

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 316**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.05.2013 PCT/EP2013/059666**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2013 WO2013167698**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2013 E 13721755 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2847180**

54 Título: **Cicloalquenopirazoles sustituidos como inhibidores de BUB1 para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

11.05.2012 EP 12167690

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.06.2017

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**HITCHCOCK, MARION;
HILGER, CHRISTOPH-STEPHAN;
MENGEL, ANNE;
BRIEM, HANS;
HOLTON, SIMON;
PÜTTER, VERA;
SIEMEISTER, GERHARD;
PRECHTL, STEFAN;
FERNÁNDEZ-MONTALVÁN, AMAURY, ERNESTO;
STEGMANN, CHRISTIAN;
PREUSSE, CORNELIA y
GNOTH, MARK, JEAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 620 316 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

Cicloalquenopirazoles sustituidos como inhibidores de BUB1 para el tratamiento del cáncer

Campo de la solicitud de la invención

La invención se refiere a compuestos de cicloalquenopirazoles sustituidos, a un procedimiento para su producción y al uso de los mismos.

Antecedentes de la invención

Una de las características más fundamentales de las células cancerosas es su capacidad para mantener la proliferación crónica, mientras que, en los tejidos normales, la entrada en y la progresión a través del ciclo de división celular se controla estrechamente para garantizar una homeostasis del número de células y el mantenimiento de la función del tejido normal. La pérdida de control de la proliferación se puso de relieve como una de las seis evidencias del cáncer [Hanahan D. y Weinberg R. A., *Cell* 100, 57, 2000; Hanahan D. y Weinberg R. A., *Cell* 144, 646, 2011].

El ciclo de división celular (o ciclo celular) eucariota garantiza la duplicación del genoma y su distribución a las células hijas mediante el paso a través de una secuencia coordinada y regulada de sucesos. El ciclo celular se divide en cuatro fases sucesivas:

1. La fase G1 representa el tiempo antes de la replicación del ADN, en el que la célula crece y es sensible a los estímulos externos.
2. En la fase S, la célula replica su ADN y
3. en la fase G2, se realizan las preparaciones para la entrada en mitosis.
4. En la mitosis (fase M), los cromosomas duplicados se separan con el apoyo de un dispositivo de huso construido a partir de los microtúbulos, y se completa la división celular en dos células hijas.

Para garantizar la fidelidad extraordinariamente alta necesaria para una distribución precisa de los cromosomas a las células hijas, el paso a través del ciclo celular está estrictamente regulado y controlado. Las enzimas que son necesarias para la progresión a través del ciclo deben activarse en el momento correcto y, además, se vuelven a desactivar tan pronto como se pasa la fase correspondiente. Los puntos de control correspondientes detienen o retrasan la progresión a través del ciclo celular si se detecta daño en el ADN, o la replicación del ADN o la creación del dispositivo de huso aún no se han completado. El punto de control mitótico (también conocido como punto de control del huso o punto de control de ensamblaje del huso) controla la unión precisa de los microtúbulos del dispositivo de huso a los cinetocoros (el sitio de unión para los microtúbulos) de los cromosomas duplicados. El punto de control mitótico está activo siempre que hay cinetocoros no unidos presentes, y genera una señal de espera para dar a la célula en división el tiempo para garantizar que cada cinetocoro se una a un polo del huso, y para corregir los errores de unión. Así pues, el punto de control mitótico impide que una célula mitótica complete la división celular con cromosomas no unidos o unidos erróneamente [Suijkerbuijk S. J. y Kops G. J., *Biochem. Biophys. Acta* 1786, 24, 2008; Musacchio A. y Salmon E. D., *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 8, 379, 2007]. Una vez que todos los cinetocoros se han unido con los polos del huso mitótico de una manera bipolar correcta (anfitélica), se completa el punto de control y la célula entra en la anafase y procede a través de la mitosis.

El punto de control mitótico se establece mediante una compleja red de una serie de proteínas esenciales, incluyendo los miembros de las familias MAD (detención mitótica deficiente, MAD 1-3) y Bub (gemación no inhibida por bencimidazol, Bub 1-3), Mps1 quinasa, cdc20, así como otros componentes [revisado en Bolanos-Garcia V. M. y Blundell T. L., *Trends Biochem. Sci.* 36, 141, 2010], estando muchas de ellas sobreexpresadas en las células (por ejemplo, células cancerosas) y los tejidos en proliferación [Yuan B y col. *Clin. Cancer Res.* 12, 405, 2006]. La función principal de un punto de control mitótico sin satisfacer es mantener el complejo promotor de la anafase/ciclosoma (APC/C) en un estado inactivo. Tan pronto como el punto de control se completa, la APC/C ubiquitina ligasa se dirige a la ciclina B y la securina para la degradación proteolítica que conduce a la separación de los cromosomas emparejados y a la salida de la mitosis.

Las mutaciones inactivas de la Ser/Thr quinasa Bub1 impidieron el retraso en la progresión a través de la mitosis tras el tratamiento de las células de la levadura *S. cerevisiae* con fármacos de desestabilización de microtúbulos, lo que conduce a la identificación de Bub1 como una proteína de punto de control mitótico [Roberts B. T. y col., *Mol. Cell Biol.*, 14, 8282, 1994]. Una serie de publicaciones recientes proporciona pruebas de que Bub1 desempeña múltiples funciones durante la mitosis que han sido revisadas por Elowe [Elowe S., *Mol. Cell Biol.* 31, 3085, 2011]. En particular, Bub1 es una de las primeras proteínas del punto de control mitótico que se une a los cinetocoros de los cromosomas duplicados y probablemente actúa como un armazón proteico que constituye el complejo de punto de control mitótico. Además, a través de la fosforilación de la histona H2A, Bub1 localiza la proteína Shugoshin en la región centromérica de los cromosomas para evitar la segregación prematura de los cromosomas emparejados [Kawashima y col., *Science* 327, 172, 2010]. Además, junto con una histona H3 fosforilada por Thr-3, la proteína Shugoshin funciona como un sitio de unión para el complejo de pasajeros cromosómicos, que incluye las proteínas survivina, borealina, INCENP y Aurora B. El complejo de pasajeros cromosómicos se ve como un sensor de la tensión dentro del mecanismo del punto de control mitótico, que disuelve las uniones de microtúbulo-cinetocoro

formadas erróneamente tales como las uniones sintética (ambos cinetocoros hermanos se unen a uno de los polos del huso) o merotética (un cinetocoro se une a dos polos del huso) [Watanabe Y., *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 75, 419, 2010].

La función incompleta del punto de control mitótico se ha relacionado con la aneuploidía y la génesis tumoral [Weaver B. A. y Cleveland D. W., *Cancer Res.* 67, 10103, 2007; King R. W., *Biochim Biophys Acta* 1786, 4, 2008]. Por el contrario, se ha reconocido que la inhibición completa del punto de control mitótico da lugar a una alteración grave de la segregación cromosómica y a la inducción de la apoptosis en las células tumorales Kops G. J. y col., *Nature Rev. Cancer* 5, 773, 2005; Schmidt M. y Medema R. H., *Cell Cycle* 5, 159, 2006; Schmidt M. y Bastians H., *Drug Res. Updates* 10, 162, 2007]. Por lo tanto, la abrogación del punto de control mitótico a través de la inhibición farmacológica de los componentes del punto de control mitótico, tales como Bub1 quinasa, representa una nueva metodología para el tratamiento de los trastornos proliferativos, incluyendo los tumores sólidos tales como carcinomas, sarcomas, leucemias y tumores malignos linfoides u otros trastornos asociados con la proliferación celular incontrolada.

El documento EP1723954 A1 desvela compuestos de indazol para su uso en el tratamiento del cáncer.

La presente invención es la primera invención que se refiere a compuestos químicos que inhiben Bub1 quinasa.

Los fármacos antimitóticos establecidos tales como los alcaloides de la vinca, los taxanos o las epotilonas activan el punto de control mitótico, induciendo una detención de la mitosis ya sea mediante la estabilización o la desestabilización de la dinámica de los microtúbulos. Esta detención evita la separación de los cromosomas duplicados para formar las dos células hijas. La detención prolongada de la mitosis obliga a una célula bien a la salida de la mitosis sin citocinesis (deslizamiento mitótico o adaptación mitótica) o a la catástrofe mitótica que conduce a la muerte celular [Rieder C. L. y Maiato H., *Dev. Cell* 7, 637, 2004]. Por el contrario, los inhibidores de Bub1 impiden el establecimiento y/o la funcionalidad del punto de control mitótico, que finalmente da lugar a una alteración grave de la segregación cromosómica, la inducción de la apoptosis y la muerte celular.

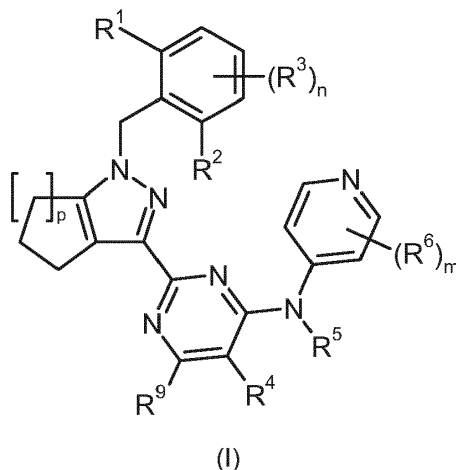
Estos hallazgos sugieren que los compuestos inhibidores de Bub1 en el bloqueo de una nueva diana deberían ser de valor terapéutico para el tratamiento de los trastornos proliferativos asociados con los procesos celulares proliferativos descontrolados potenciados tales como, por ejemplo, cáncer, inflamación, artritis, enfermedades virales, enfermedades cardiovasculares o enfermedades fúngicas en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Debido al hecho de que, en especial, la enfermedad del cáncer, expresada como procesos celulares proliferativos descontrolados en tejidos de diferentes órganos del cuerpo humano o animal, todavía no se considera que sea una enfermedad controlada a pesar de la existencia de suficientes tratamientos farmacológicos, hay una gran necesidad de proporcionar más nuevos fármacos terapéuticamente útiles, que inhiban preferentemente nuevas dianas y proporcionen nuevas opciones terapéuticas.

Descripción de la invención

Por lo tanto, los inhibidores de Bub1 representan compuestos valiosos que deberían complementar opciones terapéuticas, ya sea como agentes únicos o en combinación con otros fármacos.

De acuerdo con un primer aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I).



en la que

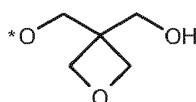
R^1/R^2 son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} ,

R^3 es, independientemente entre sí, hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalcoxi C_{1-6} , ciano, $C(O)NR^{16}R^{17}$,
 n es 1, 2, 3,
 R^4 es

(a) hidrógeno,
 (b) hidroxilo,
 (c) alcoxi C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con

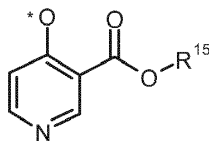
(c1) 1-2 OH,
 (c2) $NR^{11}R^{12}$,
 (c3) -S-(alquilo C_{1-6}),
 (c4) -S(O)-(alquilo C_{1-6}),
 (c5) -S(O)₂-(alquilo C_{1-6}),

(d)



en la que el * es el punto de unión,

(e) $NR^{13}R^{14}$,
 (f) $NHC(O)$ -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-3} ,
 (g) $NHC(O)NH$ -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-3} ,
 (h)



en la que el * es el punto de unión,

R^5 es

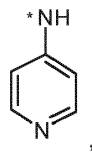
(a) hidrógeno,
 (b) alquilo C_{1-6} ,
 (c) -(alquilen C_{1-6})-O-(alquilo C_{1-3}),
 (d) hidroxialquilo C_{2-6} ,
 (e) -C(O)-(alquilo C_{1-6}),
 (f) -C(O)-(alquilen C_{1-6})-O-(alquilo C_{1-6}),
 (g) -(alquilen C_{2-6})- $NR^{11}R^{12}$,

R^6 es

(a) hidrógeno,
 (b) halógeno,
 (c) ciano,
 (d) $C(O)NR^{16}R^{17}$,
 (e) $C(O)OR^{15}$,

m es 1,2,
 R^9 es

(a) hidrógeno,
 (b) $NR^{13}R^{14}$,
 (c) -NH-C(O)-(alquilo C_{1-6}),
 (d) -NH-C(O)-(alquilen C_{1-6})-O-(alquilo C_{1-6}),
 (e)



en la que el * es el punto de unión,

(f) hidroxil,

(g) alcoxi C₁₋₆,

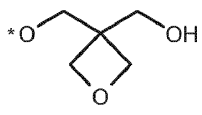
- 5 p es 1, 2,
R¹¹, R¹² son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 4 a 7 miembros, en el que, para el grupo amino cíclico de 6 a 7 miembros, un grupo metileno puede estar reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S,
10 R¹³, R¹⁴ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 4 a 7 miembros, en el que, para el grupo amino cíclico de 6 a 7 miembros, un grupo metileno puede estar reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S,
R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆,
15 R¹⁶, R¹⁷ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o R¹⁶ y R¹⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 4 a 7 miembros, en el que, para el grupo amino cíclico de 6 a 7 miembros, un grupo metileno puede estar reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

La invención se refiere además a compuestos de fórmula (I), en la que

- R¹/R² son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃,
25 R³ es, independientemente entre sí, hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, ciano, C(O)NR¹⁶R¹⁷,
n es 1, 2, 3,
R⁴ es
(a) hidrógeno,
30 (b) hidroxil,
(c) alcoxi C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con
(c1) 1-2 OH,
(c2) NR¹¹R¹²,
35 (c3) -S-(alquilo C₁₋₆),
(c4) -S(O)-(alquilo C₁₋₆),
(c5) -S(O)₂-(alquilo C₁₋₆),

(d)



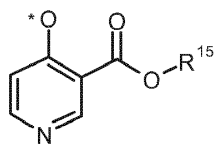
en la que el * es el punto de unión,

(e) NR¹³R¹⁴,

(f) NHC(O)-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxil, alcoxi C₁₋₃,

(g) NHC(O)NH-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxil, alcoxi C₁₋₃,

(h)



en la que el * es el punto de unión,

R⁵ es

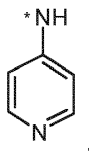
- 5 (a) hidrógeno,
(b) alquilo C₁₋₆,
(c) -(alquilen C₁₋₆)-O-(alquilo C₁₋₃),
(d) hidroxialquilo C₂₋₆,
(e) -C(O)-(alquilo C₁₋₆),
10 (f) -C(O)-(alquilen C₁₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆),
(g) -(alquilen C₂₋₆)-NR¹¹R¹²,

R⁶ es

- 15 (a) hidrógeno,
(b) halógeno,
(c) ciano,
(d) C(O)NR¹⁶R¹⁷,
(e) C(O)OR¹⁵,

m es 1,2,
R⁹ es

- 20 (a) hidrógeno,
(b) NR¹³R¹⁴,
(c) -NH-C(O)-(alquilo C₁₋₆),
(d) -NH-C(O)-(alquilen C₁₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆),
(e)



- 25 en la que el * es el punto de unión,
(f) hidroxí,
(g) alcoxi C₁₋₆,

p es 1, 2,

- 30 R¹¹, R¹² son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 4 a 7 miembros, en el que, para el grupo amino cíclico de 6 a 7 miembros, un grupo metileno puede estar reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S,

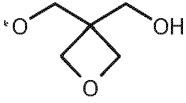
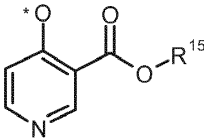
R¹³, R¹⁴ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 4 a 7 miembros, en el que, para el grupo amino cíclico de 6 a 7 miembros, un grupo metileno puede estar reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S,

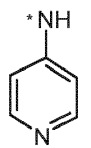
R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆,

- 40 R¹⁶, R¹⁷ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o R¹⁶ y R¹⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 4 a 7 miembros, en el que, para el grupo amino cíclico de 6 a 7 miembros, un grupo metileno puede estar reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

- 45 La invención se refiere además a compuestos de fórmula (I),
en la que

- 5 R^1/R^2 son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} ,
 R^3 es, independientemente entre sí, hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalcoxi C_{1-6} , ciano, $C(O)NR^{16}R^{17}$,
 n es 1, 2, 3,
 R^4 es
 (a) hidrógeno,
 (b) hidroxilo,
 (c) alcoxi C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con
 10 (c1) 1-2 OH,
 (c2) $NR^{11}R^{12}$,
 (d)
- 
- 15 en la que el * es el punto de unión,
 (e) $NR^{13}R^{14}$,
 (f) $NHC(O)$ -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-3} ,
 (g) $NHC(O)NH$ -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-3} ,
 (h)
- 
- 20 en la que el * es el punto de unión,
- R^5 es
 (a) hidrógeno,
 (b) alquilo C_{1-6} ,
 (c) -(alqueno C_{1-6})-O-(alquilo C_{1-3}),
 25 (d) hidroxialquilo C_{2-6} ,
 (e) -C(O)-(alquilo C_{1-6}),
 (f) -C(O)-(alqueno C_{1-6})-O-(alquilo C_{1-6}),
 (g) -(alqueno C_{2-6})- $NR^{11}R^{12}$,
 R^6 es
 30 (a) hidrógeno,
 (b) halógeno,
 (c) ciano,
 (d) $C(O)NR^{16}R^{17}$,
 (e) $C(O)OR^{15}$,
 35 m es 1,2,
 R^9 es
 (a) hidrógeno,
 (b) $NR^{13}R^{14}$,
 (c) -NH-C(O)-(alquilo C_{1-6}),
 40 (d) -NH-C(O)-(alqueno C_{1-6})-O-(alquilo C_{1-6}),
 (e)



en la que el * es el punto de unión,

(f) hidroxilo,

(g) alcoxi C₁₋₆,

5 p es 1, 2,

R¹¹, R¹² son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 4 a 7 miembros, en el que, para el grupo amino cíclico de 6 a 7 miembros, un grupo metileno puede estar reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S,

10 R¹³, R¹⁴ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 4 a 7 miembros, en el que, para el grupo amino cíclico de 6 a 7 miembros, un grupo metileno puede estar reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S,

R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆,

15 R¹⁶, R¹⁷ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o R¹⁶ y R¹⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 4 a 7 miembros, en el que, para el grupo amino cíclico de 6 a 7 miembros, un grupo metileno puede estar reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S,

20 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R¹/R² son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃,

25 R³ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₄, ciano, C(O)NR¹⁶R¹⁷,

n es 1,

R⁴ es

(b) hidroxilo,

(c) alcoxi C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con

30 (c1) OH,

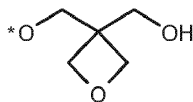
(c2) NR¹¹R¹²,

(c3) -S-(alquilo C₁₋₃),

(c4) -S(O)-(alquilo C₁₋₃),

(c5) -S(O)₂-(alquilo C₁₋₃),

35 (d)



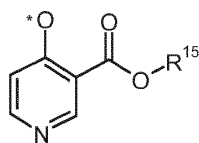
en la que el * es el punto de unión,

(e) NR¹³R¹⁴,

(f) NHC(O)-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₃,

40 (g) NHC(O)NH-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₃,

(h)



en la que el * es el punto de unión,

R⁵ es

- 5 (a) hidrógeno,
(d) hidroxialquilo C₂₋₄, usw,
(e) -C(O)-(alquilo C₁₋₄),
(f) -C(O)-(alquilen C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄),
(g) -(alquilen C₂₋₄)-NR¹¹R¹²,

