se purific6 el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evapor6 el disolvente.

15 Rendimiento: 0,45 g del compuesto intermedio 57 (23%)

LCMS método 1: MH+ = 613, TA = 2,382 min

Preparación del compuesto intermedio 58

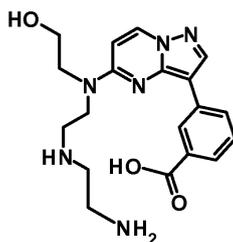


20 Se desgasific6 una mezcla de N,N-dimetilformamida y agua (3:1, 3,5 ml) mediante burbujeo de gas nitr6geno a trav6s de la mezcla. Se añadieron el compuesto intermedio 57 (0,350 g, 0,571 mmol), ácido 3-boronobenzoico (0,189 g, 1,14 mmol), acetato de paladio (II) (7 mg, 0,029 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo (Xphos) (38 mg, 0,08 mmol) y carbonato de sodio (3 eq.) y se agitó la mezcla bajo gas nitr6geno a 80°C durante la noche. Se añadieron 0,5 equivalentes de ácido boronobenzoico, acetato de paladio (II), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo (Xphos) y se agitó la mezcla a 80°C durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se añadió agua y se extrajo el producto con acetato de etilo. La capa orgánica se sec6, se filtr6 y se removi6 el disolvente a presión reducida. Se purific6 el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evapor6 el disolvente.

Rendimiento: 0,112 g del compuesto intermedio 58 (30%)

LCMS método 1: MH+ = 699, TA = 2,095 min

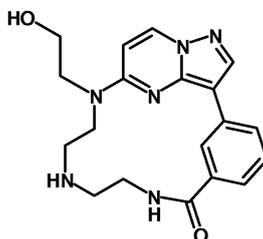
30 Preparación del compuesto intermedio 59



Se disolvió el compuesto intermedio 58 (0,118 g, 0,169 mmol) en solución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (0,5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se removió el disolvente a presión reducida y se usó el producto sin ninguna purificación adicional en la etapa siguiente.

5 LCMS método 1: MH+ = 385, TA = 0,288 min

Preparación del ejemplo 14



10 Se añadió gota a gota una solución de compuesto intermedio 59 (97 mg, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 ml) a una solución de N,N-diisopropilamina (0,40 ml, 2,30 mmol) y O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU) (0,262 g, 0,69 mmol) en N,N-dimetilformamida (16 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se detuvo la mezcla con una solución acuosa de amoníaco (25%, 10 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se removió el disolvente a presión reducida y de la residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (HPLC método A). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

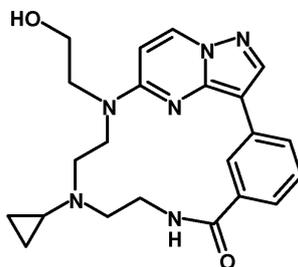
15 Rendimiento: 22 mg del ejemplo 14 (26%)

LCMS método 2: MH+ = 367, TA = 1,201 min

Ejemplo 15

El ejemplo 15 se prepara de acuerdo con el esquema general 1.

Preparación del ejemplo 15



20

Se añadieron tamices moleculares a una solución del ejemplo 14 (8 mg, 0,02 mmol) en metanol seco (0,25 ml). Se añadieron ácido acético (23 ml, 0,40 mmol), (1-etoxiciclopropoxi)trimetil-silano (50 µl, 0,24 mmol) y cianoborohidruro de sodio (11 mg, 0,18 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 70°C durante 18 horas. Se removió el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de fase inversa (HPLC método A). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

25

Rendimiento: 2 mg del ejemplo 15 (8%)

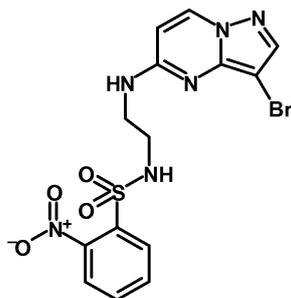
LCMS método 2: MH+ = 407, TA = 1,105 min

Ejemplo 16

Preparación del ejemplo 16,

El ejemplo 16 se prepara de acuerdo con el esquema general 2.

5 Preparación del compuesto intermedio 60



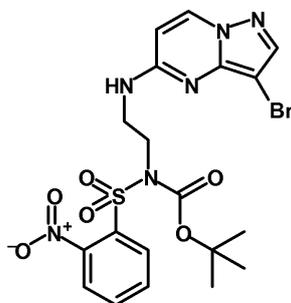
10

Se calentó a reflujo una mezcla de 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (10,2 g, 43,88 mmol), clorhidrato de N-(2-aminoetil)-2-nitro-bencenosulfonamida (12,98 g, 46,07 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (22,387 ml, 131,64 mmol) en acetonitrilo (131.64 ml) durante 10 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida. El precipitado se filtró, se lavó con agua, acetonitrilo y éter dietílico. Se secó el compuesto a presión reducida y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 16,8 g del compuesto intermedio 60 (87%)

LCMS método 1: MH+ = 442, TA = 0,729 min

Preparación del compuesto intermedio 61



15

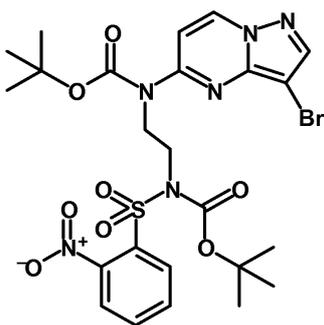
20

Se agitó una mezcla del compuesto intermedio 60 (18,10 g, 41,02 mmol), anhídrido de terc-butoxicarbonilo (8,95 g, 41,02 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (250 mg, 2,05 mmol) en tetrahydrofurano (123,06 ml) a 55°C durante 5 horas. Se añadió más anhídrido de terc-butoxicarbonilo (895 mg, 4,102 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución en gradiente de 10% a 40% de acetato de etilo). Se recogieron las fracciones de producto y se removió el disolvente a presión reducida.

Rendimiento: 18,3 g del compuesto intermedio 61 (82%)

LCMS método 1: MH+ = 542, TA = 1,028 min

25 Preparación del compuesto intermedio 62



5

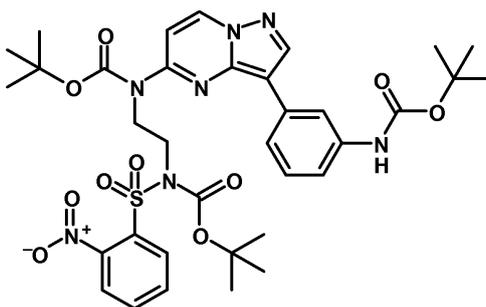
Se agitó una mezcla del compuesto intermedio 61 (12,70 g, 23,46 mmol), anhídrido de terc-butoxicarbonilo (5,63 g, 25,81 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (143 mg, 1,17 mmol) en tetrahidrofurano (70,38 ml) a 55°C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución en gradiente de 10% a 65% de acetato de acetato). Se recogieron las fracciones del producto y se removió el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo con éter dietílico, se filtró y se secó bajo presión reducida.