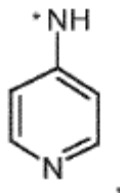
R⁶ es

- 10 (a) hidrógeno,
(c) ciano,
(d) C(O)NR¹⁶R¹⁷,
(e) C(O)OR¹⁵,

m es 1,

15 R⁹ es

- (a) hidrógeno,
(b) amino,
(c) -NH-C(O)-(alquilo C₁₋₄),
(d) -NH-C(O)-(alquilen C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄),
(e)
- 20



en la que el * es el punto de unión,

- (f) hidroxí,
(g) alcoxi C₁₋₃,

25 p es 1, 2,

R¹¹, R¹² son, independientemente entre sí, alquilo C₁₋₄, o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 5 a 6 miembros,

R¹³, R¹⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 6 miembros, en el que un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno,

30 R¹⁵ es alquilo C₁₋₄,

R¹⁶, R¹⁷ son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o R¹⁶ y R¹⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 5 a 6 miembros,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

35 Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R¹/R² son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxí, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃,

R³ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₄, ciano, C(O)NR¹⁶R¹⁷,

40 n es 1,

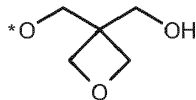
R⁴ es

- (b) hidroxí,

(c) alcoxi C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con

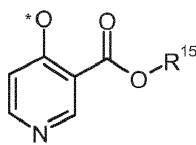
- (c1) OH,
- (c2) NR¹¹R¹²,
- (c3) -S-(alquilo C₁₋₃),
- (c5) -S(O)₂-(alquilo C₁₋₃),

(d)



en la que el * es el punto de unión,

- (e) NR¹³R¹⁴,
- (f) NHC(O)-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₃,
- (g) NHC(O)NH-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₃,
- (h)



en la que el * es el punto de unión,

R⁵ es

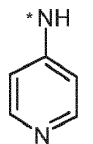
- (a) hidrógeno,
- (d) hidroxialquilo C₂₋₄, usw,
- (e) -C(O)-(alquilo C₁₋₄),
- (f) -C(O)-(alquilen C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄),
- (g) -(alquilen C₂₋₄)-NR¹¹R¹²,

R⁶ es

- (a) hidrógeno,
- (c) ciano,
- (d) C(O)NR¹⁶R¹⁷,
- (e) C(O)OR¹⁵,

m
R⁹ es 1,
es

- (a) hidrógeno,
- (b) amino,
- (c) -NH-C(O)-(alquilo C₁₋₄),
- (d) -NH-C(O)-(alquilen C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄),
- (e)



en la que el * es el punto de unión,

- (f) hidroxilo,
- (g) alcoxi C₁₋₃,

p es 1, 2,

R¹¹, R¹² son, independientemente entre sí, alquilo C₁₋₄, o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están

unidos, forman un grupo amino cíclico de 5 a 6 miembros,
 R^{13} , R^{14} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 6 miembros, en el que un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno,

R^{15} es alquilo C_{1-4} ,

5 R^{16} , R^{17} son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o R^{16} y R^{17} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 5 a 6 miembros,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

10 Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R^1/R^2 son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} ,

R^3 es hidrógeno, alcoxi C_{1-4} , ciano, $C(O)NR^{16}R^{17}$,

n es 1,

15 R^4 es

(b) hidroxilo,

(c) alcoxi C_{1-4} que está sustituido con

(c1) OH,

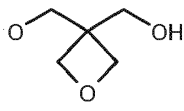
(c2) $NR^{11}R^{12}$,

(c3) -S-(alquilo C_{1-3}),

(c5) -S(O)₂-(alquilo C_{1-3}),

20

(d)



25

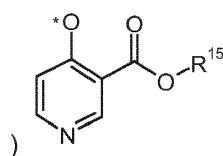
en la que el * es el punto de unión,

(e) $NR^{13}R^{14}$,

(f) $NHC(O)$ -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-3} ,

(g) $NHC(O)NH$ -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-3} ,

(h)



30

, en la que el * es el punto de unión,

R^5 es

(a) hidrógeno,

(d) hidroxialquilo C_{2-4} , usw,

(e) -C(O)-(alquilo C_{1-4}),

35

(f) -C(O)-(alquilen C_{1-4})-O-(alquilo C_{1-4}),

(g) -(alquilen C_{2-4})- $NR^{11}R^{12}$,

R^6 es

(a) hidrógeno,

(c) ciano,

40

(d) $C(O)NR^{16}R^{17}$,

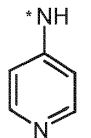
(e) $C(O)OR^{15}$,

m es 1,

R^9 es

(a) hidrógeno,

- (b) amino,
- (c) -NH-C(O)-(alquilo C₁₋₄),
- (d) -NH-C(O)-(alquilen C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄),
- (e)



5

en la que el * es el punto de unión,

- (f) hidroxí,
- (g) alcoxi C₁₋₃,

- 10 p es 1, 2,
R¹¹, R¹² son, independientemente entre sí, alquilo C₁₋₄, o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 5 a 6 miembros,
R¹³, R¹⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 6 miembros, en el que un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno,
R¹⁵ es alquilo C₁₋₄,
15 R¹⁶, R¹⁷ son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o R¹⁶ y R¹⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 5 a 6 miembros,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

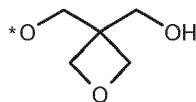
- 20 Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

- R¹/R² son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxí, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃,
25 R³ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₄, ciano, C(O)NR¹⁶R¹⁷,
n es 1,
R⁴ es

- (b) hidroxí,
- (c) alcoxi C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con

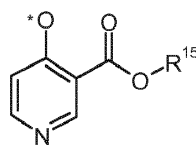
- 30 (c1) OH,
(c2) NR¹¹R¹²,

(d)



en la que el * es el punto de unión,

- 35 (e) NR¹³R¹⁴,
(f) NHC(O)-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con hidroxí, alcoxi C₁₋₃,
(g) NHC(O)NH-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con hidroxí, alcoxi C₁₋₃,
(h)



en la que el * es el punto de unión,

R⁵ es

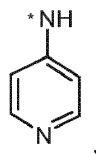
- 5 (a) hidrógeno,
(d) hidroxialquilo C₂₋₄, usw,
(e) -C(O)-(alquilo C₁₋₄),
(f) -C(O)-(alquilen C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄),
(g) -(alquilen C₂₋₄)-NR¹¹R¹²,

R⁶ es

- 10 (a) hidrógeno,
(c) ciano,
(d) C(O)NR¹⁶R¹⁷
(e) C(O)OR¹⁵,

m es 1,
R⁹ es

- 15 (a) hidrógeno,
(b) amino,
(c) -NH-C(O)-(alquilo C₁₋₄),
(d) -NH-C(O)-(alquilen C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄),
(e)



- 20 en la que el * es el punto de unión,
(f) hidroxí,
(g) alcoxi C₁₋₃,

p es 1, 2,

- 25 R¹¹, R¹² son, independientemente entre sí, alquilo C₁₋₄, o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 5 a 6 miembros,

R¹³, R¹⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 6 miembros, en el que un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno,

R¹⁵ es alquilo C₁₋₄,

- 30 R¹⁶, R¹⁷ son, independientemente entre sí, alquilo C₁₋₄, o R¹⁶ y R¹⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 5 a 6 miembros,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

- 35 Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R¹/R² son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxí, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃,

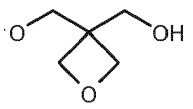
R³ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₄, ciano, C(O)NR¹⁶R¹⁷,

- 40 n es 1,
R⁴ es

- (b) hidroxí,
(c) alcoxi C₁₋₄ que está sustituido con

- (c1) OH,
(c2) NR¹¹R¹²,

- 45 (d)



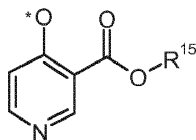
en la que el * es el punto de unión,

(e) $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

(f) NHC(O) -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-3} ,

(g) NHC(O)NH -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-3} ,

(h)



en la que el * es el punto de unión,

R^5 es

(a) hidrógeno,

(d) hidroxialquilo C_{2-4} , usw,

(e) $-\text{C(O)}-(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,

(f) $-\text{C(O)}-(\text{alquilen } \text{C}_{1-4})-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,

(g) $-(\text{alquilen } \text{C}_{2-4})-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$,

R^6 es

(a) hidrógeno,

(c) ciano,

(d) $\text{C(O)NR}^{16}\text{R}^{17}$,

(e) C(O)OR^{15} ,

m es 1

R^9 es

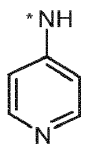
(a) hidrógeno,

(b) amino,

(c) $-\text{NH-C(O)}-(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,

(d) $-\text{NH-C(O)}-(\text{alquilen } \text{C}_{1-4})-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,

(e)



en la que el * es el punto de unión,

(f) hidroxilo,

(g) alcoxi C_{1-3} ,

p es 1, 2,

R^{11} , R^{12} son, independientemente entre sí, alquilo C_{1-4} , o R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 5 a 6 miembros,

R^{13} , R^{14} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 6 miembros, en el que un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno,

R^{15} es alquilo C_{1-4} ,

R^{16} , R^{17} son, independientemente entre sí, alquilo C_{1-4} , o R^{16} y R^{17} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 5 a 6 miembros,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

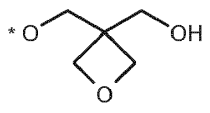
Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R^1/R^2 son, independientemente entre sí, hidrógeno o halógeno,

R^3 es hidrógeno, alcoxi C_{1-4} ,

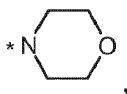
n es 1,
R⁴ es

- 5 (a) hidroxil,
(c) alcoxil C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido con hidroxil o NR¹¹R¹² o -S-(alquilo C₁₋₃) o-S(O)₂-(alquilo C₁₋₃),
(d)

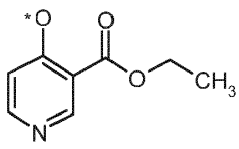


en la que el * es el punto de unión,
(e)

10



en la que el * es el punto de unión,
(f)



en la que el * es el punto de unión,

15 R⁵

es

- (a) hidrógeno,
(d) hidroxietil,
(e) -C(O)(alquilo C₁₋₃),
(f) -C(O)(alquilen C₁₋₃)O(alquilo C₁₋₃),
20 (g) (alquilen C₂₋₃)-NR¹¹R¹²,

R⁶

es

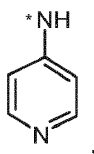
- (a) hidrógeno,
(c) ciano,
(d) C(O)NH₂,
25 (e) C(O)OR¹⁵,

m

R⁹

es 1,
es

- (a) hidrógeno,
(b) amino,
(c) -NH-C(O)-(alquilo C₁₋₄),
30 (d) -NH-C(O)-(alquilen C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄),
(e)



en la que el * es el punto de unión,

35 R¹¹ y R¹² son, independientemente entre sí, alquilo C₁₋₃, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,

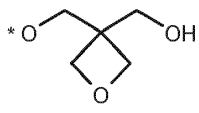
forman un grupo amino cíclico de 5 miembros,
 R^{15} alquilo C_{1-3} ,
 p es 1, 2,

5 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

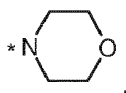
Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

10 R^1/R^2 son, independientemente entre sí, hidrógeno o halógeno,
 R^3 es hidrógeno, alcoxi C_{1-4} ,
 n es 1,
 R^4 es

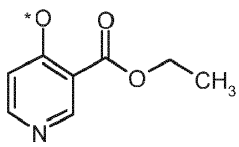
15 (a) hidroxilo,
 (c) alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente sustituido con hidroxilo o $NR^{11}R^{12}$,
 (d)



en la que el * es el punto de unión,
 (e)



20 en la que el * es el punto de unión,
 (f)



en la que el * es el punto de unión,

R^5 es

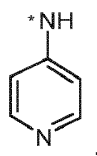
25 (a) hidrógeno,
 (d) hidroxietilo,
 (e) $-C(O)(\text{alquilo } C_{1-3})$,
 (f) $-C(O)(\text{alquilen } C_{1-3})O(\text{alquilo } C_{1-3})$,
 (g) $(\text{alquilen } C_{2-3})-NR^{11}R^{12}$,

30 R^6 es

(a) hidrógeno,
 (c) ciano,
 (d) $C(O)NH_2$,
 (e) $C(O)OR^{15}$,

35 m es 1,
 R^9 es

(a) hidrógeno,
 (b) amino,
 (c) $-NH-C(O)-(\text{alquilo } C_{1-4})$,
 40 (d) $-NH-C(O)-(\text{alquilen } C_{1-4})-O-(\text{alquilo } C_{1-4})$,
 (e)



en la que el * es el punto de unión,

R¹¹ y R¹² son, independientemente entre sí, alquilo C₁₋₃, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 5 miembros,

5 R¹⁵ alquilo C₁₋₃,
p es 1, 2,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

10 Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R¹/R² son, independientemente entre sí, hidrógeno o halógeno,

R³ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₄,

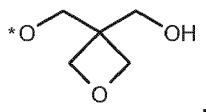
n es 1,

15 R⁴ es

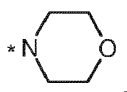
(a) hidroxilo,

(c) alcoxi C₁₋₃ que está sustituido con hidroxilo o NR¹¹R¹²,

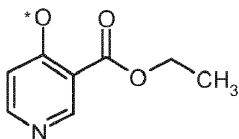
(d)



20 en la que el * es el punto de unión,
(e)



en la que el * es el punto de unión,
(f)



25

en la que el * es el punto de unión,

R⁵ es

(a) hidrógeno,

(d) hidroxietilo,

30 (e) -C(O)(alquilo C₁₋₃),

(f) -C(O)(alquilen C₁₋₃)O(alquilo C₁₋₃),

(g) (alquilen C₂₋₃)-NR¹¹R¹²,

R⁶ es

(a) hidrógeno,

35 (c) ciano,

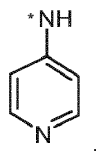
(d) C(O)NH₂,

(e) C(O)OR¹⁵,

m es 1,
R⁹ es

5

- (a) hidrógeno,
- (b) amino,
- (c) -NH-C(O)-(alquilo C₁₋₄),
- (d) -NH-C(O)-(alquilen C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄),
- (e)



10 en la que el * es el punto de unión,

R¹¹ y R¹² son, independientemente entre sí, alquilo C₁₋₃, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 5 miembros,

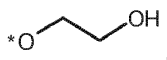
R¹⁵ alquilo C₁₋₃,
p es 1, 2,

15 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

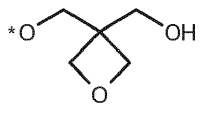
Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

20 R¹/R² son, independientemente entre sí, hidrógeno o flúor,
R³ es hidrógeno, metoxi o etoxi,
n es 1,
R⁴ es

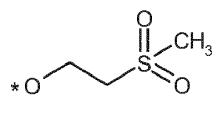
25 (a) hidroxí,
(b)



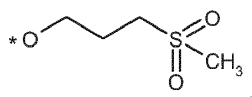
en la que el * es el punto de unión,
(c)



30 (d)



en la que el * es el punto de unión,
(e)



en la que el * es el punto de unión,

R⁵ es hidrógeno,
R⁶ es

5 (a) hidrógeno,
(b) ciano,

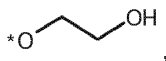
m es 1
R⁹ es hidrógeno,
p es 1,

10 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

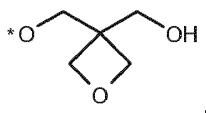
Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

15 R¹/R² son, independientemente entre sí, hidrógeno o flúor,
R³ es hidrógeno, metoxi o etoxi,
n es 1,
R⁴ es

20 (a) hidroxilo,
(b)



en la que el * es el punto de unión,
(c)



25 en la que el * es el punto de unión,

R⁵ es hidrógeno,
R⁶ es

(a) hidrógeno,
(b) ciano,

30 m es 1
R⁹ es hidrógeno,
p es 1,

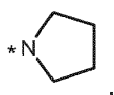
o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

35 Un aspecto adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, -S-CH₃, -S(O)₂-CH₃, -O-(CH₂)₃-S(O)₂-CH₃, en la que

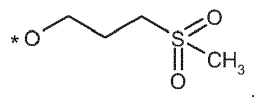
40 R¹/R² son, independientemente entre sí, hidrógeno o flúor,
R³ es hidrógeno, metoxi o etoxi,
n es 1,
R⁴ es

(a) hidroxilo,
(b) metoxi,

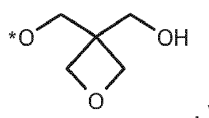
45 (c) etoxi que está sustituido con hidroxilo o con -N(CH₃)₂, -S-CH₃, -S(O)₂-CH₃, o con



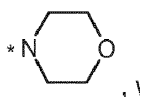
en la que el * es el punto de unión,
(d)



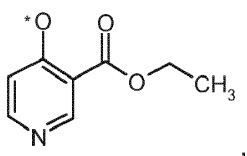
5 en la que el * es el punto de unión,
(e)



en la que el * es el punto de unión,
(f)



10 en la que el * es el punto de unión,
(g)



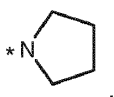
en la que el * es el punto de unión,

15 R⁵

es

- (a) hidrógeno,
- (b) hidroxietilo,
- (c) -C(O)CH₃,
- (d) -C(O)CH₂OCH₃,
- (e) etilo que está sustituido con -N(CH₃)₂ o con

20



en la que el * es el punto de unión,

R⁶

es

- (a) hidrógeno,
- (b) ciano,
- (d) C(O)NH₂,
- (e) C(O)OCH₂CH₃,

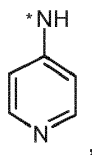
25

m
R⁹

es 1,
es

- (a) hidrógeno,
 (b) amino,
 (c) -NHC(O)CH_3 ,
 (d) $\text{-NHC(O)CH}_2\text{OCH}_3$,
 (e)

5



en la que el * es el punto de unión,

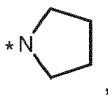
p es 1-2,

10 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, -S-CH_3 , $\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$, $\text{-O-(CH}_2\text{)}_3\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$, en la que

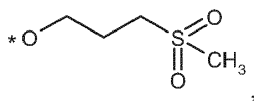
15 R^1/R^2 son, independientemente entre sí, hidrógeno o flúor,
 R^3 es hidrógeno, metoxi o etoxi,
 n es 1,
 R^4 es

20 (a) hidroxilo,
 (b) metoxi,
 (c1) etoxi que está sustituido con hidroxilo o con $\text{-N(CH}_3\text{)}_2$, -S-CH_3 , $\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$, o con



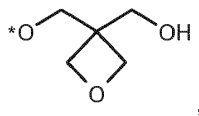
en la que el * es el punto de unión,

(c2)



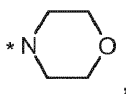
25

(d)



en la que el * es el punto de unión,

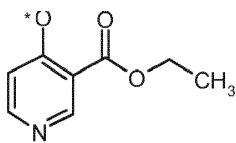
(e)



30

en la que el * es el punto de unión,

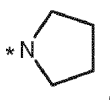
(f)



en la que el * es el punto de unión,

R⁵ es

- 5
- (a) hidrógeno,
 - (b) hidroxietilo,
 - (c) -C(O)CH₃,
 - (d) -C(O)CH₂OCH₃,
 - (e) etilo que está sustituido con -N(CH₃)₂ o con



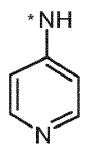
en la que el * es el punto de unión,

R⁶ es

- 15
- (a) hidrógeno,
 - (b) ciano,
 - (d) C(O)NH₂,
 - (e) C(O)OCH₂CH₃,

m
R⁹ es 1,
es

- 20
- (a) hidrógeno,
 - (b) amino,
 - (c) -NHC(O)CH₃,
 - (d) -NHC(O)CH₂OCH₃,
 - (e)



en la que el * es el punto de unión,

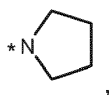
25 p es 1-2,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

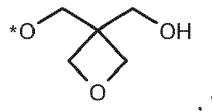
30 Un aspecto adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R¹/R² son, independientemente entre sí, hidrógeno o flúor,
R³ es hidrógeno, metoxi o etoxi,
n es 1,
R⁴ es