Rendimiento: 14,7 g del compuesto intermedio 62 (98%)

LCMS método 2: MH+ = 642, TA = 4,593 min

10

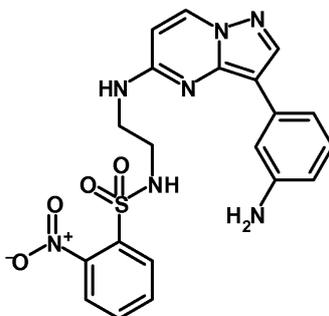
Preparación del compuesto intermedio 63



15

Se desgasificó una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 9,36 ml) mediante burbujeo de gas nitrógeno a través de la mezcla. Se añadieron el compuesto intermedio 62 (2,00 g, 3,12 mmol), ácido [3-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]borónico (780 mg, 3,28 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (70 mg, 0,06 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (119 mg, 0,25 mmol) y fosfato de potasio tribásico (3,307 g, 5 eq.) y se agitó la mezcla bajo gas nitrógeno a 80°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se removió el disolvente a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación del compuesto intermedio 64



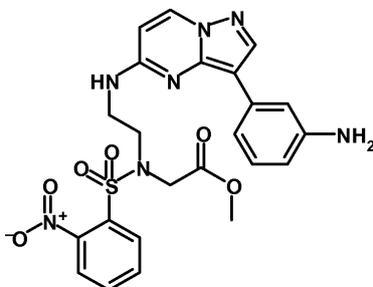
20

Se disolvió el compuesto intermedio 63 (2,351 g, 3,12 mmol) en HCl 2 N en metanol (9,36 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se removió el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo con éter dietílico y se secó el producto a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre

gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución en gradiente de 0% a 50% de metanol). Se recogieron las fracciones del producto y se removió el disolvente a presión reducida.

Rendimiento: 1,341 g del compuesto intermedio 63 (95%)

Preparación del compuesto intermedio 65



5

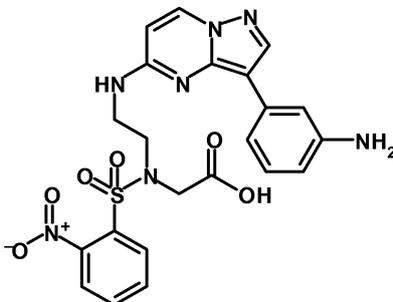
Se agitó una mezcla del compuesto intermedio 64 (1,341 g, 2,96 mmol), 2-bromoacetato de metilo (300 mg, 3,11 mmol) y carbonato de cesio (1,157g, 3,55 mmol) durante la noche a 50°C. Se añadió agua y se extrajo el producto con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de acetato de etilo 0% a 100%). Se recogieron las fracciones de producto y se removió el disolvente a presión reducida.

10

Rendimiento: 1,321 g del compuesto intermedio 65 (85%)

LCMS método 1: MH+ = 526, TA = 0,791 min

Preparación del compuesto intermedio 66

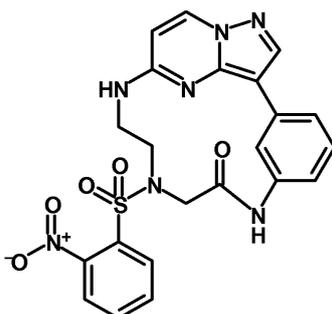


15

Se agitaron el compuesto intermedio 65 (1,321 g, 2,51 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (190 mg, 2,76 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano/metanol/agua (2:2:1, 7,53 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se removió el disolvente bajo presión reducida y se utilizó el residuo en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS método 2: MH+ = 512, TA = 2,663 min

20 Preparación del compuesto intermedio 67

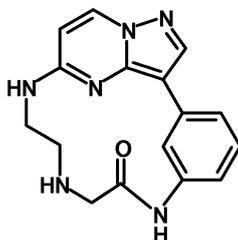


5 Se añadió gota a gota una suspensión del compuesto intermedio 66 (1,59 g, 3,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) a una solución de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU) (3,50 g, 9,24 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,143 ml, 18,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción. Se añadió acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice gel usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución en gradiente de 20% a acetato de etilo 100%). Se recogieron las fracciones del producto y se removió el disolvente a presión reducida.

Rendimiento: 290 mg del compuesto intermedio 67 (19%)

10 LCMS método 1: MH+ = 494

Preparación del ejemplo 16



15 Se suspendieron carbonato de cesio (384 mg, 1,18 mmol) y tiofenol (70 ml, 0,71 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió una solución del compuesto intermedio 66 (290 mg, 0,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió hidróxido de sodio (0,3 eq) y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de fase inversa (HPLC método A). Se recogieron las fracciones de producto y se removió el disolvente a presión reducida.

Rendimiento: 40 mg del ejemplo 16 (22%)

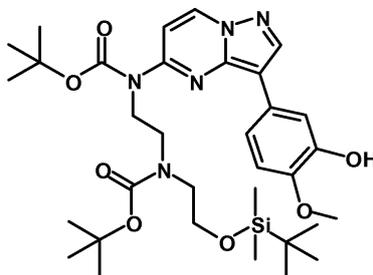
20 LCMS método 2: MH+ = 309, TA = 1,764 min

Ejemplo 17

Preparación del ejemplo 17

[0316] Ejemplo 17 se prepara siguiente esquema general 1.

Preparación de compuesto intermedio 68

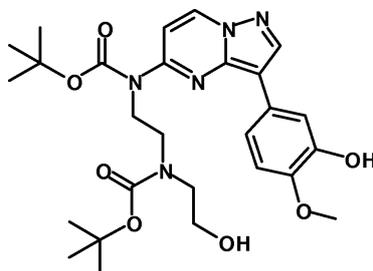


25 Se desgasificó una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 7,32 ml) mediante burbujeo de gas nitrógeno a través de la mezcla. Se añadieron el compuesto intermedio 23 (1,50 g, 2,44 mmol), ácido (3-hidroxi-4-metoxi-fenil)borónico (430 mg, 2,56 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (58 mg, 0,05 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo (Xphos) (95 mg, 0,20 mmol) y fosfato de potasio tribásico (2,826 g, 5 eq.) y se agitó la mezcla en atmósfera de gas nitrógeno a 80°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se utilizó el producto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Rendimiento: 1,124 g del compuesto intermedio 68 (70%)

LCMS método 1: MH+ = 558 (MW-Boc), TA = 1,517 min

Preparación del compuesto intermedio 69

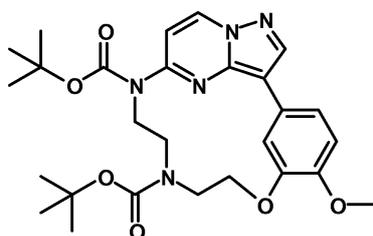


5 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 2,05 ml, 2,05 mmol) a una solución del compuesto intermedio 68 (1,124 g, 1,71 mmol) en tetrahidrofurano (5,13 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se removió el disolvente a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

10 Rendimiento: 749 mg del compuesto intermedio 69 (81%)

LCMS método 1: MH+ = 444 (MW-Boc), TA = 0,995 min

Preparación del compuesto intermedio 70

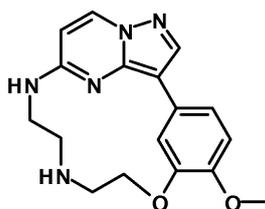


15 Se añadieron simultáneamente una solución del compuesto intermedio 69 (749 mg, 1,38 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml/mmol) y una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (820 ml, 4,14 mmol) en tolueno (20 ml/mmol) a una solución de trifenilfosfina (1,086 g, 4,14 mmol) en tolueno (75 ml/mmol del compuesto intermedio 68). Se agitó la mezcla a 90°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de 0% a acetato de etilo 80%). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.

20

Rendimiento: 441 g del compuesto intermedio 70 (61%)

Preparación del ejemplo 17



25 Se disolvió el compuesto intermedio 70 (441 mg, 0,84 mmol) en ácido clorhídrico 4 N en metanol (2,52 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se removió el disolvente a presión reducida. Se trituró el sólido resultante en éter dietílico, se filtró y se secó bajo presión reducida.

Rendimiento: 125 mg del ejemplo 17 (46%)

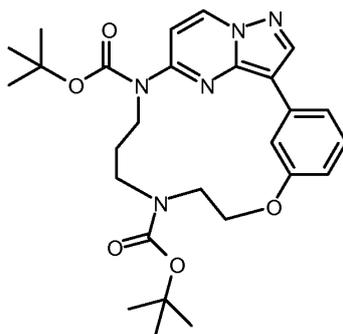
LCMS método 2: MH+ = 326, TA = 1,636 min

Ejemplo 18

Preparación del ejemplo 18

El ejemplo 18 se prepara de acuerdo con el esquema general 1.