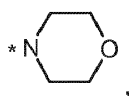
- 35
- (a) hidroxi,
 - (b) metoxi,
 - (c) etoxi que está sustituido con hidroxi o con -N(CH₃)₂, o con



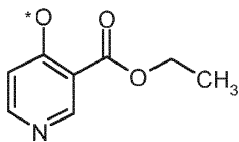
en la que el * es el punto de unión,
(d)



5 en la que el * es el punto de unión,
(e)



en la que el * es el punto de unión,
(f)



10

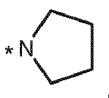
en la que el * es el punto de unión,

R⁵

es

15

- (a) hidrógeno,
- (b) hidroxietilo,
- (c) -C(O)CH₃,
- (d) -C(O)CH₂OCH₃,
- (e) etilo que está sustituido con -N(CH₃)₂ o con



en la que el * es el punto de unión,

20

R⁶

es

- (a) hidrógeno,
- (b) ciano,
- (d) C(O)NH₂,
- (e) C(O)OCH₂CH₃,

25

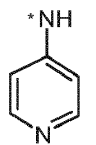
m
R⁹

es 1,
es

- (a) hidrógeno,

30

- (b) amino,
- (c) -NHC(O)CH₃,
- (d) -NHC(O)CH₂OCH₃,
- (e)



p en la que el * es el punto de unión,
es 1-2,

5 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en:

2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
2-[1-(2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4,6-diamina
2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-(morfolin-4-il)-N-(piridin-4-il)pirimidin-4,6-diamina
2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
4-((2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il)amino)nicotinonitrilo
2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-(morfolin-4-il)-N,N'-di(piridin-4-il)pirimidin-4,6-diamina
2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi-N,N'-di(piridin-4-il)pirimidin-4,6-diamina
N-(2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi-6-(piridin-4-ilamino)pirimidin-4-il)-2-metoxiacetamida
N-(2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi-6-(piridin-4-ilamino)pirimidin-4-il)acetamida
4-((2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il)amino)nicotinamida
2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol
2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol
4-((2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il)amino)nicotinonitrilo
2-[1-(4-metoxibencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol
5-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
{3-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il)oxi]metil}oxetan-3-il}metanol
2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-N-(piridin-4-il)-5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]pirimidin-4-amina
4-[(2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-[(3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metoxi]pirimidin-4-il)amino]nicotinato etílico
4-[(2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-[(3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metoxi]pirimidin-4-il)amino]nicotinonitrilo
4-((2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]pirimidin-4-il)amino)nicotinamida
4-((2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-[3-(metilsulfonil)propoxi]pirimidin-4-il)amino)nicotinamida
4-[(2-(dimetilamino)etil)(piridin-4-il)amino]-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]pirimidin-5-ol
2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-{piridin-4-il[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino}pirimidin-5-ol
4-((2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il)amino)nicotinamida
4-((2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il)amino)nicotinato etílico
4-[(4-[(3-(etoxicarbonil)piridin-4-il)amino]-2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]pirimidin-5-il)oxi]nicotinato
4-((2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il)amino)nicotinamida
4-[(2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il)(2-hidroxietil)amino]nicotinamida
4-((2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il)amino)nicotinonitrilo
2-((2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il)oxi)etanol

(continuación)

<i>N</i> -{6-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}-2-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)acetamida
<i>N</i> -{6-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}- <i>N</i> -(piridin-4-il)acetamida
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-4-il}amino)nicotinamida

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

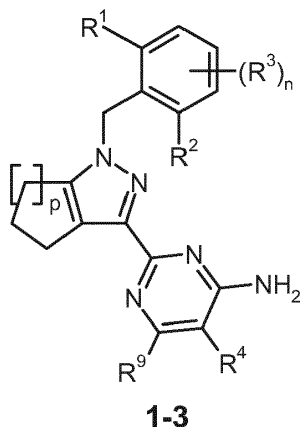
En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en:

2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
2-[1-(2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4,6-diamina
2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-(morfolin-4-il)- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4,6-diamina
2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo
2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-(morfolin-4-il)- <i>N,N</i> -di(piridin-4-il)pirimidin-4,6-diamina
2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi- <i>N,N</i> -di(piridin-4-il)pirimidin-4,6-diamina
<i>N</i> -{2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi-6-(piridin-4-ilamino)pirimidin-4-il}-2-metoxiacetamida
<i>N</i> -{2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi-6-(piridin-4-ilamino)pirimidin-4-il}acetamida
2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo
2-[1-(4-metoxibencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol
5-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
{3-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)metil]oxetan-3-il}metanol
2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]- <i>N</i> -(piridin-4-il)-5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]pirimidin-4-amina
4-[(2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-{[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]metoxi}pirimidin-4-il}amino)nicotinato etílico
4-[(2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-{[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]metoxi}pirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo
4-{[2-(dimetilamino)etil](piridin-4-il)amino}-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]pirimidin-5-ol
2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-{piridin-4-il[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino}pirimidin-5-ol
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinamida
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il}amino)nicotinato etílico
4-[(4-{[3-(etoxicarbonil)piridin-4-il]amino}-2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]pirimidin-5-il]oxi)nicotinato
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il}amino)nicotinamida
4-[(2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il){2-hidroxietil}amino]nicotinamida
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo
2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etanol
<i>N</i> -{6-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}-2-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)acetamida
<i>N</i> -{6-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}- <i>N</i> -(piridin-4-il)acetamida

- 5 Un aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) como los descritos en los ejemplos caracterizados por sus nombres del título según lo reivindicado en la reivindicación 5 y sus estructuras.

Otro aspecto de la presente invención son los compuestos intermedios usados en su síntesis.

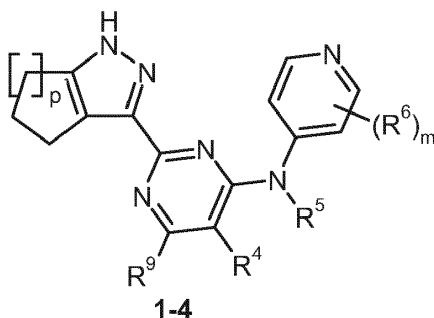
Un aspecto especial de la invención es el compuesto intermedio (1-3), en el que



R³, R⁴, R⁹, y n y p tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1.

R¹, R² es, independientemente entre sí, flúor, cloro, bromo.

5 Otro aspecto especial de la invención es el compuesto intermedio (1-4), en el que



R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, y m y p tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1.

Si las realizaciones de la invención desvelada en el presente documento se refieren a compuestos de fórmula (I), se entiende que dichas realizaciones se refieren a los compuestos de fórmula (I) desvelados en cualquiera de las reivindicaciones y de los ejemplos.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R¹, R² es, independientemente entre sí, hidrógeno o halógeno (especialmente, flúor, cloro, bromo).

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R¹, R² es hidrógeno o flúor o cloro, especialmente, hidrógeno o flúor.

15 Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R³ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.

Otro aspecto más de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R³ es hidrógeno o alcoxi C₁₋₄.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

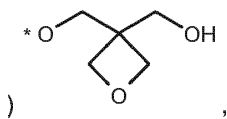
20 R³ es halógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R⁴ es (a) hidroxilo,

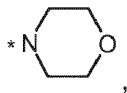
(c) alcoxi C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido con hidroxilo o NR¹¹R¹² o -S-(alquilo C₁₋₃) o -S(O)₂-(alquilo C₁₋₃),

25 (d)



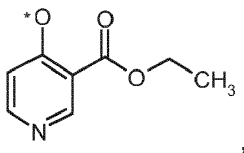
en la que el * es el punto de unión,

(e)



5 en la que el * es el punto de unión,

(f)

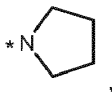


en la que el * es el punto de unión.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

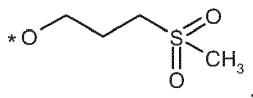
10 R^4 es hidroxi, metoxi, etoxi, propoxi o

(c) etoxi que está sustituido con hidroxi o con $-N(CH_3)_2$, $-S-CH_3$, $-S(O)_2-CH_3$, o con



en la que el * es el punto de unión,

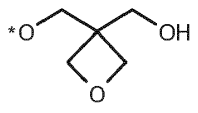
(d)



15

en la que el * es el punto de unión,

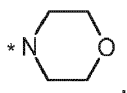
(e)



en la que el * es el punto de unión,

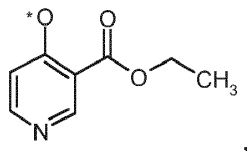
20

(f)



en la que el * es el punto de unión o

(g)

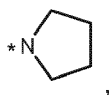


en la que el * es el punto de unión.

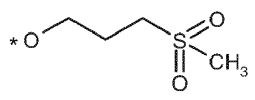
5 Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R⁴ es hidroxi, metoxi o

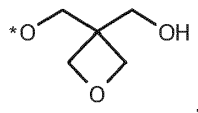
(c) etoxi que está sustituido con hidroxi o con -N(CH₃)₂, -S-CH₃, -S(O)₂-CH₃, o con



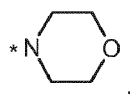
10 en la que el * es el punto de unión,
(d)



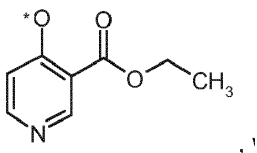
en la que el * es el punto de unión,
(e)



15 en la que el * es el punto de unión,
(f)



en la que el * es el punto de unión o
(g)



20

en la que el * es el punto de unión.

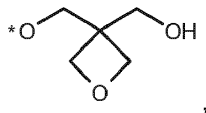
Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R⁴ es (a) hidroxi,

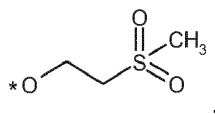
(b)



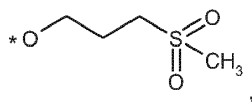
en la que el * es el punto de unión,
(c)



5 en la que el * es el punto de unión,
(d)



en la que el * es el punto de unión,
(e)



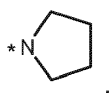
10

en la que el * es el punto de unión.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

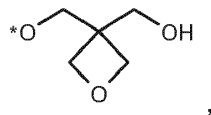
R⁴ es hidroxi, metoxi o

(c) etoxi que está sustituido con hidroxi o con -N(CH₃)₂, o con



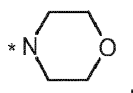
15

en la que el * es el punto de unión,
(e)

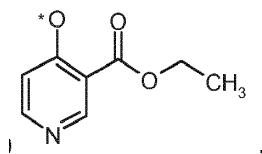


20

en la que el * es el punto de unión,
(f)



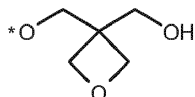
en la que el * es el punto de unión o
(g)



en la que el * es el punto de unión.

Otro aspecto más de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R^4 es hidroxi, alcoxi C_{1-4} (que está opcionalmente sustituido con hidroxi o $NR^{11}R^{12}$) o

5



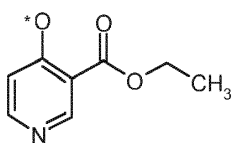
en la que el * es el punto de unión.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R^4 es hidrógeno.

10 Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

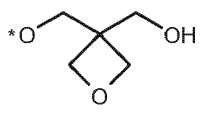
R^4 es



Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

15 R^4 es (a) hidrógeno, (b) hidroxi, (c) alcoxi C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con

(c1) 1-2 OH,
(c2) $NR^{11}R^{12}$,
(d)

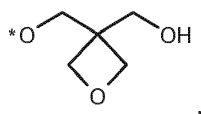


20 en la que el * es el punto de unión,
(e) $NR^{13}R^{14}$.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

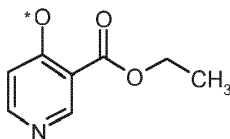
R^4 es (a) hidrógeno, (b) hidroxi, (c) alcoxi C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con

25 (c1) 1-2 OH,
(c2) $NR^{11}R^{12}$,
(d)



en la que el * es el punto de unión o

(f)



Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R⁴ es

(c) alcoxi C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con

- (c1) 1-2 OH,
- (c2) NR¹¹R¹²,
- (c3) -S-(alquilo C₁₋₆),
- (c4) -S(O)-(alquilo C₁₋₆),
- (c5) -S(O)₂-(alquilo C₁₋₆).

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R⁴ es

(c) alcoxi C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con

- (c1) 1-2 OH,
- (c2) NR¹¹R¹²,
- (c3) -S-(alquilo C₁₋₆),
- (c5) -S(O)₂-(alquilo C₁₋₆).

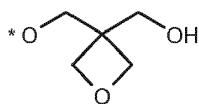
Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R⁴ es

(a) hidroxilo,

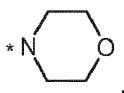
(c) alcoxi C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido con hidroxilo o NR¹¹R¹² o -S-(alquilo C₁₋₃) o -S(O)₂-(alquilo C₁₋₃),

(d)



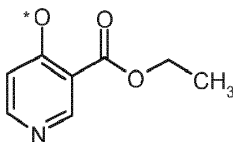
en la que el * es el punto de unión,

(e)



en la que el * es el punto de unión,

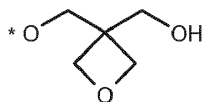
(f)



en la que el * es el punto de unión.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R⁴ es -O-(CH₂)₂-S(O)₂-CH₃, -O-(CH₂)₂-S-CH₃, -O-(CH₂)₂-S(O)₂-CH₃, OH, -O-CH₃, -N-morfolino, -O-(CH₂)₂-OH, -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -O-(CH₂)-N-pirrolidino, -O-(3-etoxicarbonil-piridil-4-ilo) o



5

en la que el * es el punto de unión.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R⁵ es hidrógeno.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

10 R⁶ es hidrógeno, ciano o C(O)NR¹⁶R¹⁷.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R⁶ es hidrógeno, ciano o C(O)NR¹⁶R¹⁷, C(O)OR¹⁵, especialmente hidrógeno, ciano, C(O)NH₂, C(O)OCH₃, C(O)OCH₂CH₃.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

15 R⁶ es hidrógeno, ciano, C(O)NH₂, C(O)OCH₂CH₃.

Un aspecto adicional más de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R⁶ está en la posición 3 de la piridina.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R⁹ es hidrógeno, NH₂, -NH-C(O)-CH₃, -NH-C(O)-CH₂-O-CH₃, -NH-(piridil-4-ilo).

20 Un aspecto adicional más de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R¹¹/R¹² son, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de pirrolidino.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R¹³/R¹⁴ son, independientemente entre sí, hidrógeno, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 6 miembros en el que un átomo de oxígeno adicional reemplaza uno de los átomos de carbono del anillo.

25

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R¹⁵ es metilo, etilo, especialmente etilo.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R¹⁶/R¹⁷ son, independientemente entre sí, hidrógeno.

30 Un aspecto adicional más de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

n es 1.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

m es 1.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

35 p es 1.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

p es 2.

Definiciones

Los constituyentes que están opcionalmente sustituidos, como se ha indicado en el presente documento, pueden ser sustituidos, a menos que se indique lo contrario, una o más veces, independientemente entre sí en cualquier posición posible. Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

A menos que se defina lo contrario en las reivindicaciones, los constituyentes que se definen a continuación pueden estar opcionalmente sustituidos, una o más veces, de manera similar o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -NR¹¹R¹², ciano, (=O), -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -C(O)OR²⁰. Un constituyente de alquilo que está sustituido más veces con halógeno también incluye una fracción alquilo completamente halogenada tal como, por ejemplo, CF₃.

En caso de que un constituyente esté compuesto de más de una parte, por ejemplo, -O-(alquil C₁₋₆)-(cicloalquilo C₃₋₇), la posición de un posible sustituyente puede estar en cualquiera de estas partes en cualquier posición adecuada. Un guión al comienzo del constituyente marca el punto de unión con el resto de la molécula. En caso de un anillo sustituido, el sustituyente podría estar en cualquier posición adecuada del anillo, también en un átomo de nitrógeno del anillo si es adecuado.

La expresión "que comprende", cuando se usa en la memoria descriptiva, incluye "que consiste en."

Si se hace referencia a "como se ha mencionado anteriormente" o "mencionado anteriormente" dentro de la descripción, se refiere a cualquiera de las divulgaciones realizadas en la memoria descriptiva en cualquiera de las páginas anteriores. "Adecuado", en el sentido de la invención, significa químicamente posible para su realización mediante los procedimientos que pertenecen a los conocimientos de un experto en la materia.

"Alquilo C₁₋₆" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, pentilo, hexilo, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono (alquilo C₁₋₄), más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono (alquilo C₁₋₃). Otros constituyentes alquilo mencionados en el presente documento que tienen otro número de átomos de carbono se definirán como se ha mencionado anteriormente, teniendo en cuenta la diferente longitud de su cadena. Las partes de los constituyentes que contienen una cadena de alquilo como una fracción puente entre otras dos partes del constituyente, que se suele denominar fracción "alquileo", se definen de acuerdo con la definición de alquilo anterior, incluyendo la longitud preferida de la cadena, por ejemplo, metileno, etileno, *n*-propileno, *iso*-propileno, *n*-butileno, *iso*-butileno, *terc*-butileno.

"Alquenilo C₂₋₆" es un radical alquenilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ello son los radicales but-2-enilo, but-3-enilo (homoalilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (alilo) y etenilo (vinilo).

"Halógeno", en el sentido de la presente invención, es yodo, bromo, cloro o flúor, preferentemente, "halógeno", en el sentido de la presente invención, es cloro o flúor, y, si se requiere un átomo de halógeno como grupo saliente en la síntesis, se prefieren el yodo o el bromo.

"Haloalquilo C₁₋₆" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el que al menos un hidrógeno está sustituido con un átomo de halógeno. Los ejemplos son clorometilo o 2-bromoetilo. Para un grupo alquilo C₁₋₄ fluorado parcial o totalmente, se consideran los siguientes grupos fluorados parcial o totalmente, por ejemplo: fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo y penta-fluoroetilo, prefiriéndose difluorometilo, trifluorometilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Se considera que todos los posibles grupos alquilo C₁₋₆ parcial o totalmente fluorados están englobados por el término haloalquilo C₁₋₆.

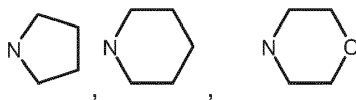
"Hidroxi alquilo C₂₋₆" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo hidroxilo. Los ejemplos son hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxio-2-metil-propilo, 2-hidroxio-2-metil-propilo, 1-hidroxio-2-metil-propilo.

"Alcoxi C₁₋₆" representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales hexoxi, pentoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, propoxi, isopropoxi, etoxi y metoxi, prefiriéndose metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi. El radical alquilo puede estar sustituido una o más veces con hidroxilo, halógeno.

"Haloalcoxi C₁₋₆" representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el que al menos un hidrógeno está sustituido con un átomo de halógeno. Los ejemplos son -O-CFH₂, -O-CF₂H, -O-CF₃, -O-CH₂-CFH₂, -O-CH₂-CF₂H -O-CH₂-CF₃. Se prefieren -O-CF₂H, -O-CF₃, -O-CH₂-CF₃.

"Cicloalquilo C₃₋₇" se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, preferentemente ciclopropilo.

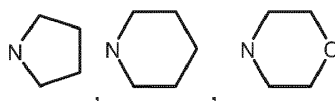
El grupo NR¹¹R¹² y el grupo NR¹⁶R¹⁷ incluyen, por ejemplo, NH₂, N(H)CH₃, N(CH₃)₂, N(H)CH₂CH₃, N(CH₃)CH₂CH₃,



5 y



El grupo NR¹³R¹⁴ incluye, por ejemplo,



y



10

El grupo C(O)NR¹⁸R¹⁹ incluye, por ejemplo, C(O)NH₂, C(O)N(H)CH₃, C(O)N(CH₃)₂, C(O)N(H)CH₂CH₃, C(O)N(CH₃)CH₂CH₃ o C(O)N(CH₂CH₃)₂.

15

Las sales de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen todas las sales inorgánicas y orgánicas de adición de ácido, y sales con bases, en especial, todas las sales inorgánicas y orgánicas de adición de ácido, y sales con bases farmacéuticamente aceptables, en particular, todas las sales inorgánicas y orgánicas de adición de ácido, y sales con bases farmacéuticamente aceptables que se usan habitualmente en farmacia.

20

Un aspecto de la invención son sales de los compuestos de acuerdo con la invención que incluyen todas las sales inorgánicas y orgánicas de adición de ácido, en especial, todas las sales inorgánicas y orgánicas de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en particular, todas las sales inorgánicas y orgánicas de adición de ácido farmacéuticamente aceptables que se usan habitualmente en farmacia. Otro aspecto de la invención son las sales con ácidos di- y tricarboxílicos.

25

Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen, pero sin limitación, clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, nitratos, sulfatos, sales de ácido sulfámico, formiatos, acetatos, propionatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoatos, butiratos, salicilatos, subsalicilatos, lactatos, maleatos, lauratos, malatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, malonatos, piruvatos, acetoacetatos, tartratos, estearatos, bencensulfonatos, toluenosulfonatos, metanosulfonatos, trifluorometansulfonatos, 3-hidroxi-2-naftoatos, bencenosulfonatos, naftalinodisulfonatos y trifluoroacetatos.

30

Los ejemplos de sales con bases incluyen, pero sin limitación, sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, meglumina, de amonio, sales opcionalmente derivadas desde NH₃ o aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de C tales como, por ejemplo, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperindina y sales de guanidinio.

Las sales incluyen sales insolubles en agua y, en particular, sales solubles en agua.

35

De acuerdo con el experto en la materia, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, así como sus sales pueden contener, por ejemplo, cuando se aíslan en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Por lo tanto, se incluyen dentro del ámbito de la invención todos los solvatos y, en particular, todos los hidratos de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, así como todos los solvatos y, en particular, todos los hidratos de las sales de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

40

El término "combinación" en la presente invención se usa como se conoce por los expertos en la materia, y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o kit de partes.

Una "combinación fija", en la presente invención, se usa como se conoce por los expertos en la materia, y se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes juntos en una dosificación unitaria o en una sola entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en mezcla para la administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en una unidad sin estar en mezcla.

Una combinación no fija o "kit de partes", en la presente invención, se usa como se conoce por los expertos en la materia, y se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o kit de partes es una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes por separado. Los componentes de la combinación no fija o kit de partes pueden administrarse por separado, o de forma secuencial, simultánea, concurrente o cronológicamente escalonada.

Cualquier dicha combinación de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención con un agente antineoplásico como se define a continuación es una realización de la invención.

La expresión "agentes antineoplásicos (quimioterapéuticos)", incluye, pero sin limitación, 1311-chTNT, abarélx, abiraterona, aclarrubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabin, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, belotecan, ben-damustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolínato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucil, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodónico, clofarabina, crisantaspase, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarélix, Denileucina diftotox, deno-Sumab, deslorelin, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitiostanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatino, eribulina, eriotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirélx, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, diclorhidrato de histamina, histreline, hidroxycarbamida, semillas de I-125, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, impropol, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, le-nogrostim, lentinan, letrozol, leuporelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mito-tane, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvequina, oxaliplatino, terapia con gen p53, paclitaxel, palifermina, semillas de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi-PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomina, perfosfamida, picibanil, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglucan, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfímero de sodio, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxane, refametinib, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsin, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol de sodio, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecan, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporeotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, zinostatina estimamer, ácido zoledrónico, zorubicina.

Los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales pueden existir en forma de tautómeros que se incluyen en las realizaciones de la invención.

Los compuestos de la invención pueden, dependiendo de su estructura, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Estas formas incluyen isómeros configuracionales o isómeros opcionalmente conformacionales (enantiómeros y/o diastereoisómeros, incluyendo los de los atropisómeros). La presente invención incluye, por tanto, enantiómeros, diastereoisómeros, así como mezclas de los mismos. De estas mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, se pueden aislar las formas estereoisoméricas puras con los procedimientos conocidos en la técnica, preferentemente los procedimientos de cromatografía, en especial, la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando fase aquiral o quiral. La invención incluye además todas las mezclas de los estereoisómeros mencionados anteriormente independientes de la proporción, incluyendo los racematos.

Algunos de los compuestos y de las sales de acuerdo con la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas (polimorfos) que pertenecen al ámbito de la invención.

Además, los derivados de los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos que se convierten en un

compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en un sistema biológico (bioprecursores o profármacos) están englobados por la invención. Dicho sistema biológico es, por ejemplo, un organismo mamífero, en particular, un sujeto humano. El bioprecursor, por ejemplo, se convierte en el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo mediante procesos metabólicos.

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como aquella en la que al menos un átomo está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra normal o predominantemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radiactivos tales como ^3H o ^{14}C son útiles en los estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos de tritio y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención se pueden preparar, en general, mediante procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia, tales como mediante los procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas en los ejemplos que se presentan de aquí en adelante en el presente documento usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

Ahora, se ha encontrado, y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

En particular, se ha encontrado que, sorprendentemente, dichos compuestos de la presente invención inhiben eficazmente la Bub1 quinasa y, por lo tanto, se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular, en las que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celulares incontrolados, las respuestas inmunes celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediados por Bub1 quinasa, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores de cerebro y metástasis cerebrales, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renal, de la vejiga y de la próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

Los compuestos intermedios usados para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 según lo descrito más adelante, así como su uso para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5, son un aspecto adicional de la presente invención. Los compuestos intermedios preferidos son los ejemplos intermedios que se desvelan más adelante.

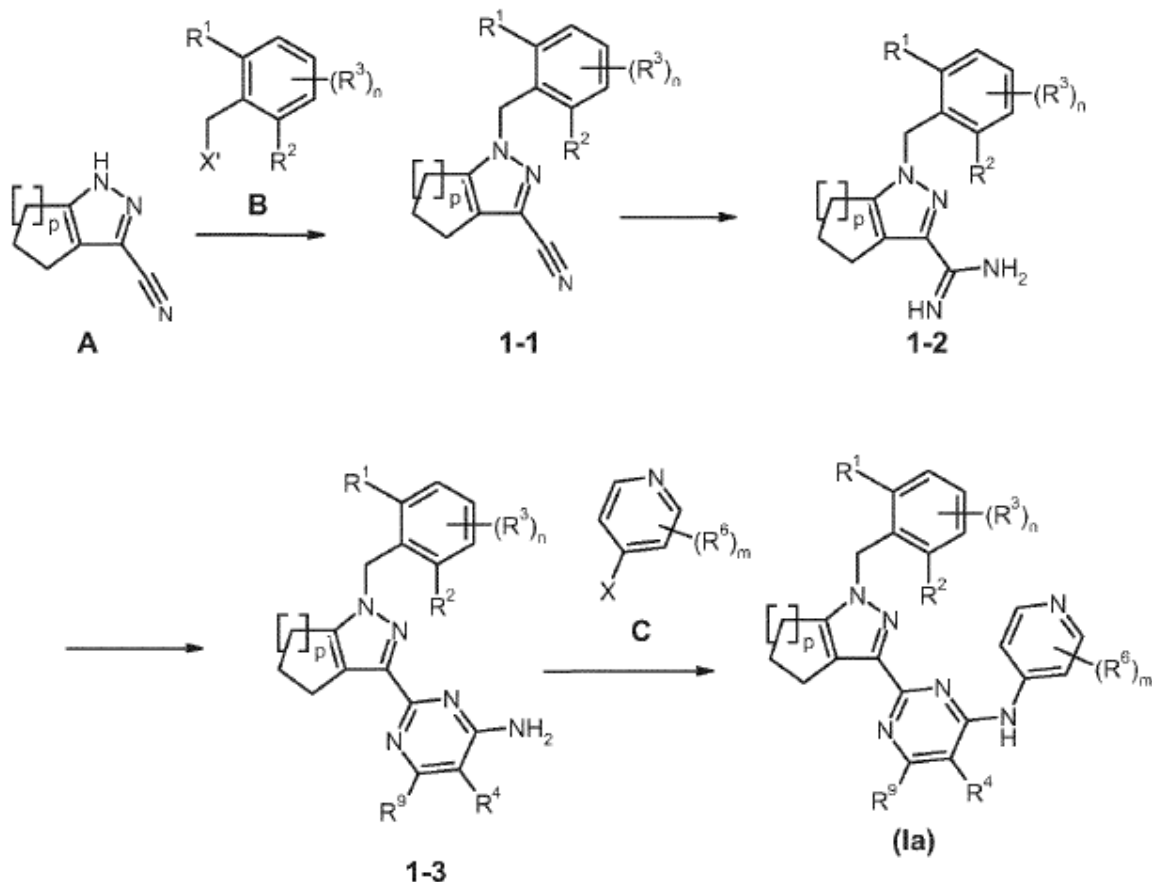
Procedimientos generales

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de 1 a 9.

Los esquemas y los procedimientos descritos a continuación ilustran vías sintéticas para los compuestos de fórmula general (I) de la invención, y no pretenden ser limitantes. Es evidente para el experto en la materia que el orden de las transformaciones ilustrado en los esquemas se puede modificar de diversas maneras. El orden de las transformaciones ilustradas en los esquemas, por tanto, no pretende ser limitante. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 o R^9 se puede realizar antes y/o después de las transformaciones ilustradas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, la escisión de los grupos protectores, la reducción u oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la materia. Estas transformaciones incluyen las que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, y su introducción y escisión son muy conocidos para el experto en la materia (véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, Wiley 1999). Los ejemplos específicos se describen en los párrafos siguientes.

En el Esquema 1, se describe una vía para la preparación de compuestos de fórmula general (Ia).

Esquema 1



Esquema 1: vía para la preparación de compuestos de fórmula general (Ia), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^9 , m , n y p tienen el significado dado para la fórmula general (I), *anteriormente*. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^9 se puede realizar antes y/o después de las transformaciones ilustradas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, la escisión de los grupos protectores, la reducción u oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la materia. Estas transformaciones incluyen las que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, y su introducción y escisión son muy conocidos para el experto en la materia (véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, Wiley 1999). Los ejemplos específicos se describen en los párrafos siguientes.

Los compuestos A, B y C se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, como entenderá el experto en la materia. Los ejemplos específicos se describen en los párrafos siguientes. X representa F, Cl, Br, I, ácido borónico o un éster de ácido borónico, tal como, por ejemplo, 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano (pinacoléster de ácido borónico). X' representa F, Cl, Br, I o un sulfonato.

Los materiales de partida de fórmula general (A) puede hacerse reaccionar con un haluro de bencilo o sulfonato de bencilo adecuadamente sustituido de fórmula general (B), tal como, por ejemplo, un bromuro de bencilo, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio en un intervalo de temperatura de 0 °C hasta el punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, para proporcionar compuestos de fórmula general (1-1).

Los compuestos intermedios de fórmula general (1-1) se pueden convertir en compuestos intermedios de fórmula general (1-2) mediante la reacción con un alcoholato adecuado tal como, por ejemplo, metanolato de sodio, en un sistema disolvente adecuado tal como, por ejemplo, el alcohol correspondiente, por ejemplo, metanol, a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, y el posterior tratamiento con una fuente adecuada de amonio, tales como, por ejemplo, cloruro de amonio en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido acético en un intervalo de temperatura de la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del respectivo disolvente,

preferentemente la reacción se lleva a cabo a 50 °C.

Los compuestos intermedios de fórmula general (1-2) se pueden convertir en compuestos intermedios de fórmula general (1-3) mediante la reacción con un propiononitrilo adecuadamente sustituido, tal como, por ejemplo, 3,3-bis(dimetilamino)-2-metoxipropanonitrilo, metoximalononitrilo o morfolin-4-ilmalononitrilo, en presencia de o sin una base adecuada, tal como, por ejemplo, piperidina, en un sistema disolvente adecuado o puro, tal como, por ejemplo, 3-metilbutan-1-ol o *N,N*-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura de la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente, la reacción se lleva a cabo a 100 °C. Los compuestos intermedios de fórmula general (1-3) se pueden hacer reaccionar con una 4-halopiridina adecuada de fórmula general (C), tal como, por ejemplo, 4-bromopiridina, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, 2-metilpropan-2-olato de sodio o carbonato de cesio, y un catalizador de paladio adecuado tal como, por ejemplo, (1*E*,4*E*)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio o diacetato de paladio, en presencia de un ligando adecuado tal como, por ejemplo, 1'-binaftalen-2,2'-diilbis(difenilfosfano) o 4,5-bis(difenilfosfin)-9,10-dimetilxanteno, en un sistema disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o dioxano, en un intervalo de temperatura de la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente, la reacción se lleva a cabo a 100 °C para proporcionar los compuestos de fórmula general (Ia). Como alternativa, se pueden usar los siguientes catalizadores de paladio:

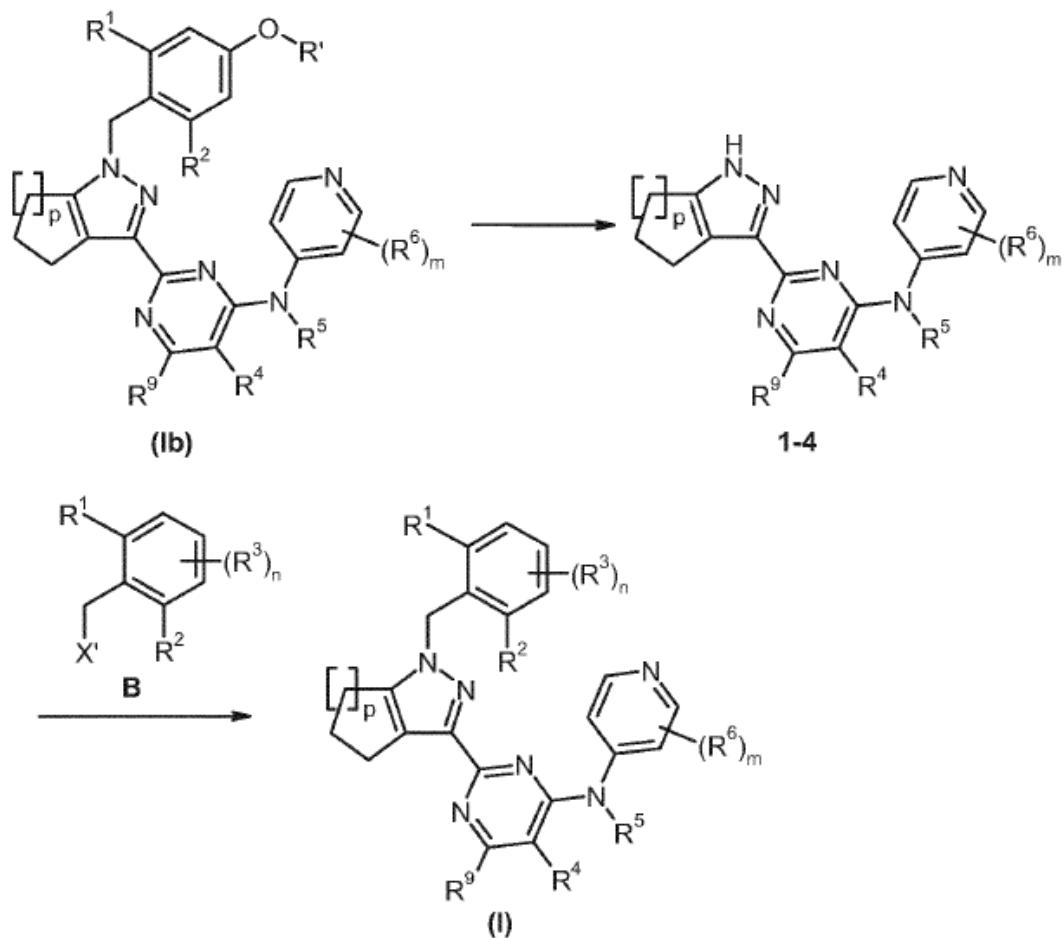
dímero de cloruro de alilpaladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o los siguientes ligandos:

racémico-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo, rac-BINAP, 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno, bis(2-difenilfosfinfenil)éter, tetrafluoroborato de di-*terc*-butilmetilfosfonio, 2-(di-*terc*-butilfosfin)bifenilo, tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio, tri-2-furilfosfina, tris(2,4-di-*terc*-butilfenil)fosfito, tri-*o*-tolilfosfina. En el caso de una funcionalidad amino en R⁹, los productos disustituídos se pueden aislar como producto secundario.

Como alternativa, los compuestos intermedios de fórmula general (1-3) se pueden hacer reaccionar con un ácido borónico adecuado o pinacoléster de ácido borónico de fórmula general (C) tal como, por ejemplo, ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina, un agente de activación adecuado tal como por ejemplo *N,N*-dimetilpiridin-4-amina y una sal de cobre adecuada tal como, por ejemplo, acetato de cobre (II), en un sistema disolvente adecuado tal como, por ejemplo, triclorometano, en un intervalo de temperatura de la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente para proporcionar compuestos de fórmula general (Ia).

Como alternativa, los compuestos intermedios de fórmula general (1-3) se pueden hacer reaccionar con una 4-halopiridina adecuada de fórmula general (C) tal como, por ejemplo, 4-fluoropiridina, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, en un sistema disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura de la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente la reacción se lleva a cabo a 90 °C para proporcionar los compuestos de fórmula general (Ia).

Esquema 2



Esquema 2: vía alternativa para la preparación de compuestos de fórmula general (I), en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, m, n y p tienen el significado indicado para la fórmula general (I), *anteriormente*. R¹ es, por ejemplo, alquilo o bencilo, preferentemente, metilo o etilo. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁹ se puede realizar antes y/o después de las transformaciones ilustradas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, la escisión de los grupos protectores, la reducción u oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la materia. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, y su introducción y escisión son muy conocidos para el experto en la materia (véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, Wiley 1999). Los ejemplos específicos se describen en los párrafos siguientes.

Los compuestos de fórmula general B bien se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, como entenderá el experto en la materia a los que se hace referencia en el Esquema 1 anterior. X' representa F, Cl, Br, I o un sulfonato.