5 Preparación del compuesto intermedio 71



10

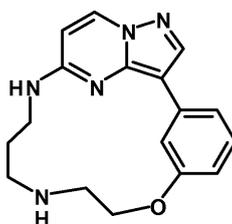
Se preparó el compuesto intermedio 70 de acuerdo con los procedimientos experimentales seguidos para obtener el compuesto intermedio 69, excepto porque se utilizó N-(3-aminopropil)-N-[2-(terc-butil(dimetil)silil)oxietil]carbamato de terc-butilo (preparado de la misma manera como el compuesto intermedio 21) para el acoplamiento al andamiaje y ácido (3-hidroxifenil borónico) para el acoplamiento de Suzuki. El cierre del anillo se realizó de acuerdo con el método descrito para obtener el compuesto intermedio 69.

Rendimiento: 700 mg del compuesto intermedio 71 (92%)

LCMS método 1: MH+ = 510, TA = 1,695 min

Preparación del ejemplo 18

15



Se disolvió el compuesto intermedio 70 (700 mg, 1,37 mmol) en ácido clorhídrico 4 N en metanol (4,11 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se removió el disolvente a presión reducida. Se trituró el sólido resultante en éter dietílico, se filtró y se secó bajo presión reducida.

Rendimiento: 387 mg del ejemplo 18 (82%)

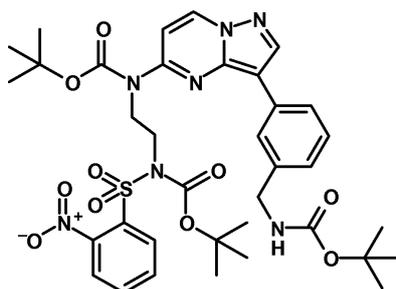
20 LCMS método 2: MH+ = 310, TA = 1,753 min

Ejemplo 19

Preparación del ejemplo 19

El ejemplo 19 se prepara de acuerdo con el esquema general 2.

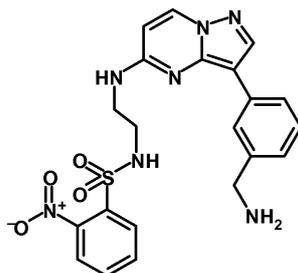
Preparación del compuesto intermedio 72



5 Se desgasificó una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 9,36 ml) mediante burbujeo de gas nitrógeno a través de la mezcla. Se añadieron el compuesto intermedio 62 (2,00 g, 3,12 mmol), ácido [3-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]fenil]borónico (820 mg, 3,28 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (70 mg, 0,06 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo (Xphos) (119 mg, 0,25 mmol) y fosfato de potasio tribásico (3,307 g, 5 eq.) y se agitó la mezcla bajo gas nitrógeno a 80°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se removió el disolvente a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de acetato de etilo 0% a 50%). Se recogieron las fracciones del producto y se removió el disolvente a presión reducida.

Rendimiento: 1,70 g del compuesto intermedio 72 (71%)

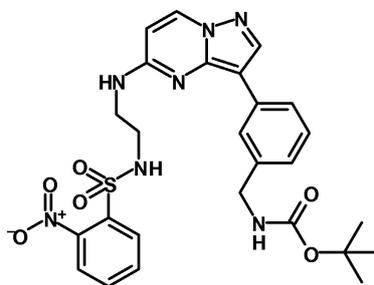
Preparación del compuesto intermedio 73



15 Se disolvió el compuesto intermedio 72 (2,396 g, 3,12 mmol) en HCl 2 N en metanol (9,36 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se removió el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo con éter dietílico y se secó el producto a presión reducida.

Rendimiento: 1,174 g del compuesto intermedio 73 (80%)

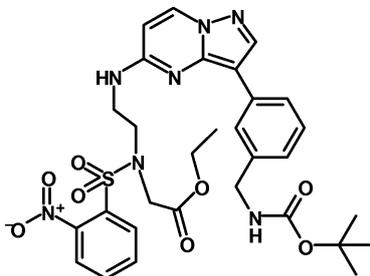
Preparación del compuesto intermedio 74



20 Se añadió anhídrido de terc-butoxicarbonilo (520 mg, 2,36 mmol) a una suspensión del compuesto intermedio 73 (1,053 g, 2,25 mmol) en tetrahidrofurano (6,75 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (383 ml, 2,25 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió más anhídrido de terc-butoxicarbonilo (245 mg, 1,125 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se removió el disolvente a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de acetato de etilo 20% a 80%). Se recogieron las fracciones de producto y se removió el disolvente a presión reducida.

Rendimiento: 450 mg del compuesto intermedio 74 (35%)

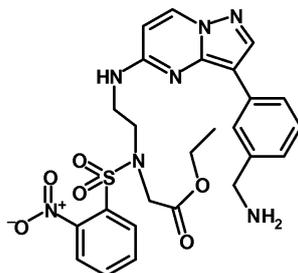
Preparación del compuesto intermedio 75



- 5 Se disolvió azodicarboxilato de diisopropilo (184 ml, 0,93 mmol) en tetrahidrofurano (1,86 ml). Se añadieron el compuesto intermedio 74 (350 mg, 0,62 mmol) y acetato de 2-hidroxiacetato (90 ml, 0,93 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura durante 15 minutos. Se añadió trifenilfosfina (244 mg, 0,93 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución en gradiente desde 0% hasta 100% de acetato de etilo). Se recogieron las fracciones del producto y se removió el disolvente a presión reducida.

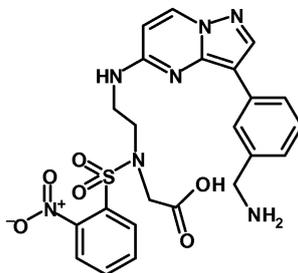
LCMS método 1: MH+ = 654, TA = 1,063 min

Preparación del compuesto intermedio 76



- 15 Se disolvió el compuesto intermedio 75 (558 mg, 0,85 mmol) en una solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (15 ml). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante la noche. Se removió el disolvente a presión reducida y se utilizó el residuo en la siguiente etapa sin purificación adicional.

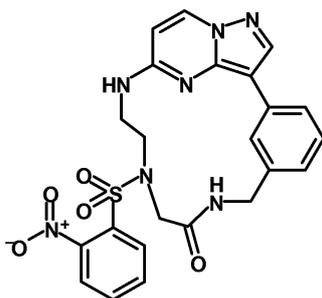
Preparación del compuesto intermedio 77



- 20 Se agitaron el compuesto intermedio 76 (756 mg, 1,37 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (60 mg, 1,51 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano/metanol/agua (2:2:1, 4,11 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC de fase inversa (HPLC método A). Se recogieron las fracciones del producto y se removió el disolvente a presión reducida.

Rendimiento: 85 mg del compuesto intermedio 77 (12%)

Preparación del compuesto intermedio 78

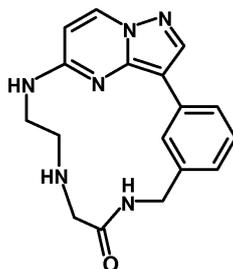


5 Se añadió gota a gota una suspensión del compuesto intermedio 77 (85 mg, 0,16 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) a una solución de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU) (180 mg, 0,48 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (163 ml, 0,96 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando diclorometano y una mezcla de diclorometano/metanol (9:1) como eluyente (gradiente de elución de 20% a 100% diclorometano/metanol (9:1)). Se recogieron las fracciones del producto y se removió el disolvente a presión reducida.