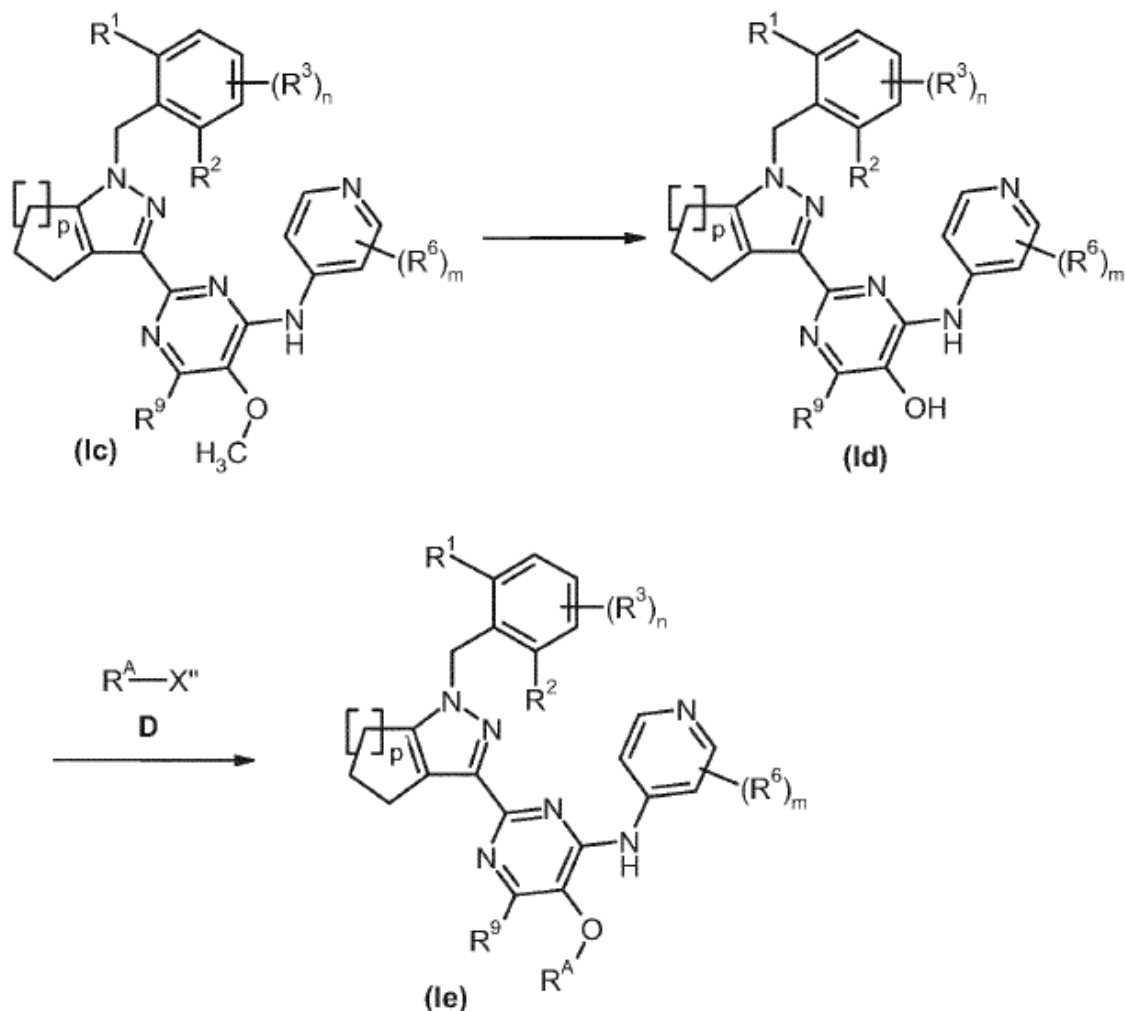
Los compuestos de fórmula general (Ib) se convierten en compuestos intermedios de fórmula general (1-4) mediante el tratamiento con un sistema de ácido adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, en un intervalo de temperatura de la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

Los compuestos intermedios de fórmula general (1-4) se pueden hacer reaccionar con un haluro de bencilo o sulfonato de bencilo adecuadamente sustituido de fórmula general (B), tal como, por ejemplo, un bromuro de bencilo, en un sistema disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro de sodio en un intervalo de temperatura de la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, para proporcionar los compuestos de fórmula general (I).

Los compuestos de fórmula general (Id) y (Ie) se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula general (Ic),

que es un compuesto de fórmula (Ia) en la que R^4 = metoxi, de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 3.

Esquema 3



- 5 *Esquema 3:* Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (Ie) a través de la desmetilación de compuestos de fórmula general (Ic) para proporcionar los compuestos de fórmula general (Id) y la posterior esterificación para proporcionar compuestos de fórmula general (Ie), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^9 , m , n y p tienen el significado indicado en la fórmula general (I), *anteriormente*. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R , R^2 , R^3 , R^6 y R^9 se puede realizar antes y/o después de las transformaciones ilustradas. Estas
- 10 modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, la escisión de los grupos protectores, la reducción u oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la materia. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, y su introducción y escisión son muy conocidos para el experto en la materia (véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts en
- 15 "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, Wiley 1999). Los ejemplos específicos se describen en los párrafos siguientes. Los compuestos de fórmula general (D) se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, como entenderá el experto en la materia. Los ejemplos específicos se describen en los párrafos siguientes. X'' representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, un Cl, Br o I, o X'' significa un sulfonato de arilo tal como, por ejemplo, *p*-tolueno-sulfonato, o un sulfonato de alquilo tal como, por ejemplo, sulfonato de metano o sulfonato de trifluorometano (grupo triflato). R^A representa alquilo, una o dos veces sustituido opcionalmente con OH o $NR^{11}R^{12}$, en el que $R^{11}R^{12}$ se definen como se describe en las reivindicaciones.
- 20

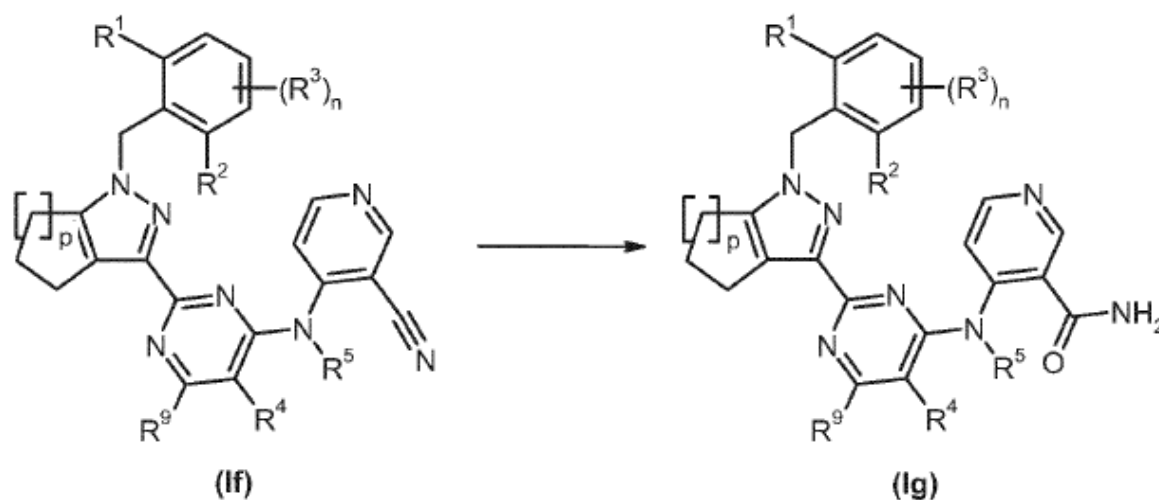
- Los compuestos de fórmula general (Ic) se convierten en compuestos de fórmula general (Ie) mediante el tratamiento con un agente de desmetilación adecuado tal como, por ejemplo, bencenotiol, en un disolvente adecuado tal como,
- 25 por ejemplo, 1-metilpirrolidin-2-ona, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, en un intervalo de temperatura de la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del respectivo

disolvente, preferentemente, la reacción se lleva a cabo a 150 °C.

Los compuestos de fórmula general (Id) se hacen reaccionar después con un compuesto de fórmula general (D) como se ha mencionado anteriormente, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de potasio en un intervalo de temperatura de la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, para proporcionar compuestos de fórmula general (Ie). Como producto secundario, se puede aislar el producto *N*-alquilado (posición R⁵ de fórmula general (I)).

Los compuestos de fórmula general (If) se pueden convertir en compuestos de fórmula general (Ig) de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 4.

Esquema 4

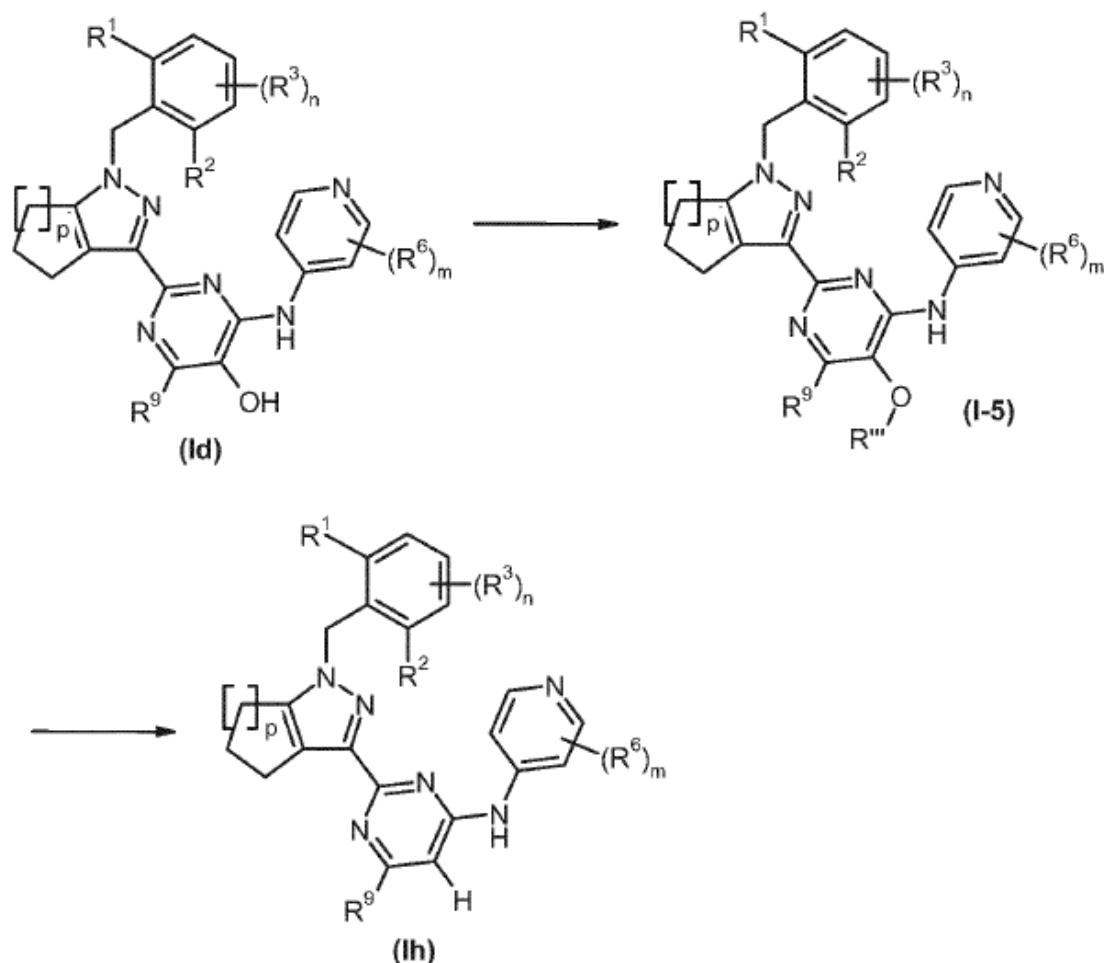


Esquema 4: Preparación de compuestos de fórmula general (Ig) a través de compuestos de fórmula general (If) en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁹, n y p tienen el significado indicado para la fórmula general (I), *anteriormente*. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁹ se puede realizar antes y/o después de las transformaciones ilustradas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, la escisión de los grupos protectores, la reducción u oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la materia. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, y su introducción y escisión son muy conocidos para el experto en la materia (véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a edición, Wiley 1999). Los ejemplos específicos se describen en los párrafos siguientes.

Los compuestos intermedios de fórmula general (If) se hidrolizan parcialmente en condiciones ácidas tales como, por ejemplo, ácido sulfúrico concentrado a una temperatura de entre 0 °C y el punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, para formar el compuesto intermedio deseado de fórmula general (Ig).

Los compuestos de fórmula general (Id) se pueden convertir en compuestos de fórmula general (Ih) de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 5. Durante la etapa 2 de esta secuencia, los residuos podrían someterse a una modificación, por ejemplo, reducción.

Esquema 5



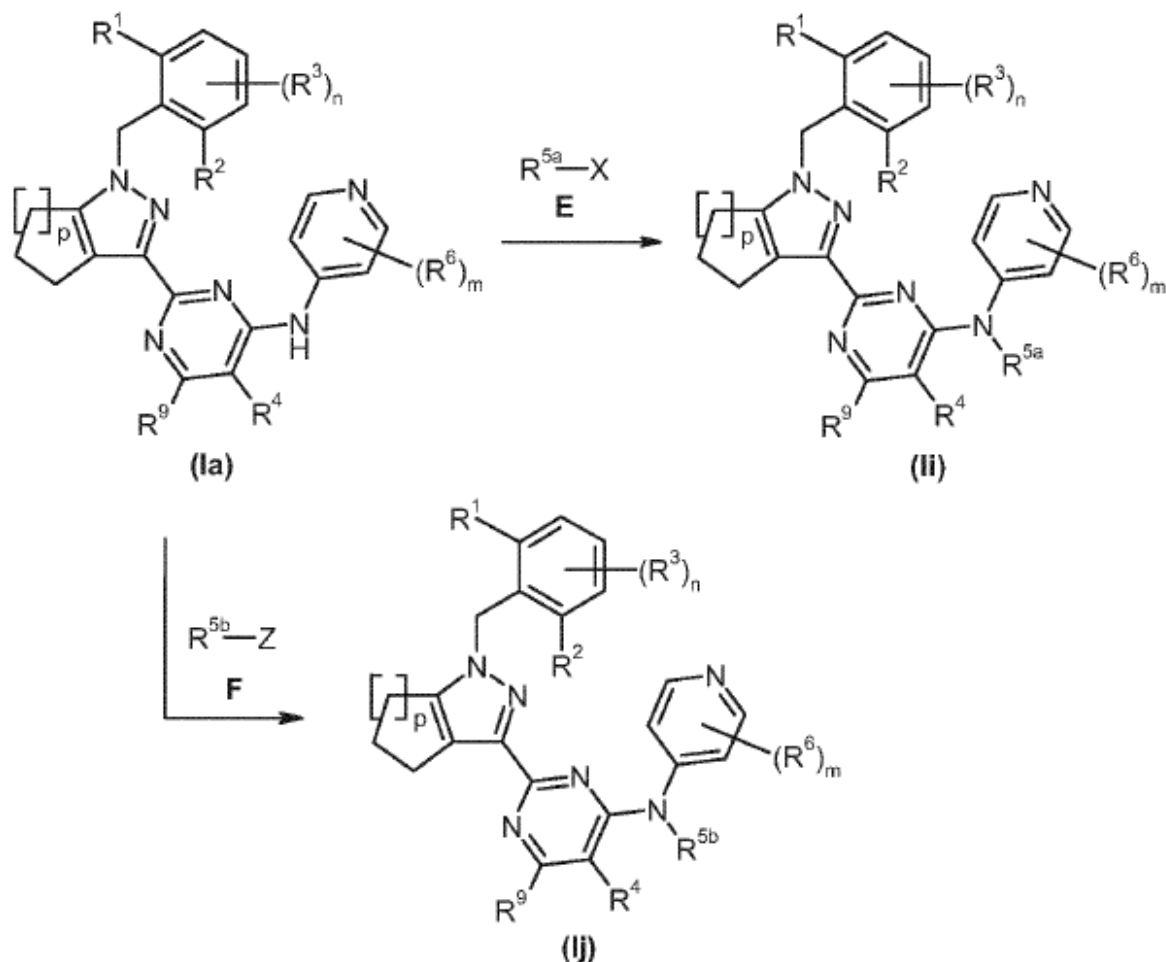
Esquema 5: Procedimiento para la transformación de los compuestos de fórmula general (Id) en compuestos de fórmula general (Ih), a través de un compuesto intermedio de fórmula general (I-5), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^9 , m , n y p tienen el significado indicado para la fórmula general (I), *anteriormente*. Además, interconversión de cualquiera de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^6 y R^9 se puede realizar antes y/o después de las transformaciones ilustradas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, la escisión de los grupos protectores, la reducción u oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la materia. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, y su introducción y escisión son muy conocidos para el experto en la materia (véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, Wiley 1999). O-R'' representa un grupo saliente adecuado, por ejemplo, un grupo triflato o un grupo nonaflato.

Los compuestos de fórmula general (Id) se pueden convertir en compuestos intermedios de fórmula general (I-5) mediante la reacción con un derivado del ácido sulfónico adecuado tal como, por ejemplo, anhídrido trifluorometanosulfónico o fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, piridina, en un intervalo de temperatura de la temperatura ambiente al punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

Los compuestos intermedios de fórmula general (I-5) se pueden hacer reaccionar con una fuente de hidruro adecuada tal como, por ejemplo, trietilsilano, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio (II) junto con un ligando adecuado tal como, por ejemplo, propan-1,3-diilbis(difenilfosfano) en un intervalo de temperatura de la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente, la reacción se lleva a cabo a 60 °C, para proporcionar compuestos de fórmula general (Ih).

Los compuestos de fórmula general (Ia) se pueden convertir en compuestos de fórmula general (Ii e Ij) de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 6.

Esquema 6



Esquema 6: Procedimiento para la transformación de los compuestos de fórmula general (Ia) en compuestos de fórmula general (Ii) e (Ij), en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^9 , m , n y p tienen el significado indicado para la fórmula general (I), *anteriormente*. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^9 se puede realizar antes y/o después de las transformaciones ilustradas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, la escisión de los grupos protectores, la reducción u oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la materia. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, y su introducción y escisión son muy conocidos para el experto en la materia (véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, Wiley 1999). Los ejemplos específicos se describen en los párrafos siguientes.

Los compuestos de fórmula general (E) bien se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, como entenderá el experto en la materia. R^{5a} representa alquilo C_{1-6} (una o más veces opcionalmente sustituido independientemente con alcoxi C_{1-3} , hidroxilo, $NR^{11}R^{12}$), y X es como se ha definido en el Esquema 1, *anteriormente*, o, por ejemplo, 2-óxido de 1,3,2-dioxatolano.