10 Rendimiento: 20 mg del compuesto intermedio 78 (25%)

LCMS método 1: MH+ = 508, TA = 0,766 min

Preparación del ejemplo 19



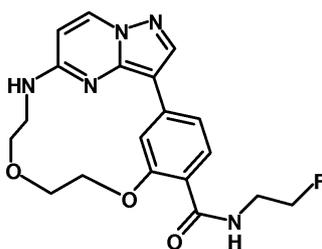
15 Se suspendieron carbonato de cesio (26 mg, 0,08 mmol) y tiofenol (10 µl, 0,05 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 µl) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió una solución del compuesto intermedio 81 (20 mg, 0,04 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 µl). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. Se secó la capa orgánica, se filtró y se removió el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo con éter dietílico, se filtró y se secó el producto a presión reducida.

20 Rendimiento: 5 mg del ejemplo 19 (39%)

LCMS método 2: MH+ = 323, TA = 1,515 min

Preparación del ejemplo 20

El ejemplo 20 se prepara de acuerdo con el esquema general 1.



25 Se añadió O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (656 mg, 1,73 mmol) a una suspensión del ejemplo 1 (600 mg, 1,73 mmol), clorhidrato de 2-fluoroetanamina (170 mg, 1,73 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (754 ml, 4,33

5 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se añadió acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se secaron las capas orgánicas combinadas, se filtraron y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC en fase inversa (HPLC método A). Se recogieron las fracciones del producto y se neutralizaron mediante la adición de carbonato de sodio sólido. Se extrajo el producto con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se removió el disolvente a presión reducida.

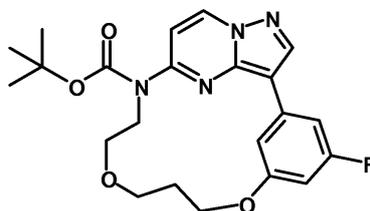
Rendimiento: 28 mg del ejemplo 20 (4%)

LCMS método 2: MH+ = 386, TA = 2,527 min

Preparación del ejemplo 21

10 El ejemplo 21 se prepara de acuerdo con el esquema general 1.

Preparación del compuesto intermedio 79



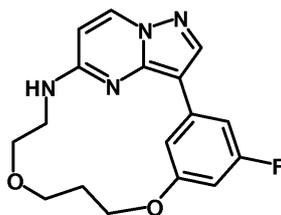
15 Se preparó el compuesto intermedio 79 de acuerdo con los procedimientos experimentales seguidos para obtener el compuesto intermedio 9, excepto porque se usa 3-(2-aminoetoxi)propan-1-ol para el acoplamiento al andamiaje y ácido (3-fluoro-5-hidroxi-fenil)borónico para el acoplamiento de Suzuki. El cierre del anillo se realizó siguiendo el método descrito para obtener el compuesto intermedio 9.

Rendimiento: 430 mg del compuesto intermedio 79 (54%)

LCMS método 1: MH+ = 429, TA = 1,291 min

Preparación del ejemplo 21

20



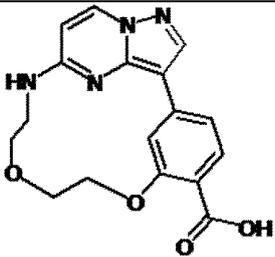
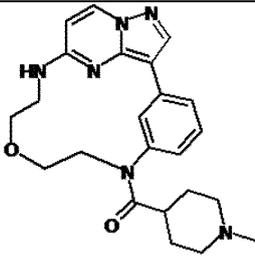
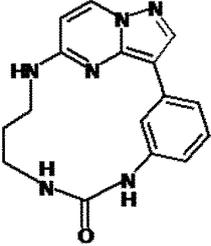
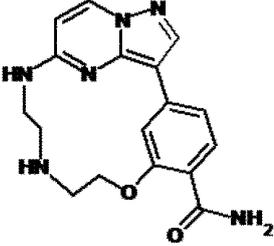
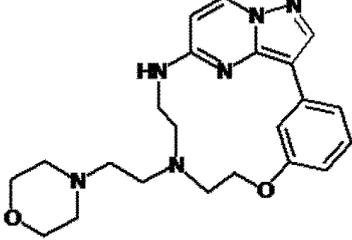
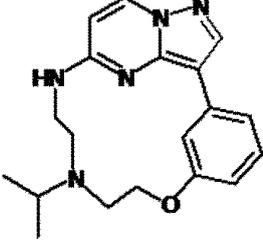
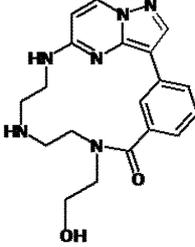
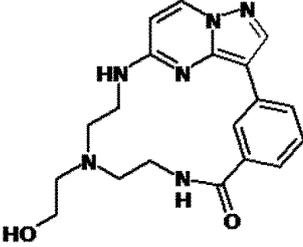
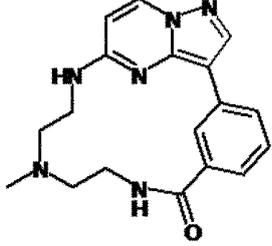
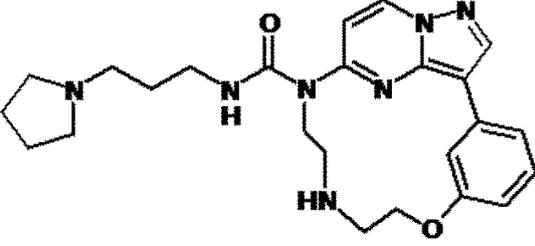
Se disolvió el compuesto intermedio 79 (430 mg, 1,00 mmol) en ácido clorhídrico 4 N en metanol (20 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se removió el disolvente a presión reducida. Se trituro el sólido resultante en metanol, se filtró y se secó a presión reducida.

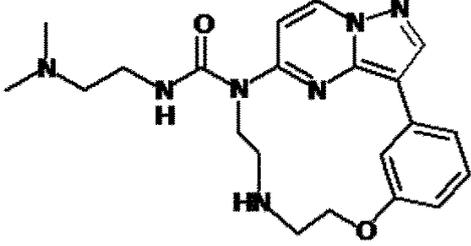
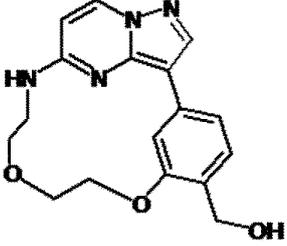
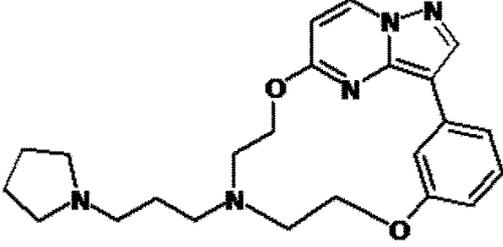
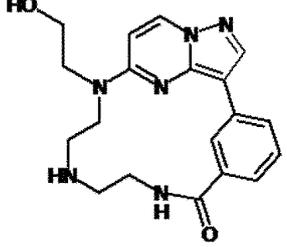
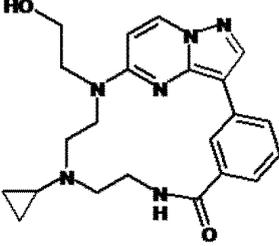
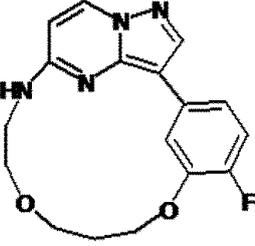
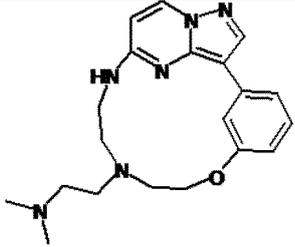
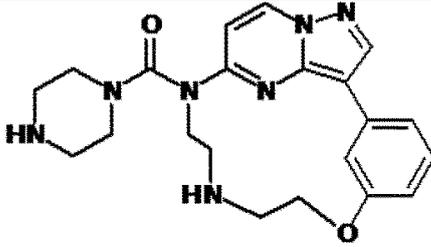
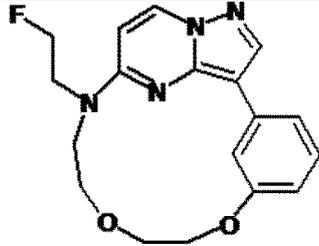
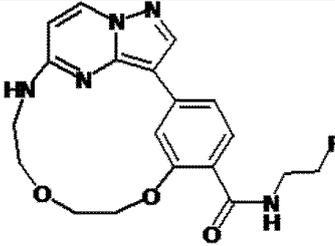
Rendimiento: 270 mg del ejemplo 21 (83%)