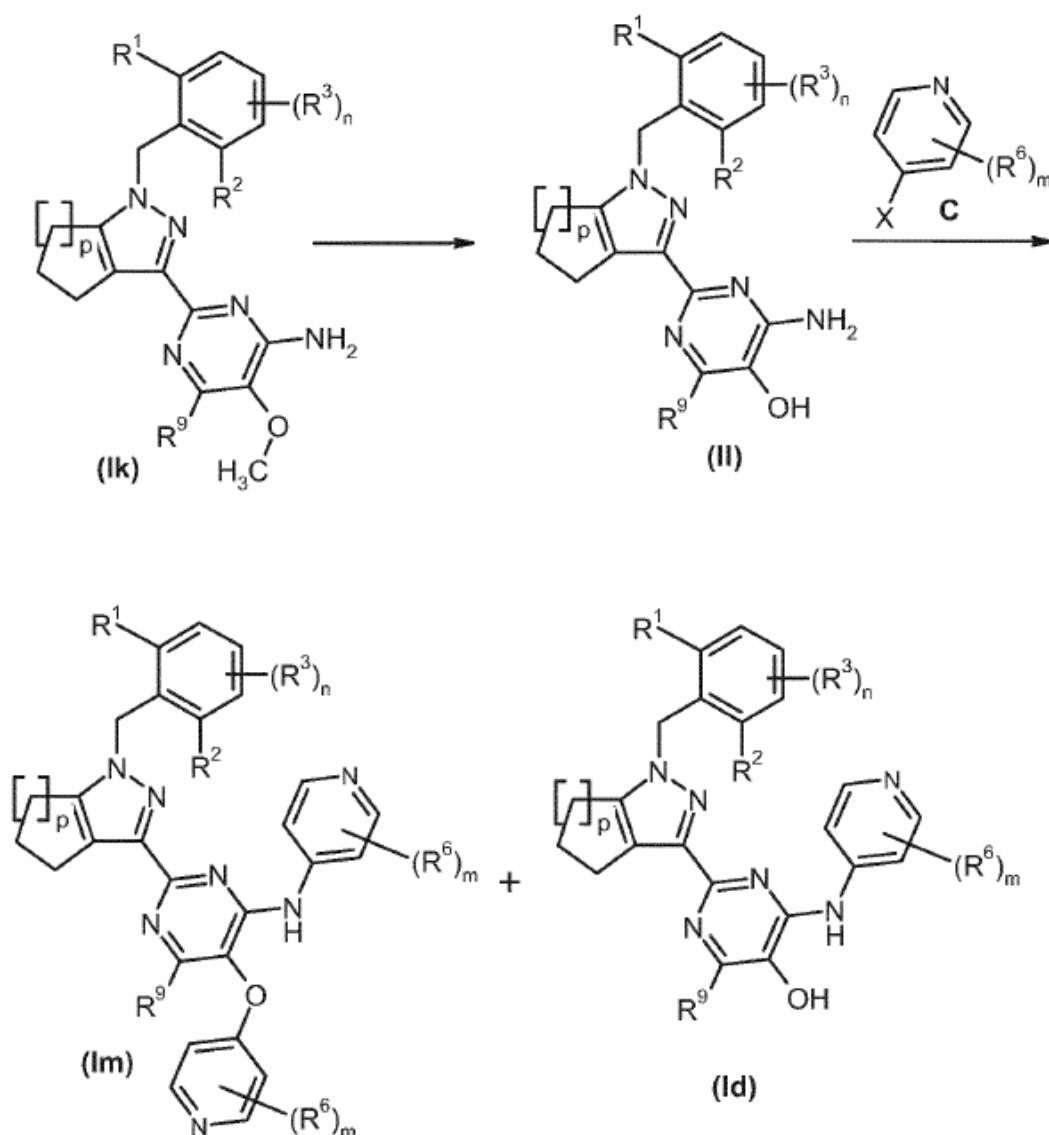
Los compuestos de fórmula general (F) bien se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público como entenderá el experto en la materia. Los ejemplos específicos se describen en los párrafos siguientes. R^{5b} representa una fracción acilo tal como $-C(O)-(alquilo\ C_{1-6})$, $-C(O)-(alquilen\ C_{1-6})-O-(alquilo\ C_{1-6})$ y Z representa un halógeno, hidroxilo o $-O-R^{5b}$.

Los compuestos de fórmula general (Ia) se pueden convertir en compuestos de fórmula general (Ii) mediante la reacción con un haloalquilo adecuado o 2-óxido de dioxatolano de fórmula general (E) tal como, por ejemplo, 2-óxido de 1,3,2-dioxatolano, en un sistema disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, en un intervalo de temperatura de la temperatura ambiente al punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente, la reacción se lleva a cabo a 60 °C.

Los compuestos de fórmula general (Ia) se pueden convertir en compuestos de fórmula general (Ij) mediante la reacción con un derivado de ácido carbónico adecuado de fórmula general (F) tal como, por ejemplo, un halogenuro de ácido carboxílico, por ejemplo, cloruro de ácido carboxílico o un anhídrido de ácido carboxílico, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, *N,N*-dietiletanamina, en un intervalo de temperatura de la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula general (Id) y (Im) se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula general (Ik), que es un compuesto de fórmula (1-3), en la que R^4 = metoxi, de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 7.

Esquema 7



Esquema 7: Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (Id) y (Im) a través de la desmetilación de compuestos de fórmula general (Ik) para proporcionar compuestos de fórmula general (II) y la subsiguiente eterificación para proporcionar compuestos de fórmula general (Id) y (Im), en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^9 , m , n y p tienen el significado indicado en la fórmula general (I), *anteriormente*. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^6 y R^9 se puede realizar antes y/o después de las transformaciones ilustradas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, la escisión de los grupos protectores, la reducción u oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la materia. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, y su introducción y escisión son muy conocidos para el experto en la materia (véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, Wiley 1999). Los ejemplos específicos se describen

en los párrafos siguientes.

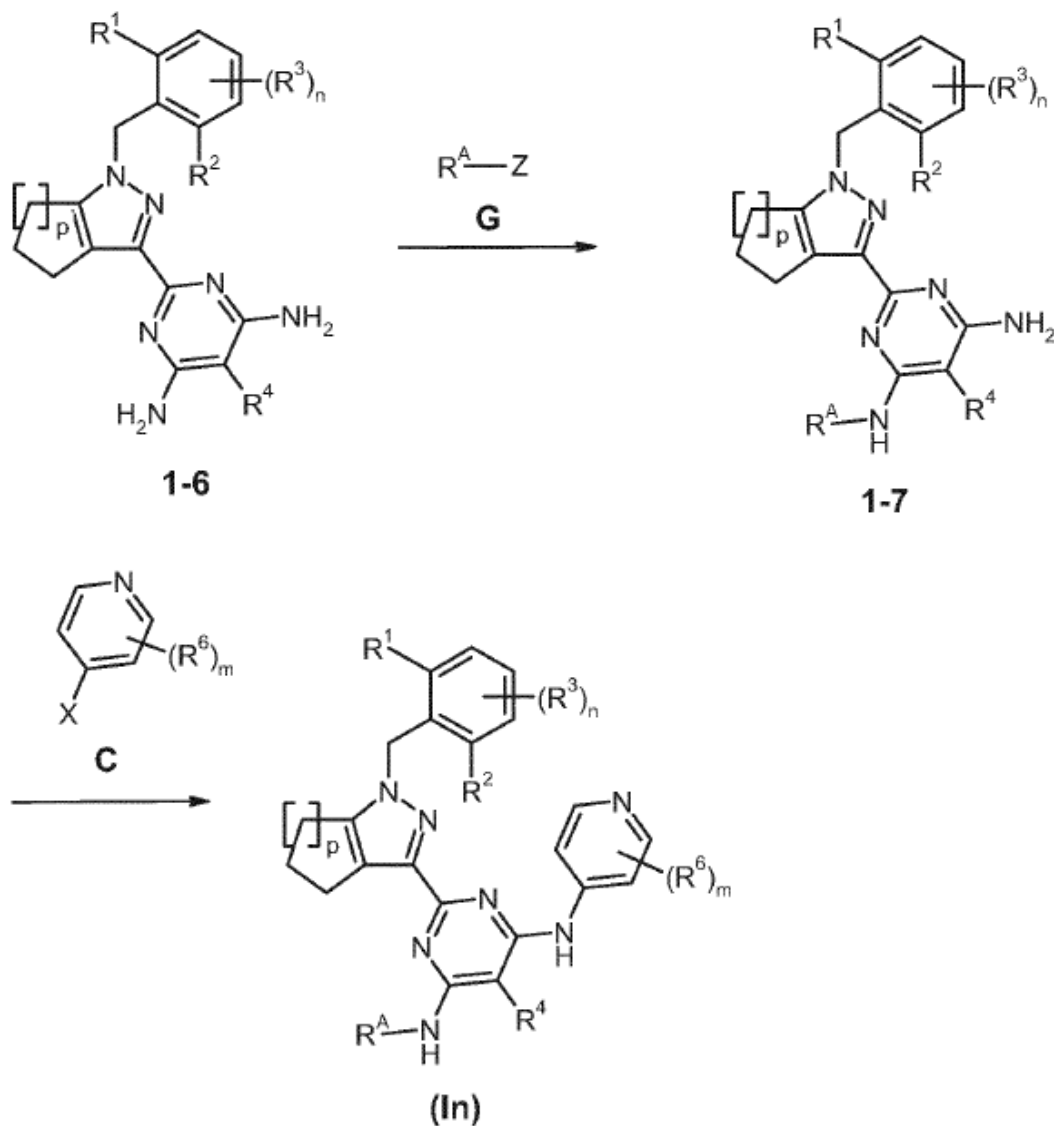
Los compuestos de fórmula general (C) son como se describen en el Esquema 1. Los ejemplos específicos se describen en los párrafos siguientes.

5 Los compuestos de fórmula general (Ik) se convierten en compuestos de fórmula general (II) mediante el tratamiento con un agente de desmetilación adecuado tal como, por ejemplo, bencenotiol, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1-metilpirrolidin-2-ona, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, en un intervalo de temperatura de la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente la reacción se lleva a cabo a 150 °C.

10 Los compuestos de fórmula general (II) se hacen reaccionar después con un compuesto de fórmula general (C) como se ha mencionado anteriormente, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de potasio en un intervalo de temperatura de la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente la reacción se lleva a cabo a 50 °C, para proporcionar compuestos de fórmula general (Id) y (Im).

15 Los compuestos de fórmula general (In) se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula general (1-6), que es un compuesto de fórmula (1-3) en la que R^9 = amino, de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 8.

Esquema 8



Esquema 8: Vía para la preparación de compuestos de fórmula general (In), en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, m, n y p tienen el significado dado para la fórmula general (I), *anteriormente*. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ se puede realizar antes y/o después de las transformaciones ilustradas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, la escisión de los grupos protectores, la reducción u oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la materia. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, y su introducción y escisión son muy conocidos para el experto en la materia (véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, Wiley 1999). Los ejemplos específicos se describen en los párrafos siguientes. Los compuestos de fórmula general (C) son como se describen en el Esquema 1. Los ejemplos específicos se describen en los párrafos siguientes.

Los compuestos de fórmula general (G) bien se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, como entenderá el experto en la materia. Z representa un halógeno, hidroxilo u -O-R^A, y R^A representa una fracción acilo tal como -C(O)-(alquilo C₁₋₆), -C(O)-(alquilen C₁₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆).

Los compuestos de fórmula general (1-6) se pueden convertir en compuestos de fórmula general (1-7) mediante la reacción con un derivado de ácido carbónico adecuado de fórmula general (G) tal como, por ejemplo, un halogenuro de ácido carboxílico, por ejemplo, cloruro de ácido carboxílico o un anhídrido de ácido carboxílico, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina, en un intervalo de temperatura de la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente la reacción se lleva a cabo a 50 °C o 100 °C.

Los compuestos intermedios de fórmula general (1-7) se pueden hacer reaccionar con una 4-halopiridina adecuada de fórmula general (C) tal como, por ejemplo, 4-bromopiridina, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, 2-metilpropan-2-olato de sodio o carbonato de cesio, y un catalizador de paladio adecuado tal como, por ejemplo, (1*E*,4*E*)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio o diacetato de paladio, en presencia de un ligando adecuado tal como, por ejemplo, 1'-binaftalen-2,2'-diilbis(difenilfosfano) o 4,5-bis(difenilfosfin)-9,0-dimetilxanteno, en un sistema disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o dioxano, en un intervalo de temperatura de la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente la reacción se lleva a cabo a 100 °C para proporcionar los compuestos de fórmula general (In). Como alternativa, se pueden usar los siguientes catalizadores de paladio:

dímero de cloruro de alilpaladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o los siguientes ligandos:

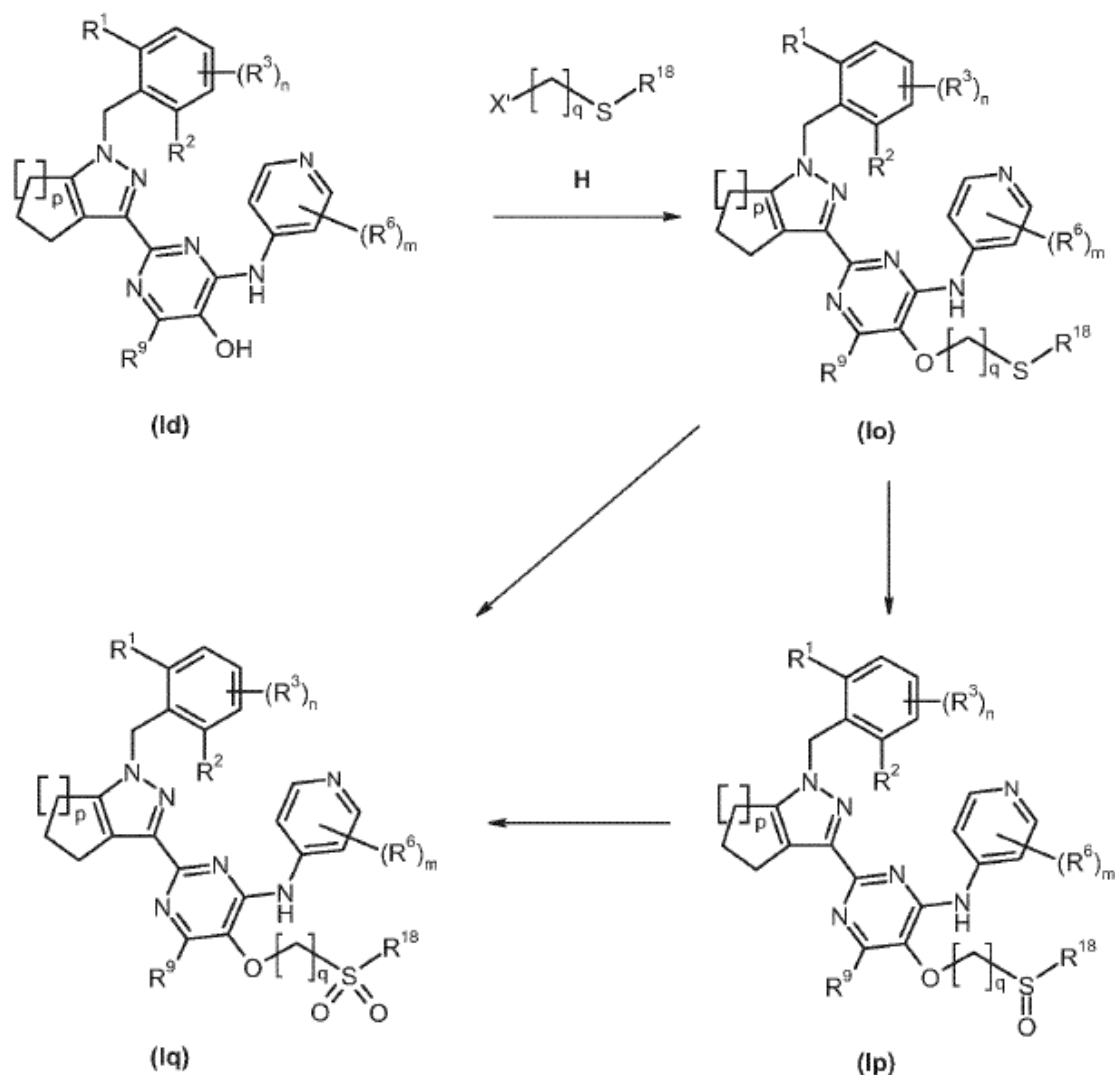
racémico-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo, rac-BINAP, 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno, bis(2-difenilfosfinfenil)éter, tetrafluoroborato de di-*tert*-butilmetilfosfonio, 2-(di-*tert*-butilfosfin)bifenilo, tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio, tri-2-furilfosfina, tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfito, tri-*o*-tolilfosfina. En el caso de una funcionalidad amino en R⁹, los productos disustituídos se pueden aislar como producto secundario.

Como alternativa, los compuestos intermedios de fórmula general (1-7) se pueden hacer reaccionar con un ácido borónico adecuado o pinacoléster de ácido borónico de fórmula general (C) tal como, por ejemplo, ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina, un agente de activación adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilpiridin-4-amina y una sal de cobre adecuada tal como, por ejemplo, acetato de cobre (II), en un sistema disolvente adecuado tal como, por ejemplo, triclorometano, en un intervalo de temperatura de la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente para proporcionar compuestos de fórmula general (In).

Como alternativa, los compuestos intermedios de fórmula general (1-7) se pueden hacer reaccionar con una 4-halopiridina adecuada de fórmula general (C) tal como, por ejemplo, 4-fluoropiridina, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, en un sistema disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura de la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente la reacción se lleva a cabo a 90 °C para proporcionar los compuestos de fórmula general (In).

Los compuestos de fórmulas generales (Io), (Ip) y (Iq) se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula general (Id) de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 9.

Esquema 9



Esquema 9: Vía para la preparación de compuestos de fórmulas generales (Io), (Ip) y (Iq), en las que R¹, R², R³, R⁶, R⁹, m, n y p tienen el significado indicado para la fórmula general (I), *anteriormente*, y R¹⁸ es alquilo C₁₋₆, y q es 1-6. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R¹, R², R³, R⁶ y R⁹ se puede realizar antes y/o después de las transformaciones ilustradas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, la escisión de los grupos protectores, la reducción u oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la materia. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, y su introducción y escisión son muy conocidos para el experto en la materia (véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, Wiley 1999). Los ejemplos específicos se describen en los párrafos siguientes.

Los compuestos de fórmula general (H) bien se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, como entenderá el experto en la materia. X' representa F, Cl, Br, I o un sulfonato.

Los compuestos intermedios de fórmula general (Id) se pueden hacer reaccionar con un alquilsulfuro sustituido adecuado de fórmula general (H) tal como, por ejemplo, sulfuro de 3-cloropropilmetilo, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, en un sistema disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura de la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente la reacción se lleva a cabo a 60 °C para proporcionar los compuestos de fórmula general (Io).

Los compuestos intermedios de fórmula general (Io) se pueden oxidar con un agente de oxidación adecuado tal

como, por ejemplo, ácido *meta*-cloroperbenzoico, en un sistema disolvente adecuado tal como, por ejemplo, cloroformo, en un intervalo de temperatura de 0 °C al punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente, la reacción se lleva a cabo a 0 °C para proporcionar los compuestos de fórmula general (Ip).

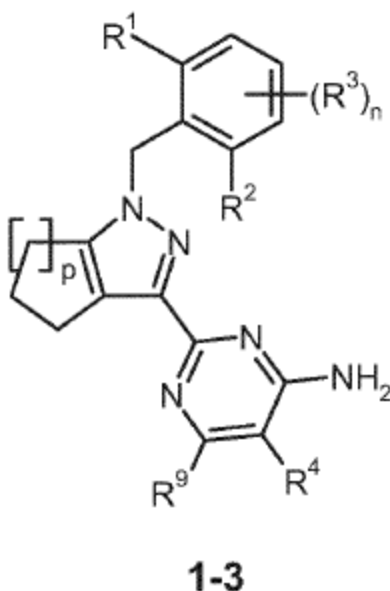
- 5 Los compuestos intermedios de fórmula general (Ip) se pueden oxidar con un agente de oxidación adecuado tal como, por ejemplo, ácido *meta*-cloroperbenzoico en un sistema disolvente adecuado tal como, por ejemplo, cloroformo, en un intervalo de temperatura de 0 °C al punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente, la reacción se lleva a cabo a 0 °C para proporcionar los compuestos de fórmula general (Iq).

- 10 Como alternativa, los compuestos de fórmula general (Iq) se pueden preparar directamente a partir de compuestos de fórmula general (Io) mediante la oxidación con ácido *meta*-cloroperbenzoico sin aislamiento de los sulfóxidos correspondientes (Ip).

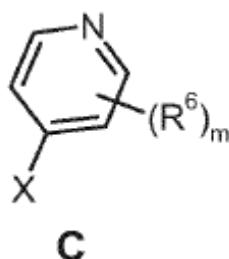
Un aspecto preferido de la invención es el procedimiento de preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 de acuerdo con los ejemplos.

Un aspecto especial de la presente invención son las siguientes etapas:

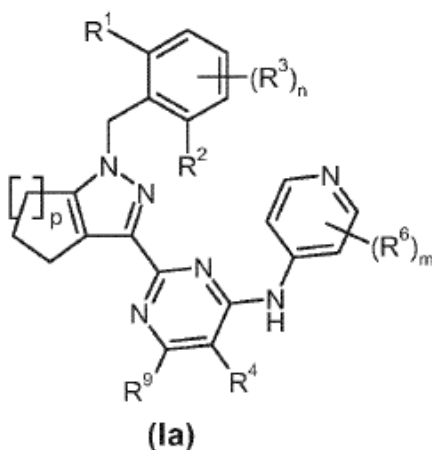
- 15 Procedimiento de fabricación de compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R⁵ es hidrógeno como se refleja en la fórmula (Ia), caracterizado porque un compuesto de fórmula (1-3)



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁹, y n y p tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (C)



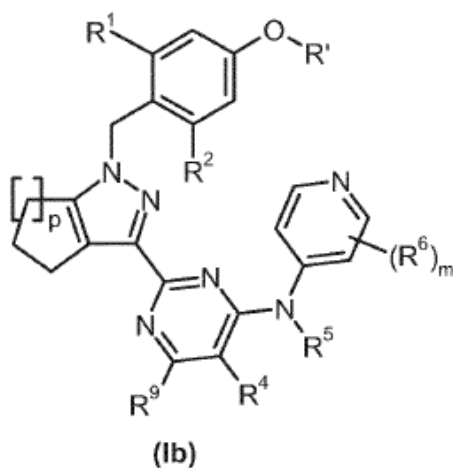
- 20 en la que R⁶ y m tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1, y X representa F, Cl, Br, I, ácido borónico o un éster de ácido borónico, en presencia de una base adecuada, y un catalizador de paladio adecuado, opcionalmente, en presencia de un ligando adecuado, formando un compuesto de fórmula (Ia):



que, opcionalmente, se desprotege posteriormente para formar un compuesto de fórmula general (I), en la que R⁵ es hidrógeno y R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁹, y n y m y p tienen el significado como se ha definido en la reivindicación 1.

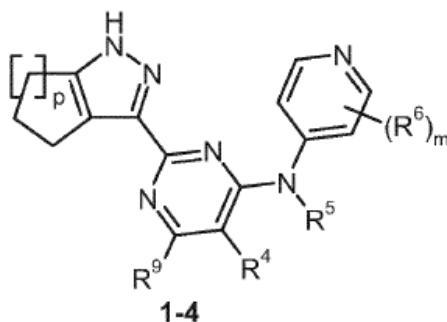
Otro aspecto especial de la presente invención son las siguientes etapas:

- 5 Procedimiento de fabricación de compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula (Ib):

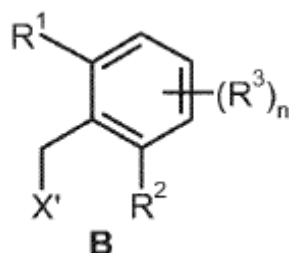


en la que R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, y m y p tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1 y R' es alquilo C₁₋₆ o bencilo,

- 10 se trata con un sistema de ácido adecuado para escindir el grupo fenólico para obtener un compuesto de fórmula 1-4



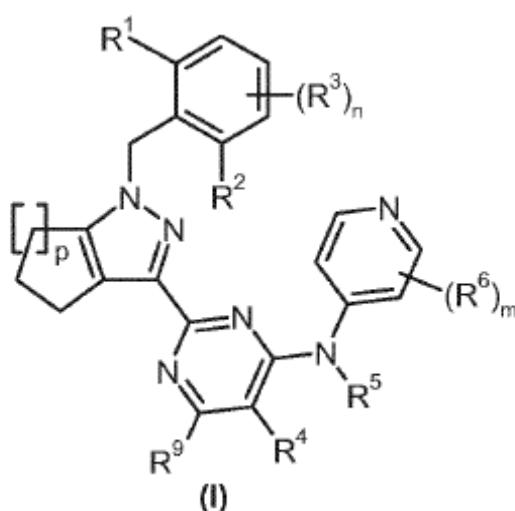
que se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (B)



en la que R¹, R², R³ y n tienen el significado que se define en la reivindicación 1, y X' representa F, Cl, Br, I o un sulfonato,

en presencia de una base adecuada,

5 formando un compuesto de fórmula (I)



Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio de fórmula general (1-3) como se define en la reivindicación 8.

Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio de fórmula general (1-4).

10 Es conocido por el experto en la materia que, si hay un número de centros reactivos en un compuesto de partida o compuesto intermedio, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos temporalmente mediante grupos protectores a fin de permitir que una reacción proceda específicamente en el centro de reacción deseado. Una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores probados se encuentra, por ejemplo, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, "Protecting Groups", Thieme Medical Publishers, 2000.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención se aíslan y se purifican de una manera conocida en sí, por ejemplo, separando por destilación el disolvente al vacío y recrystalizando el residuo obtenido en un disolvente adecuado o sometándolo a uno de los procedimientos de purificación habituales, tales como cromatografía sobre un material de soporte adecuado. Además, la HPLC preparativa de fase inversa de los compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida puede resultar en la formación de una sal tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente básico, una sal de trifluoroacetato o formiato, por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente ácido, una sal de amonio, por ejemplo. Las sales de este tipo bien se pueden transformar en su forma de base libre o de ácido libre, respectivamente, mediante diversos procedimientos conocidos por el experto en la materia o usarse como sales en ensayos biológicos posteriores. Además, el procedimiento de secado durante el aislamiento de los compuestos de la presente invención no puede eliminar por completo las trazas de codisolventes, especialmente, tales como ácido fórmico o ácido trifluoroacético, para dar solvatos o complejos de inclusión. El experto en la materia reconocerá que los solvatos o los complejos de inclusión son aceptables para su uso en los ensayos biológicos posteriores. Se ha de entender que la forma específica (por ejemplo, sal, base libre, solvato, complejo de inclusión) de un compuesto de la presente invención aislada como se describe en el presente documento no es necesariamente la única forma en la que dicho compuesto se puede aplicar a un ensayo biológico para cuantificar la actividad biológica específica.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden obtener disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado (por ejemplo, una cetona tal como acetona, metiletilcetona o metilisobutylcetona, un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular tal como metanol, etanol o isopropanol) que contiene el ácido o la base deseado, o al que se añaden entonces el ácido o la base deseado. El ácido o la base se pueden emplear en la preparación de sales, dependiendo de si se refiere a un ácido o a una base mono- o polibásico, y dependiendo de qué sal se desea, en una relación cuantitativa equimolar o una diferente de la misma. Las sales se obtienen por filtración, reprecipitación, precipitación con un no disolvente para la sal, o por evaporación del disolvente. Las sales obtenidas se pueden convertir en los compuestos libres que, a su vez, se pueden convertir en sales. De esta manera, las sales farmacéuticamente inaceptables, que pueden obtenerse, por ejemplo, como productos del procedimiento en la fabricación a escala industrial, se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia. En especial, se prefieren los clorhidratos y el procedimiento usado en el apartado de ejemplos.

Los diastereómeros puros y los enantiómeros puros de los compuestos, y las sales de acuerdo con la invención se pueden obtener, por ejemplo, mediante la síntesis asimétrica, usando compuestos de partida quirales en la síntesis y mediante la división de mezclas de enantiómeros y de diastereómeros obtenidos en la síntesis.

Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas se pueden dividir en los enantiómeros puros y diastereómeros puros mediante procedimientos conocidos para un experto en la materia. Preferentemente, las mezclas diastereoméricas se separan mediante cristalización, en particular, cristalización fraccionada o cromatografía. Las mezclas enantioméricas pueden separarse, por ejemplo, mediante la formación de diastereómeros con un agente auxiliar quiral, la resolución de los diastereómeros obtenidos y la eliminación del agente auxiliar quiral. Como agentes auxiliares quirales, por ejemplo, se pueden usar ácidos quirales para separar bases enantioméricas tales como, por ejemplo, ácido mandélico, y se pueden usar bases quirales para separar ácidos enantioméricos mediante la formación de sales diastereoméricas. Además, los derivados diastereoméricos, tales como los ésteres diastereoméricos se pueden formar a partir de mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, respectivamente, usando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente, como agentes auxiliares quirales. Además, se pueden usar complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos para la separación de mezclas enantioméricas. Como alternativa, las mezclas enantioméricas se pueden dividir usando columnas de separación quirales en cromatografía. Otro procedimiento adecuado para el aislamiento de enantiómeros es la separación enzimática.

Un aspecto preferido de la invención es el procedimiento de preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 de acuerdo con los ejemplos.

Opcionalmente, los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en sus sales u, opcionalmente, las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en los compuestos libres. Los procedimientos correspondientes son habituales para el experto.

Opcionalmente, los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en sus N-óxidos. El N-óxido también se puede introducir a través de un compuesto intermedio. Los N-óxidos se pueden preparar mediante el tratamiento de un precursor apropiado con un agente oxidante, tal como ácido *meta*-cloroperbenzoico, en un disolvente apropiado tal como diclorometano, a temperaturas adecuadas, tales como de 0 °C a 40 °C, prefiriéndose, en general, la temperatura ambiente. Otros procedimientos correspondientes para la formación de N-óxidos son los habituales para el experto en la materia.

Utilidad comercial

Como se ha mencionado anteriormente, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención, sorprendentemente, inhiben eficazmente Bub1, dando lugar, finalmente, a la apoptosis y a la muerte celular y, por lo tanto, se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular, en las que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celulares incontrolados, las respuestas inmunes celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediados por Bub1, tales como, por ejemplo, neoplasias benignas y malignas, más concretamente, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores de cerebro y metástasis cerebrales, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renal, de la vejiga y de la próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos, en especial, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, cuello del útero, colon, ano, glándulas endocrinas (por ejemplo, tiroides y corteza suprarrenal), tumores endocrinos, endometrio, esófago, tumores gastrointestinales, células germinales, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejido blando, estómago, piel, testículos, uréter, vagina y vulva,

así como neoplasias malignas incluyendo tumores primarios en dichos órganos y los correspondientes tumores secundarios en órganos distantes ("metástasis tumorales"). Los tumores hematológicos pueden, por ejemplo, ser ilustrados por formas agresivas e indolentes de leucemia y linfoma, en concreto, enfermedad de no Hodgkins, leucemia mieloide crónica y aguda (CML/AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de linfocitos T. También se incluyen el síndrome mielodisplásico, neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos y cánceres de sitio primario desconocido, así como tumores malignos relacionados con el SIDA.

Un aspecto de la invención es los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) para su uso en el tratamiento del cáncer de cuello uterino, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de páncreas, osteosarcoma, leucemia mielógena aguda, linfoma de Burkitt, mieloma múltiple, melanoma.

Un aspecto de la invención es los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) para su uso en el tratamiento del cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer de próstata, cáncer de colon, melanoma.

Otro aspecto de la invención es los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) para su uso en el tratamiento de los tumores del cuello uterino.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, por tanto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula general I, o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero, en particular, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una mezcla de los mismos, como se describe y se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento o en la profilaxis de una enfermedad, especialmente para su uso en el tratamiento de una enfermedad.

Otro aspecto particular de la presente invención es, por tanto, un compuesto de fórmula general I, descrito anteriormente, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una de sus sales, en particular, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una mezcla de los mismos, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de trastornos hiperproliferativos o trastornos sensibles a la inducción de la apoptosis, en especial, para su uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos o trastornos sensibles a la inducción de la apoptosis.

El término "inapropiado" en el contexto de la presente invención, en particular, en el contexto de las "respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas", como se usa en el presente documento, se ha de entender preferentemente en el sentido de una respuesta que es inferior o superior a lo normal, y que se asocia con, es responsable de o da lugar a la patología de dichas enfermedades.

Preferentemente, los compuestos (I) son para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, especialmente, el tratamiento en el que las enfermedades son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

Procedimiento de tratamiento de trastornos hiperproliferativos

En el presente documento, también se desvela un procedimiento para el uso de los compuestos de la presente invención y las composiciones de los mismos, para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos de mamíferos. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o la división celular, y/o producir la muerte celular, es decir, la apoptosis. Este procedimiento comprende administrar a un mamífero que lo necesita, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster del mismo; etc. que sea eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, soriasis, queloides, y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia benigna de próstata (BPH), tumores sólidos tales como cánceres de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductivos, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis a distancia. Esos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero sin limitación, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero sin limitación, carcinoma de pulmón de células microcíticas y no microcíticas, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero sin limitación, glioma de tronco encefálico e hipotalámico, astrocitoma cerebeloso y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero sin limitación, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero sin limitación, cáncer endometrial, cervical, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma del útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero sin limitación, cáncer anal, de colon, colorrectal, esofágico, de la

vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, de intestino delgado y de las glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero sin limitación, cáncer de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretra y renal papilar humano.

Los cánceres oculares incluyen, pero sin limitación, melanoma intraocular y retinoblastoma.

- 5 Los ejemplos de cáncer de hígado incluyen, pero sin limitación, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamellar), colangiocarcinoma (carcinoma de conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, pero sin limitación, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel y cáncer de piel no melanoma.

- 10 Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero sin limitación, cáncer de laringe, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, cáncer del labio y de la cavidad oral y de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero sin limitación, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

- 15 Los sarcomas incluyen, pero sin limitación, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero sin limitación, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de células vellosas.

- 20 Estos trastornos se han caracterizado bien en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse mediante la administración de composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término "tratar" o "tratamiento", como se indica en el presente documento, se usa convencionalmente, por ejemplo, en el tratamiento o el cuidado de un sujeto para combatir, aliviar, reducir, paliar, mejorar el estado de, etc., de una enfermedad o de un trastorno, tal como un carcinoma.

Procedimientos de tratamiento de trastornos mediados por quinasas

- 25 En el presente documento, también se desvelan procedimientos de tratamiento de trastornos asociados con la actividad quinasa extracelular mitogénica aberrante, incluyendo, pero sin limitación, apoplejía, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazo de xenoinjertos, choque séptico o asma.

- 30 Las cantidades eficaces de compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar dichos trastornos, incluyendo aquellas enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas en el apartado de Antecedentes de la invención. No obstante, dichos cánceres y otras enfermedades se pueden tratar con compuestos de la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o de la relación entre la quinasa y el trastorno.

- 35 La expresión "actividad quinasa aberrante" o "actividad tirosina quinasa aberrante" incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la quinasa o del polipéptido que codifica. Los ejemplos de dicha actividad aberrante incluyen, pero sin limitación, la sobreexpresión del gen o polipéptido; la amplificación génica; mutaciones que producen actividad de quinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones, delecciones, sustituciones, adiciones de genes, etc.

- 40 En el presente documento, también se desvelan procedimientos de inhibición de una actividad quinasa, en especial, de quinasa extracelular mitogénica, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluyendo sales, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (por ejemplo: ésteres) del mismo, y formas diastereoisoméricas de los mismos. La actividad quinasa se puede inhibir en células (por ejemplo, *in vitro*) o en las células de un sujeto mamífero, en especial, de un paciente humano que necesite tratamiento.

Procedimientos de tratamiento de trastornos angiogénicos

- 45 En el presente documento, se desvelan procedimientos de tratamiento de trastornos y enfermedades asociados con la angiogénesis excesiva y/o anormal.

- 50 La expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Hay una serie de afecciones patológicas que están asociadas con el crecimiento de los vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión de la vena retinal isquémica y retinopatía del prematuro [Aiello y col., *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer y col., *Lab. Invest.* 1995, 72, 638], degeneración macular relacionada con la edad [AMD; véase, Lopez y col. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855], glaucoma neovascular, soriasis, fibroplasia retrolental, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (AR), reestenosis, reestenosis intraestent, restenosis de injerto vascular, etc. Además, el aumento del suministro de sangre asociado con tejido canceroso y

neoplásico estimula el crecimiento, dando lugar al agrandamiento rápido del tumor y a la metástasis. Por otra parte, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una vía de escape para las células renegadas, estimulando la metástasis y la consiguiente propagación del cáncer. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos de la angiogénesis anteriormente mencionados, por ejemplo, mediante la inhibición y/o reducción de la formación de los vasos sanguíneos; inhibiendo, bloqueando, reduciendo, disminuyendo, etc. la proliferación de las células endoteliales u otros tipos implicados en la angiogénesis, así como provocando la muerte celular, es decir, apoptosis de dichos tipos de células.

Preferentemente, las enfermedades de dicho procedimiento son tumores hematológicos, tumor sólido y/o metástasis de los mismos.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar, en particular, en la terapia y la prevención, es decir, en la profilaxis, en especial, en la terapia del crecimiento tumoral y de la metástasis, especialmente, en tumores sólidos de todas las indicaciones y etapas con o sin tratamiento previo del crecimiento del tumor.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden utilizar para lograr el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente que lo necesita. Un paciente, para el fin de la presente invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, en necesidad de tratamiento para la afección o enfermedad en particular.

Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que están compuestas de un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o de una sal del mismo, de la presente invención.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un adyuvante farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de una anteriormente enfermedad mencionada, en especial, para el tratamiento de tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

Un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que no sea tóxico y sea inocuo para un paciente a las concentraciones correspondientes a la actividad eficaz del principio activo, de forma que cualquier efecto secundario atribuible al vehículo no afecte a los efectos beneficiosos del principio activo. Los vehículos y adyuvantes son todos los tipos de aditivos que ayudan a que la composición sea adecuada para la administración.

Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es preferentemente aquella cantidad que produce un resultado o ejerce la influencia deseada sobre la afección que se esté tratando en particular.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con vehículos o adyuvantes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica usando cualquier forma farmacéutica unitaria convencional eficaz, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y temporalizada, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftalmológica, óptica, sublingual, rectal, vaginal, y similares.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, masas fundidas, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas farmacéuticas unitarias sólidas pueden ser una cápsula, que puede ser del tipo de cubierta de gelatina dura o blanda habitual que contiene adyuvantes, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden ser comprimidos con bases convencionales para comprimidos tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes destinados a ayudar a la ruptura y disolución del comprimido tras la administración tales como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma de tragacanto, goma arábiga, lubricantes destinados a mejorar el flujo de granulación del comprimido y para evitar la adhesión del material del comprimido a las superficies de los troqueles y punzones de comprimidos, por ejemplo, talco, ácido esteárico o magnesio, estearato de calcio o cinc, colorantes, agentes colorantes y agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria o aroma de cereza, destinados a potenciar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para su uso en formas farmacéuticas líquidas orales incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, ya sea con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Otros diversos materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, las píldoras o las cápsulas pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos.

Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y de suspensión se ilustran por los ya mencionados anteriormente. También puede haber excipientes adicionales, por ejemplo, los agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes descritos anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas de origen natural tales como goma arábiga y goma de tragacanto; (2) fosfátidos naturales tales como soja y lecitina; (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán; (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilen-sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etil- o *n*-propil-*p*-hidroxibenzoato; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente y un conservante, tal como metil- y propil-parabenos y agentes aromatizantes y colorantes.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular o intraperitoneal, como dosis inyectables del compuesto en, preferentemente, un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionadas, un alcohol tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

Los ejemplos de aceites que se pueden usar en las formulaciones parenterales de la presente invención son los procedentes del petróleo, o de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metal alcalino, amonio y trietanolamina de ácidos grasos, y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetildialquilamonio, haluros de alquilpiridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, de arilo y de olefina, sulfatos de alquilo, de olefina, de éter y de monoglicéridos, y sulfosuccinatos; los detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y poli(oxietilen-oxipropileno)s o copolímeros de óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de la presente invención normalmente contendrán del aproximadamente 0,5 % al aproximadamente 25 % en peso del principio activo en solución. También se pueden usar conservantes y tampones ventajosamente. Para reducir al mínimo o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tenga un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) preferentemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en dicha formulación varía preferentemente del aproximadamente 5 % al aproximadamente 15 % en peso. El tensioactivo puede ser un solo componente que tenga el anterior HLB o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tenga el HLB deseado.