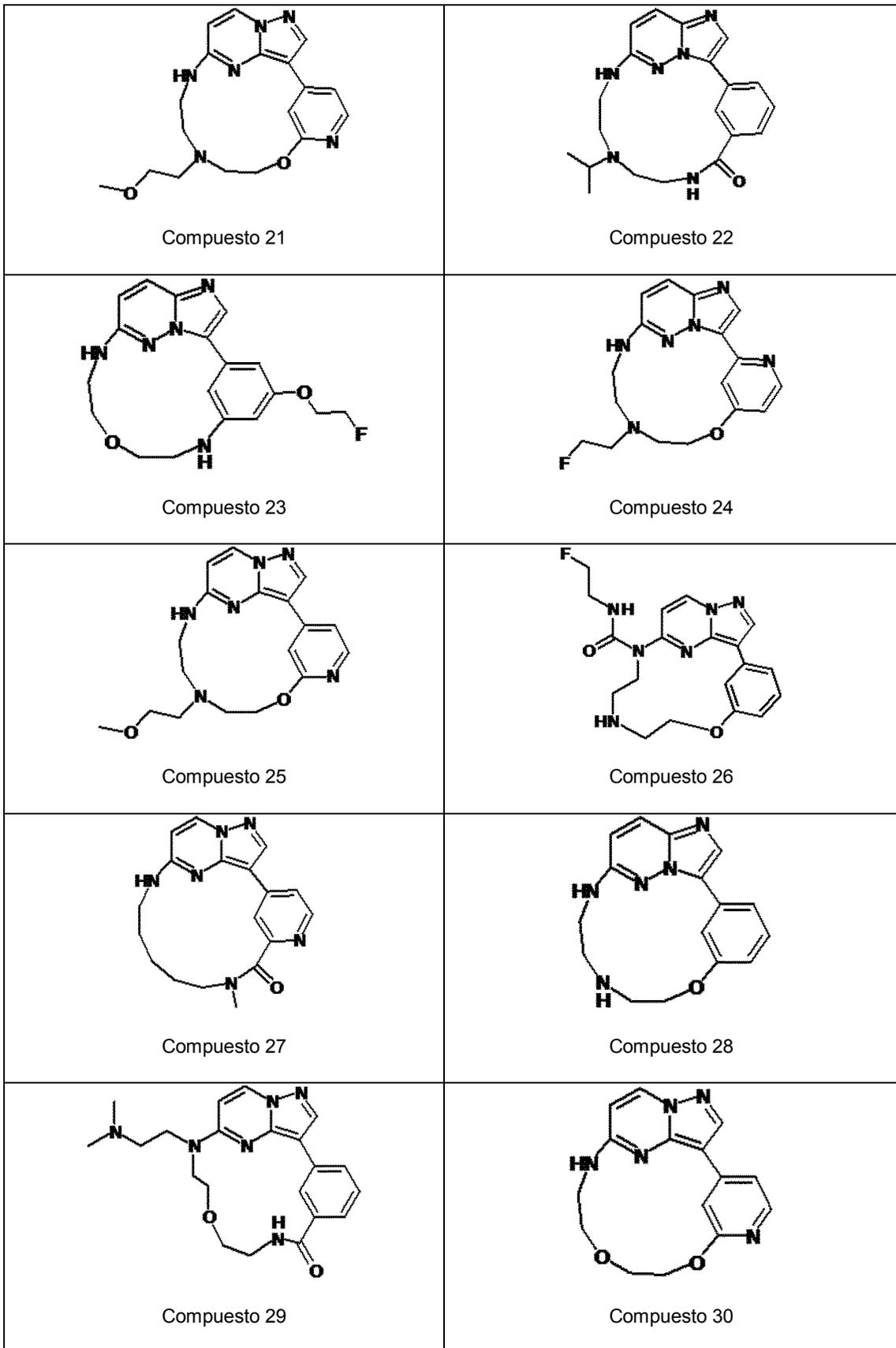
25 LCMS método 2: MH+ = 329, TA = 3,347 min

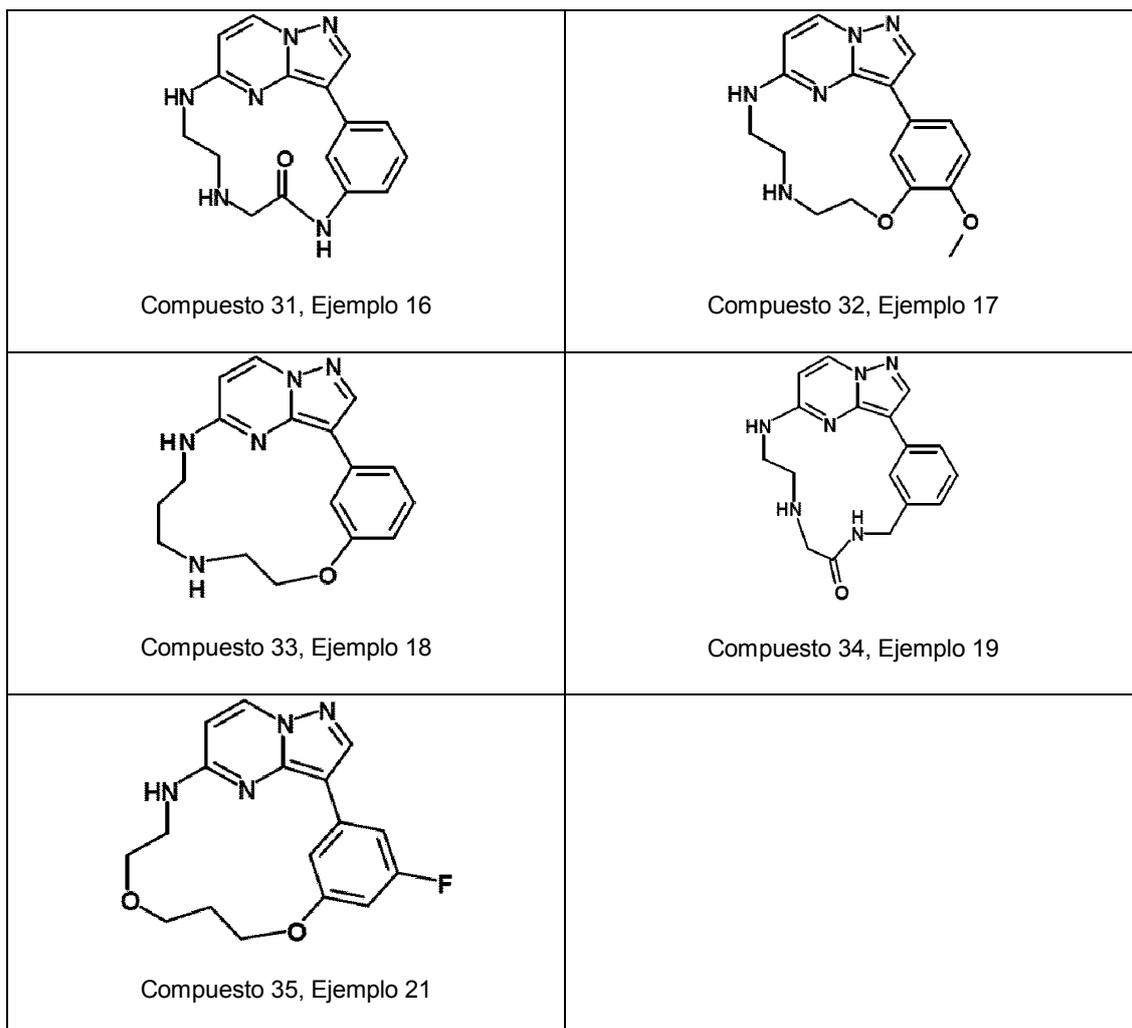
Los compuestos de la Tabla 1 se prepararon por analogía a uno de los procedimientos descritos anteriormente.

Tabla 1

 <p>Compuesto 1, Ejemplo 1</p>	 <p>Compuesto 2, Ejemplo 2</p>
 <p>Compuesto 3, Ejemplo 3</p>	 <p>Compuesto 4, Ejemplo 4</p>
 <p>Compuesto 5, Ejemplo 5</p>	 <p>Compuesto 6, Ejemplo 6</p>
 <p>Compuesto 7, Ejemplo 7</p>	 <p>Compuesto 8, Ejemplo 8</p>
 <p>Compuesto 9, Ejemplo 9</p>	 <p>Compuesto 10, Ejemplo 10</p>

 <p>Compuesto 11, Ejemplo 11</p>	 <p>Compuesto 12, Ejemplo 12</p>
 <p>Compuesto 13, Ejemplo 13</p>	 <p>Compuesto 14, Ejemplo 14</p>
 <p>Compuesto 15, Ejemplo 15</p>	 <p>Compuesto 16</p>
 <p>Compuesto 17</p>	 <p>Compuesto 18</p>
 <p>Compuesto 19</p>	 <p>Compuesto 20, Ejemplo 20</p>





Identificación de compuestos

Puntos de fusión

Para la determinación del punto de fusión de los compuestos de la presente invención, se utilizó el siguiente método.

## 5 Método para el punto de fusión

Para un número de compuestos, se determinaron los puntos de fusión (p.f.) en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler FP62. Los puntos de fusión se midieron con un intervalo de temperatura de 50°C a 300°C, usando un gradiente de 10°C/minuto. El valor del punto de fusión se leyó de una pantalla digital y no se corrigió.

Tabla 2: Puntos de fusión

Número del compuesto	Punto de fusión (°C)
1	> 300
2	> 300
3	> 300
4	> 300

Número del compuesto	Punto de fusión (°C)
5	> 300
6	> 300
7	271,6
8	283,9
9	287,6
10	> 300
11	> 300
12	> 300
13	> 300
14	ND*
15	ND*
20	> 300
31	ND*
32	ND*
33	ND*
34	ND*
35	234,9
* No determinado	

## LCMS

Para la caracterización por LCMS de los compuestos de la presente invención, se utilizó el siguiente método.

## 5 Procedimiento general para LCMS

10 Todos los análisis se realizaron utilizando un LC/MSD Agilent serie 6110 de cuadrupolo acoplado a un sistema de cromatografía líquida Agilent serie 1290 (LC) que consiste en una bomba binaria con desgasificador, automuestreador, compartimiento de columna termostataada y detector de arreglo de diodos. El espectrómetro de masas (MS) se operó con una fuente de ionización de electroaspersión a presión atmosférica (API-ES) en el modo de ion positivo. El voltaje capilar se fijó en 3000 V, el voltaje del fragmentador en 70 V y se mantuvo la temperatura del cuadrupolo a 100°C. Los valores de flujo de gas de secado y de la temperatura fueron 12,0 L/min y 350°C respectivamente. Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador, a una presión de 35 psig. La adquisición de datos se realizó con el software ChemStation de Agilent.

## 15 LCMS método 1

20 Además del procedimiento general de LCMS1: Los análisis se llevaron a cabo en una columna Phenomenex Kinetex C18 (50 mm de largo x 2,1 mm de diámetro interno; partículas de 1,7 µm) a 60°C, con una velocidad de flujo de 1,5 mL/min. Se realizó una elución en gradiente de 90% (agua + 0,1% de ácido fórmico)/10% de acetonitrilo hasta 10% (agua + 0,1% de ácido fórmico)/90% de acetonitrilo en 1,50 minutos, a continuación, se mantuvo la composición final de la fase móvil durante 0,40 min adicionales. El volumen de inyección estándar fue de 2 µL. Los intervalos de adquisición se establecieron en 254 nm para el detector de UV-PDA y 80-800 m/z para el detector de MS.

## LCMS método 2

5 Además del procedimiento general de LCMS1: Los análisis se llevaron a cabo en una columna ODS-AQ C18 empacada YMC (50 mm de largo x 4,6 mm de diámetro interno; partículas de 3  $\mu\text{m}$ ) a 35°C, con una velocidad de flujo de 2,6 mL/min. Se realizó una elución en gradiente de 95% (agua + 0,1% de ácido fórmico)/5% de acetonitrilo hasta 5% (agua + 0,1% de ácido fórmico)/95% de acetonitrilo en 4,80 minutos, a continuación, se mantuvo la composición final de la fase móvil durante 1,00 min adicionales. El volumen de inyección estándar fue de 2  $\mu\text{L}$ . Los intervalos de adquisición se establecieron en 190-400 nm para el detector de UV-PDA y 100-1400 m/z para el detector de MS.

10

Tabla 3: datos de LCMS

Número del compuesto	Pico de masa (MH) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Método de LCMS
1	341	2,252	2
2	421	1,650	2
3	309	2,181	2
4	339	1,245	2
5	409	1,834	2
6	338	1,751	2
7	367	1,240	2
8	367	1,263	2
9	337	1,288	2
10	451	1,180	2
11	410	1,131	2
12	327	2,223	2
13	408	1,926	2
14	367	1,201	2
15	407	1,105	2
20	386	2,527	2
31	309	1,764	2
32	326	1,636	2
33	310	1,753	2
34	323	1,515	2
35	329	3,347	2

## B. Ensayo de la actividad quinasa

La inhibición de la quinasa FLT3 se evaluó utilizando la proteína recombinante FLT3 en un ensayo de quinasa *in vitro* con base en un péptido.

Protocolo 1

5 En un volumen final de reacción de 25  $\mu$ L, se incubó Flt3 (h) (5 a 10 mU) con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, EAIYAAPFAKKK 50  $\mu$ M, acetato de Mg 10 mM y [g-<sup>33</sup>P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según sea necesario). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla de MgATP. Después de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante la adición de 5  $\mu$ L de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se colocan luego 10  $\mu$ L de la reacción, sobre un filtermat P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y recuento de centelleo.

10 Se evaluó la inhibición de la quinasa mutante FLT3 D835Y mediante FLT3 D835Y usando la proteína recombinante mutante en un ensayo de quinasa *in vitro* con base en péptidos.

15 En un volumen final de reacción de 25  $\mu$ L, se incubó Flt3 (h) (5 a 10 mU) con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, EAIYAAPFAKKK 50  $\mu$ M, acetato de Mg 10 mM y [g-<sup>33</sup>P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según sea necesario). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla de MgATP. Después de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante la adición de 5  $\mu$ L de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se colocan luego 10  $\mu$ L de la reacción, sobre un filtermat P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y recuento de centelleo.

Protocolo 2

20 Se utilizó un ensayo radiométrico de proteína quinasa (Ensayo de actividad 33PanQinase®) para medir la actividad de la quinasa. Todos los ensayos de quinasa se realizaron en FlashPlates<sup>MR</sup> de 96 pozos de PerkinElmer (Boston, MA, EE.UU.) en un volumen de reacción de 50  $\mu$ L. Se pipeteó el cóctel de reacción en cuatro etapas en el siguiente orden:

20  $\mu$ L de regulador de ensayo (regulador estándar)

5  $\mu$ L de solución de ATP (en H<sub>2</sub>O)

5  $\mu$ L del compuesto de ensayo (en DMSO al 10%)

25 10  $\mu$ L de sustrato/10  $\mu$ L de solución de enzima (premezclado)

El ensayo para FLT3 en peso contiene HEPES-NaOH 70 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, MnCl<sub>2</sub> 3 mM, Na-ortovanadato 3  $\mu$ M, DTT 1,2 mM, ATP (3  $\mu$ M), [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]-ATP (aprox. 5 x 1005 cpm por pozo), proteína quinasa FLT3 en peso (6,1 nM) y sustrato (poli(Ala,Glu,Lys,Tyr) 6:2:5:1), 0,125  $\mu$ g/50  $\mu$ L).

30 El ensayo para FLT3 en peso contiene HEPES-NaOH 70 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, MnCl<sub>2</sub> 3 mM, Na-ortovanadato 3  $\mu$ M, DTT 1,2 mM, ATP (3  $\mu$ M), [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]-ATP (aprox. 5 x 1005 cpm por pozo), proteína quinasa FLT3 D835Y (4,1 nM) y sustrato (poli(Ala,Glu,Lys,Tyr) 6:2:5:1), 0,5  $\mu$ g/50  $\mu$ L).

Las quinastas se obtuvieron a través de Invitrogen Corporation.

35 Los cócteles de reacción se incubaron a 30°C durante 60 minutos. La reacción se detuvo con 50  $\mu$ L de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 2% (v/v), se aspiraron las placas y se lavaron dos veces con 200  $\mu$ L de NaCl al 0,9% (p/v). La incorporación de <sup>33</sup>Pi se determinó con un contador de centelleo de microplacas.

Tabla 4. Proporciona los valores de CI<sub>50</sub> de los compuestos de acuerdo con la invención, obtenidos usando el ensayo de quinasa mencionado.

Compuesto	CI <sub>50</sub> para FLT3	CI <sub>50</sub> para FLT3 D835Y	Protocolo
1	+++	+++	1
2	+	+	1
3	+++	+++	1

ES 2 569 048 T3

Compuesto	Cl <sub>50</sub> para FLT3	Cl <sub>50</sub> para FLT3 D835Y	Protocolo
4	+++	+++	1
5	+++	+++	1
6	+++	+++	1
7	++	++	1
8	+++	+++	1
9	++	+++	1
10	+++	+++	1
11	++	+++	1
12	+++	+++	1
13	+	+++	1
14	+	++	1
15	++	+++	1
20	ND*	ND*	
31	+	+	2
32	++	+++	2
33	++	+++	2
34	+	++	2
35	ND*	ND*	
+ Indica un Cl <sub>50</sub> > 1µM, ++ indica un Cl <sub>50</sub> de entre 100 nM y 1 µM, y +++ indica un Cl <sub>50</sub> < 100nM * No determinado			

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Oncodesign S.A.

5 <120> INHIBIDORES DE QUINASA FLT3 MACROCÍCLICA

<130> ONC-002

<140> PCT/EP2012/069252

10 <141> 2012-09-28

<150> PCT/EP2011/067084

<151> 2011-09-30

15 <160> 1

<170> PatentIn versión 3.3

20 <210> 1

<211> 12

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

30 <223> Péptido artificial

<400> 1

**Glu Ala Ile Tyr Ala Ala Pro Phe Ala Lys Lys Lys**  
**1 5 10**

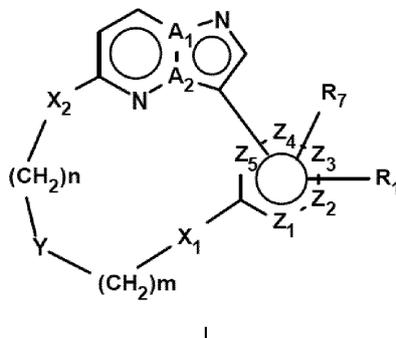
35

40

45

## Reivindicaciones

1. Un compuesto de Fórmula 1 o una forma esteroisómera, tautómera, racémica, sal, hidrato, N-óxido, o solvato de los mismos,



5 En donde

A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;

10 R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(C=O)-R<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -CN, -NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y -Het<sub>6</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

15 R<sub>2</sub> se selecciona de -H, -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, -Het<sub>3</sub>, -(C=O)-Het<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>3</sub>, -Ar<sub>2</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

20 R<sub>3</sub> se selecciona de -H, -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>2</sub>, -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono -(C=O)-Het<sub>2</sub>, -(C=O)-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, y -SO<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -Het<sub>2</sub>, y -Ar<sub>3</sub>;

25 R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;

30 R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>5</sub>, y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona de -H, -OH, -halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub>, y -Het<sub>8</sub>;

35 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, O, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y Het<sub>1</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, -Het<sub>7</sub>, y -Ar<sub>4</sub>;

40 R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, O, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

- 5  $X_1$  se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-NR<sub>35</sub>-, -NR<sub>3</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-, y -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>;
- 10  $X_2$  se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>2</sub>-, y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>-; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>;
- 15 Y se selecciona de un enlace directo, -CHR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;
- Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 o 6 miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 20 Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -halo;
- Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N;
- m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.
2. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde
- 25 A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;
- R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -halo, -OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(C=O)-R<sub>4</sub>, -CN, -NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, y -Het<sub>6</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, y -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>;
- R<sub>7</sub> se selecciona de -H, y -halo;
- 30 R<sub>2</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, -(C=O)-Het<sub>3</sub>, y -SO<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>3</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;
- 35 R<sub>3</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-Het<sub>2</sub>, -(C=O)-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, y -SO<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, y -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;
- 40 R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>5</sub>, y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;
- R<sub>6</sub> se selecciona de -OH, y -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub>;
- 45 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub> o Het<sub>1</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, y -Het<sub>7</sub>;

- R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, O, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 5 X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-NR<sub>35</sub>-, -NR<sub>3</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, y -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-;
- X<sub>2</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;
- 10 Y se selecciona de un enlace directo, -CHR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;
- Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, y Het<sub>7</sub> son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3-halo
- 15 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N;
- m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.
3. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde
- A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;
- 20 R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-R<sub>4</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -halo;
- R<sub>7</sub> es -H;
- 25 R<sub>2</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>3</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;
- R<sub>3</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes -OH;
- R<sub>4</sub> se selecciona de -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;
- 30 R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, y -Het<sub>5</sub>;
- R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, P<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, O, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y Het<sub>1</sub>;
- 35 X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;
- X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;
- Y se selecciona de un enlace directo, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;
- 40 Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub> y Het<sub>5</sub> son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N;

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

4. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde

A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N

5 R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -halo, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-R<sub>4</sub>;

R<sub>7</sub> es -H;

R<sub>2</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>3</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

10 R<sub>3</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -OH;

R<sub>4</sub> se selecciona de -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;

15 R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, y -Het<sub>5</sub>;

R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -Het<sub>1</sub>;

R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> son cada uno independientemente seleccionados de O, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

20 X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;

X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-;

Y se selecciona de un enlace directo, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;

Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub> y Het<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -morfolinilo, -piperidinilo, -piperazinilo, y pirrolidinilo, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

25 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

5. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde

A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N

30 R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -halo, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, y -(C=O)-R<sub>4</sub>;

R<sub>7</sub> es -H;

R<sub>2</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; en donde cada uno de dichos alquilo de 2 a 4 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -OCH<sub>3</sub>, -Het<sub>3</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

35 R<sub>3</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; en donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 2 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -OH;

R<sub>4</sub> se selecciona de -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;

- R<sub>5</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; en donde cada alquilo de 1 a 3 átomos de carbono es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, y -Het<sub>5</sub>;
- R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son -CH<sub>3</sub>;
- 5 R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, -CH<sub>3</sub>, y -Het<sub>1</sub>;
- R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> son cada uno O;
- X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 2 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-alquilo de 2 a 3 átomos de carbono-;
- X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 2 átomos de carbono-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-;
- 10 Y se selecciona de un enlace directo, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;
- Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub> y Het<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -morfolinilo, -piperidinilo, -piperazinilo, y pirrolidinilo, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -CH<sub>3</sub>;
- Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N
- m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.
- 15 6. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde
- A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;
- R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -halo, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -(C=O)-OH, -(C=O)-OCH<sub>3</sub>, -(C=O)-Het<sub>4</sub>, -(C=O)-NH-Het<sub>4</sub>, -(C=O)-NH<sub>2</sub>, y -(C=O)-NH-CH<sub>3</sub>;
- 20 R<sub>7</sub> es -H;
- R<sub>2</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, -(C=O)-O-alquilo de 2 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; en donde cada alquilo de 2 a 4 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con 1 sustituyente seleccionados de -OH, -OCH<sub>3</sub>, -Het<sub>3</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;
- 25 R<sub>3</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; en donde dicho alquilo de 1 a 2 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con 1 -OH;
- R<sub>5</sub> se selecciona de -H, -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; en donde cada alquilo de 1 a 3 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, y -Het<sub>5</sub>;
- R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son -CH<sub>3</sub>;
- 30 X<sub>1</sub> se selecciona de -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -O-alquilo de 2 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-alquilo de 2 átomos de carbono-;
- X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 2 átomos de carbono-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-;
- Y se selecciona de un enlace directo, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;
- Ar<sub>3</sub> es fenilo sustituido con -NO<sub>2</sub>;
- 35 Het<sub>2</sub> es -piperidinilo sustituido con -CH<sub>3</sub>;
- Het<sub>3</sub> se selecciona de -morfolinilo, y -piperazinilo;
- Het<sub>4</sub> se selecciona de -morfolinilo, -piperidinilo, y -piperazinilo; en donde dicho -piperidinilo y -piperazinilo son sustituidos

con -CH<sub>3</sub>;

Het<sub>5</sub> se selecciona de -morfolinilo, y -pirrolidinilo;

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

5 7. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde

A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan de C y N; en donde cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en donde cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;

10 R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, -halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-R<sub>4</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, y -OH;

R<sub>2</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, y -(C=O)-Het<sub>3</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

15 R<sub>3</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con -OH;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de -OH, y -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -Het<sub>5</sub>, y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;

20 R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>31</sub>; R<sub>32</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, y -Het<sub>7</sub>;

R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> son cada uno -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

25 X<sub>1</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-;

X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, y -NR<sub>2</sub>-;

Y se selecciona de un enlace directo, -O-, y -NR<sub>5</sub>-;

Het<sub>3</sub> es -piperazinilo

Het<sub>2</sub> es -piperidinilo sustituido con -CH<sub>3</sub>;

30 Het<sub>5</sub> se selecciona de -morfolinilo y -pirrolidinilo;

Het<sub>7</sub> es -pirrolidinilo;

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno independientemente seleccionados de C y N;

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

8. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde

35 A<sub>1</sub> es N; y A<sub>2</sub> es C;

R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-R<sub>4</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, y -OH;

- R<sub>2</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH;
- R<sub>3</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -(C=O)-Het<sub>2</sub>; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con -OH;
- 5 R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de -OH, y -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>;
- R<sub>5</sub> se selecciona de -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -Het<sub>5</sub>;
- 10 R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>27</sub>, y R<sub>28</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, y -Het<sub>7</sub>;
- R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> son cada uno -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- X<sub>1</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, y -NR<sub>3</sub>-;
- X<sub>2</sub> se selecciona de -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, y -NR<sub>2</sub>-;
- 15 Y se selecciona de un enlace directo, -O-, y -NR<sub>5</sub>-;
- Het<sub>2</sub> es -piperidinilo sustituido con -CH<sub>3</sub>;
- Het<sub>5</sub> se selecciona de -morfolinilo y -pirrolidinilo;
- Het<sub>7</sub> es -pirrolidinilo;
- Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno C;
- 20 m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.
9. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde
- A<sub>1</sub> es N; y A<sub>2</sub> es C;
- R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno-H;
- 25 R<sub>2</sub> se selecciona de -H, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub> y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -OH;
- R<sub>5</sub> se selecciona de -H y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -Het<sub>5</sub>;
- 30 R<sub>27</sub>, y R<sub>28</sub> son cada uno independientemente seleccionados de -H, y -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, y -Het<sub>7</sub>;
- R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> son cada uno -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- X<sub>1</sub> se selecciona de -O-CH<sub>2</sub>-;
- X<sub>2</sub> se selecciona de -O-CH<sub>2</sub>-, y -NR<sub>2</sub>-;
- Y es -NR<sub>5</sub>-;
- 35 Het<sub>5</sub> se selecciona de -morfolinilo y -pirrolidinilo;
- Het<sub>7</sub> es -pirrolidinilo;

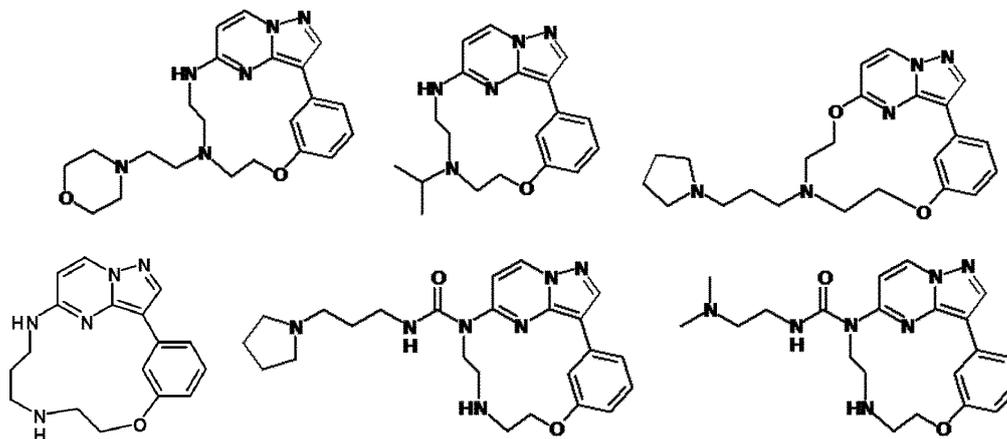
Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno C;

m es 1; y

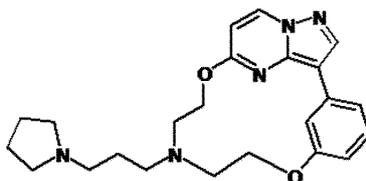
n se selecciona de 1, 2 y 3.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de la lista que comprende:

5



en particular



10

11. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde la fracción de pirazolopirimida se enlaza a la fracción arilo o heteroarilo en la posición Z<sub>4</sub> y en donde R<sub>7</sub> se enlaza a la fracción arilo o heteroarilo en la posición Z<sub>5</sub> de acuerdo con la Fórmula 1.

12. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso como una medicina para uso humano o veterinario.

15

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, adecuada para uso como una medicina para uso humano o veterinario.

14. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una composición como se define en la reivindicación 13, para uso en la prevención y/o el tratamiento de trastornos proliferativos celulares, tales como el cáncer.