Los ejemplos de tensioactivos usados en formulaciones parenterales son la clase de ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados mediante la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Dichas suspensiones pueden formularse de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser un fosfátido de origen natural tal como lecitina, un producto de

condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoxietanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico. Los diluyentes y disolventes que se pueden emplear son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones de cloruro sódico isotónicas y soluciones de glucosa isotónicas. Además, los aceites no volátiles estériles se emplean convencionalmente como disolventes o medios de suspensión. Con este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

Una composición de la invención también se puede administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas normales, pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, que se funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Las formulaciones de liberación controlada para la administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, de microesferas poliméricas y de gel polimérico que son conocidas en la técnica.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente a través de un dispositivo mecánico de administración. La construcción y el uso de dispositivos mecánicos de administración para la administración de agentes farmacéuticos son muy conocidos en la técnica. Las técnicas directas para la administración, por ejemplo, la administración de un fármaco directamente al cerebro, normalmente implican la colocación de un catéter de administración de fármacos en el sistema ventricular del paciente para evitar la barrera hematoencefálica. Uno de dichos sistemas de administración implantables, usado para el transporte de agentes a zonas anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la patente de EE.UU. n.º 5.011.472, expedida el 30 de abril de 1991.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de preparación de compuestos farmacéuticamente aceptables convencionales, denominados, en general, vehículos o diluyentes, de acuerdo con sea necesario o deseado. Se pueden utilizar los procedimientos convencionales para la preparación de dichas composiciones en formas farmacéuticas apropiadas.

Dichos ingredientes y procedimientos incluyen los descritos en las siguientes referencias:

Powell, M. F. y col., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R. G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. y col., "Excipients and Their Use in Injectable Products" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51(4), 166-171.

Los ingredientes farmacéuticos comúnmente usados que se pueden usar cuando sea apropiado para formular la composición para su vía de administración deseada incluyen:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

adsorbentes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, celulosa en polvo y carbón vegetal activado);

propulsores de aerosoles (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dióxido de carbono, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{CIC-CCIF}_2$ y CCIF_3);

agentes de desplazamiento de aire - los ejemplos incluyen, pero sin limitación, nitrógeno y argón;

conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);

conservantes antimicrobianos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

antioxidantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio,

bisulfito de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio);

materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, polímeros de bloques, caucho natural y sintético, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

5 agentes de tamponamiento (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y dihidrato de citrato de sodio);

agentes portadores (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, jarabe de goma arábica, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección de cloruro de sodio bacteriostático y agua bacteriostática para inyección);

10 agentes quelantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, edetato de disodio y ácido edético);

colorantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, rojo FD & C n.º 3, rojo FD & C n.º 20, amarillo FD & C n.º 6, azul FD & C n.º 2, verde FD & C n.º 5, naranja FD & C n.º 5, rojo FD & C n.º 8, caramelo y rojo óxido férrico);

agentes clarificantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, bentonita);

15 agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, goma arábica, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);

agentes de encapsulación (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, gelatina y ftalato de acetato de celulosa);

aromatizantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainillina);

humectantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, glicerol, propilenglicol y sorbitol);

20 agentes de levigación (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite mineral y glicerina);

aceites (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite de cacahuete, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);

bases de pomada (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, lanolina, pomada hidrófila, pomada de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrófila, pomada blanca, pomada amarilla y pomada de agua de rosas);

25 potenciadores de la penetración (administración transdérmica) (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, alcoholes monohidroxílicos o polihidroxílicos, alcoholes mono- o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);

plastificantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dietil-ftalato y glicerol);

30 disolventes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);

agentes de refuerzo (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, alcohol cetílico, cera de ésteres de cetilo, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);

35 bases para supositorios (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

tensioactivos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, laurilsulfato de sodio y mono-palmitato de sorbitán);

40 agentes de suspensión (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y Veegum);

agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);

antiadherentes para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio y talco);

45 aglutinantes para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, goma arábica, ácido alginico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelatinizado);

diluyentes para comprimidos y cápsulas (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

5 agentes de revestimiento de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa y goma laca);

excipientes de compresión directa de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fosfato de calcio dibásico);

10 disgregantes de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, polacrilina potásica, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, almidón glicolato de sodio y almidón);

deslizantes para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

lubricantes para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);

15 opacificantes para comprimidos/cápsulas (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dióxido de titanio);

agentes de pulido de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cera de carnauba y cera blanca);

agentes espesantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cera de abejas, alcohol cetílico y parafina);

agentes de tonicidad (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dextrosa y cloruro de sodio);

20 agentes que aumentan la viscosidad (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y

agentes humectantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, heptadecaetilenoxietanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilensorbitol y estearato de polioxietileno).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden ilustrar de la siguiente manera:

25 Solución i.v. estéril: se puede preparar una solución a 5 mg/ml del compuesto deseado de la presente invención usando agua estéril, inyectable, y ajustando el pH si es necesario. La solución se diluye para la administración a 1-2 mg/ml con dextrosa estéril al 5 % y se administra como una infusión i.v. durante aproximadamente 60 minutos.

30 Polvo liofilizado para administración i.v.: se puede preparar una preparación estéril con (i) 100-1000 mg del compuesto deseado de la presente invención como un polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/ml de citrato de sodio e (iii) 300-3.000 mg de dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina estéril, inyectable o dextrosa al 5 % hasta una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye más con solución salina o dextrosa al 5 % hasta 0,2-0,4 mg/ml, y se administra bien por bolo i.v. o por infusión i.v. durante 15-60 minutos.

Suspensión intramuscular: se puede preparar la siguiente solución o suspensión para inyección intramuscular:9

35 50 mg/ml del compuesto no hidrosoluble deseado de la presente invención
5 mg/ml de carboximetilcelulosa de sodio
4 mg/ml de TWEEN 80
9 mg/ml de cloruro de sodio
9 mg/ml de alcohol bencílico.

40 Cápsulas de cubierta dura: se prepara un gran número de cápsulas unitarias rellenando cápsulas de gelatina dura de dos piezas convencionales cada una con 100 mg de principio activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

45 Cápsulas de gelatina blanda: se prepara una mezcla de principio activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del principio activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El principio activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla medicinal miscible en agua.

50 Comprimidos: se prepara un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación sea de 100 mg de principio activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Se pueden aplicar cubiertas acuosas y no acuosas apropiadas para aumentar la palatabilidad, mejorar el aspecto y la

estabilidad o retrasar la absorción.

Comprimidos/cápsulas de liberación inmediata: se trata de formas farmacéuticas orales sólidas fabricadas mediante procedimientos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para la disolución inmediata y la administración de la medicación. El principio activo se mezcla en un líquido que contiene ingrediente tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos sólidos o comprimidos oblongos por liofilización y técnicas de extracción en estado sólido. Los compuestos farmacológicos pueden comprimirse con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos o componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a la liberación inmediata, sin la necesidad de agua.

Dosis y administración

Basándose en las técnicas de laboratorio convencionales conocidas para evaluar los compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas convencionales de toxicidad y mediante ensayos farmacológicos convencionales para la determinación del tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y mediante la comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, la dosis eficaz de los compuestos de la presente invención puede determinarse fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del principio activo que se va a administrar en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto y la unidad de dosificación empleados en particular, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y el grado de la afección tratada.

La cantidad total de principio activo que se administra variará, en general, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso al día, y preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal al día. Las pautas de dosificación clínicamente útiles variarán de una dosificación de una a tres veces al día a una dosificación de una vez cada cuatro semanas. Además, "el descanso del fármaco" en el que un paciente no recibe un fármaco durante un determinado período de tiempo, puede ser beneficioso para el balance global entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Una dosis unitaria puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1.500 mg de principio activo, y puede administrarse una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosis diaria media para la administración por inyección, incluyendo las inyecciones intravenosa, intramuscular, subcutánea y parenteral, y el uso de técnicas de infusión será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La pauta de dosificación rectal diaria media será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La pauta de dosificación vaginal diaria media será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La pauta de dosificación tópica diaria media será preferentemente de 0,1 a 200 mg administrados entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferentemente la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. La pauta de dosificación por inhalación diaria media será preferentemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

Como es evidente, la pauta de dosificación inicial y de continuidad específica para cada paciente variará de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de la afección, determinadas por el médico encargado, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y el estado general del paciente, el momento de la administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos y similares. El modo de tratamiento y el número de dosis deseados de un compuesto de la presente invención, o de una sal o un éster o una composición farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden ser determinados por los expertos en la materia usando ensayos de tratamiento convencionales.

Terapias de combinación

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos diferentes, donde la combinación no causa efectos adversos inaceptables. Esos agentes farmacéuticos combinados pueden ser otros agentes que tengan efectos antiproliferativos tales como, por ejemplo, para el tratamiento de tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos y/o agentes para el tratamiento de efectos secundarios no deseados. La presente invención también se refiere a dichas combinaciones.

Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para su uso con la composición de la invención incluyen, pero sin limitación, aquellos compuestos reconocidos por su uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en "The Pharmacological Basis of Therapeutics" de Goodman y Gilman (novena edición), editor Molinoff y col., publicado por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), especialmente agentes contra el cáncer (quimioterapéuticos) como se ha definido anteriormente. La combinación puede ser una combinación no fija o una combinación de dosis fija según el caso.

Los procedimientos de ensayo para una propiedad farmacológica o farmacéutica en particular son bien conocidos por los expertos en la materia.

Los experimentos de prueba ilustrativos descritos en el presente documento sirven para ilustrar la presente

invención, y la invención no se limita a los ejemplos dados.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle, sin restringirla. Otros compuestos de acuerdo con la invención, de los cuales no se describe explícitamente la preparación, se pueden preparar de una manera análoga.

- 5 Los compuestos que se mencionan en los ejemplos y sus sales representan realizaciones preferidas de la invención, así como una reivindicación que cubre todas las subcombinaciones de los residuos del compuesto de fórmula (I) según lo desvelado en los ejemplos específicos.

La expresión "de acuerdo con" dentro del apartado experimental se usa en el sentido de que el procedimiento mencionado se va a usar "de forma análoga a".

PARTE EXPERIMENTAL

- 10 En la siguiente tabla, se enumeran las abreviaturas usadas en este párrafo y en el apartado de ejemplos y ejemplos intermedios en la medida en que no se explican en el cuerpo del texto.

Abreviatura	Significado
a	ancho
IQ	ionización química
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DAD	detector de diodos en serie
DCM	diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
eq.	equivalente
IEN	ionización por electronebulización (EN)
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
EMCL	cromatografía líquida con espectrómetro de masas
m	multiplete
min	minuto
EM	espectrometría de masas
RMN	espectroscopia de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm. Los desplazamientos químicos se corrigieron ajustando la señal de DMSO a 2,50 ppm, a menos que se establezca lo contrario.
c	cuadruplete
TA	temperatura ambiente
s	singlete
t	triplete
UPLC	cromatografía líquida de ultra-alta resolución

Otras abreviaturas tienen sus significados habituales en sí para el experto. Los diversos aspectos de la invención descrita en la presente solicitud se ilustran mediante los siguientes ejemplos, que no pretenden limitar la invención de ninguna manera.

15 Descripciones experimentales específicas

- Las formas de los picos de RMN de las siguientes descripciones experimentales específicas se expresan como aparecen en los espectros, sin considerarse posibles efectos de orden superior. Las reacciones que emplean irradiación de microondas se pueden ejecutar con un horno microondas Initiator® de Biotage opcionalmente dotado de una unidad robótica. Los tiempos de reacción indicados que emplean calentamiento por microondas se han de considerar tiempos de reacción fijos tras alcanzar la temperatura de reacción indicada. Los compuestos y los compuestos intermedios producidos de acuerdo con los procedimientos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de los compuestos orgánicos es bien conocida por el experto en la materia, y puede haber varias maneras de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede ser necesaria la ausencia de purificación. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar por cristalización. En algunos casos, las impurezas se pueden retirar por agitación usando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante cromatografía, particularmente cromatografía en columna ultrarrápida, usando, por ejemplo, cartuchos de gel de sílice rellenos previamente, por ejemplo, de Separtis tales como gel de sílice instantáneo Isolute® o gel de sílice y NH₂ instantáneo Isolute® en combinación con un autopurificador Isolera (Biotage) y eluyentes tales como gradientes de, por ejemplo, hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante HPLC preparativa usando, por ejemplo, un autopurificador Waters dotado de un detector de diodos en serie y/o espectrómetro de masas de ionización por electronebulización en línea en combinación con una columna de fase inversa rellena previamente adecuada y eluyentes tales como gradientes de agua y acetonitrilo,

que pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco acuoso. En algunos casos, los procedimientos de purificación como se han descrito anteriormente pueden proporcionar los compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida en forma de una sal como, por ejemplo, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente básico, un trifluoroacetato o sal de formiato, por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente ácido, una sal de amonio, por ejemplo. Una sal de este tipo bien se puede transformar en su forma de base libre o de ácido libre, respectivamente, mediante diversos procedimientos conocidos por el experto en la materia, o usarse como sales en ensayos biológicos posteriores. Se ha de entender que la forma específica (por ejemplo, sal, base libre, etc.) de un compuesto de la presente invención aislada como se describe en el presente documento no es necesariamente la única forma en la que dicho compuesto se puede aplicar a un ensayo biológico para cuantificar la actividad biológica específica.

Los rendimientos porcentuales presentados en los siguientes ejemplos se basan en el componente de partida que se usó en la cantidad molar más baja. Los líquidos y las soluciones sensibles al aire y a la humedad se transfirieron mediante jeringuilla o cánula, y se introdujeron en recipientes de reacción a través de septos de caucho. Los reactivos y disolventes de calidad comercial se usaron sin purificación adicional. La expresión "concentrado al vacío" se refiere al uso de un evaporador rotatorio Buchi a una presión mínima de aproximadamente 15 mm de Hg. Todas las temperaturas se presentan sin corregir en grados Celsius (°C).

Para que la presente invención pueda entenderse mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos solamente tienen fines ilustrativos, y, bajo ningún concepto, no deben interpretarse como limitantes del ámbito de la invención. Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad.

Condiciones analíticas de LC-MS

Los datos de LC-MS dados en las posteriores descripciones experimentales específicas se refieren (a menos que se indique lo contrario) a las siguientes condiciones:

Sistema:	EMUPLC Acquity de Waters: Sistema de administración de disolventes binario, Sistema de administración/organizador de muestras, Sistema de administración de columnas, PDA, ELSD, SQD 3001 o ZQ4000
Sistema:	EMUPLC Acquity de Waters: Sistema de administración de disolventes binario, Sistema de administración/organizador de muestras, PDA, ELSD,
Columna:	BEH de UPLC Acquity C18 1,7 50 x 2,1 mm
Disolvente:	A1 = agua + ácido fórmico al 0,1 % A2 = agua + amoníaco al 0,2 %
	B1 = acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min de B al 1-99 %, 1,6-2,0 min de B al 99 %
Flujo:	0,8 ml/min
Temperatura	60 °C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	Intervalo de barrido del DAD de 210-400 nm → Peaktable
	ELSD
	EM IEN+, IEN- Conmutador → diversos intervalos de barrido
Procedimientos:	Procedimiento 1: Masa_100_1000 Procedimiento 2: Masa_160_1000 Procedimiento 3: Masa_160_2000 Procedimiento 4: Masa_160_1000_Informe básico Procedimiento 5: NH ₃ _Masa_100_1000 Procedimiento 6: NH ₃ _Masa_160_1000

Condiciones de la HPLC de purificación de masa dirigida

"Purificación mediante HPLC de purificación de masa dirigida" en las siguientes descripciones experimentales específicas se refiere (a menos que se indique lo contrario) a las siguientes condiciones:

Condiciones analíticas (condiciones analíticas previas y posteriores: Procedimiento B)

Sistema:	EMUPLC Acquity de Waters: Sistema de administración de disolventes binario, Sistema de administración/organizador de muestras, Sistema de administración de columnas, PDA, ELSD, SQD 3001
Columna:	BEH de Acquity C18 1,7 50 x 2,1 mm
Disolvente:	A = agua + ácido fórmico al 0,1 %
	B = acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min de B al 1-99 %, 1,6-2,0 min de B al 99 %
Flujo:	0,8 ml/min

(continuación)

Temperatura:	60 °C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	Intervalo de barrido del DAD 210-400 nm EM IEN+, IEN-, intervalo de barrido 160-1000 m/z ELSD

Preparación:

Sistema:	Sistema de autopurificación de Waters: Bomba 2545, Sistema de administración de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = agua + ácido fórmico al 0,1 % B = acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min de B al 1 %, 1-8 min de B al 1-99 %, 8-10 min de B al 99 %
Flujo:	50 ml/min
Temperatura:	TA
Solución:	máx. 250 mg/2,5 ml de DMSO o DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido del DAD de 210-400 nm EM IEN+, IEN-, intervalo de barrido 160-1.000 m/z

Condiciones de HPLC quiral

Los datos de la HPLC quiral de las siguientes descripciones experimentales específicas se refieren a las siguientes condiciones:

5

Condiciones analíticas:

Sistema:	Dionex: Bomba 680, ASI 100, Waters: UV-Detektor 2487
Columna:	Chiralpak IC 5 µm 150 x 4,6 mm
Disolvente:	hexano / etanol a 80:20 + dietilamina al 0,1 %
Flujo:	1,0 ml/min
Temperatura:	25 °C
Solución:	1,0 mg/ml de etanol / metanol a 1:1
Inyección:	5,0 µl
Detección:	UV 280 nm

Preparación:

Sistema:	Agilent: Prep 1200, 2 x Bomba Prep, DLA, MWD, Prep FC, ESA: Corona
Columna:	Chiralpak IC 5 µm 250 x 30 mm
Disolvente:	hexano / etanol a 80:20 + dietilamina al 0,1 %
Flujo:	40 ml/min
Temperatura:	TA
Solución:	660 mg / 5,6 ml de etanol
Inyección:	8 x 0,7 ml
Detección:	UV 280 nm

Condiciones de la cromatografía de columna ultrarrápida

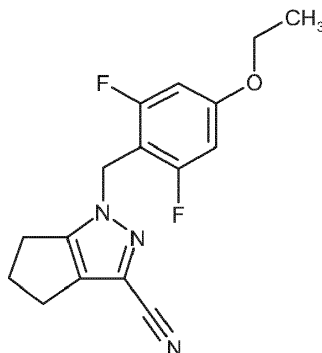
- 10 "Purificación mediante cromatografía de columna (ultrarrápida)" en las siguientes descripciones experimentales específicas se refiere al uso de un sistema de purificación Isolera de Biotage. Para consultar las especificaciones técnicas, véase "Biotage product catalogue" en www.biotage.com.

Determinación de las condiciones de las rotaciones ópticas

- 15 Las rotaciones ópticas se midieron en DMSO a una longitud de onda de 589 nm, a 20 °C, concentración de 1.0000 g/100 ml, tiempo de integración de 10 segundos, espesor de la película de 100.00 mm.

Ejemplos**Compuestos intermedios sintéticos****Compuesto intermedio 1-1-1**

Preparación de 1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]-pirazol-3-carbonitrilo



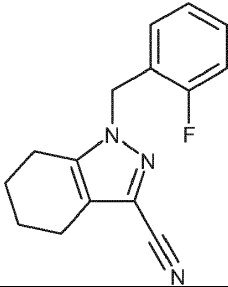
Se disolvieron 3,40 g de 1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carbonitrilo (CAS-RN 851776-29-9) (25,5 mmol, 1,00 eq.) en 35 ml de DMF seca bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 7,05 g de 2-(bromometil)-5-etoxi-1,3-difluorobenceno (28,1 mmol, 1,10 eq.) y 9,98 g de carbonato de cesio (30,1 mmol, 1,20 eq.) y se agitó durante una noche a TA. Se añadieron DCM y agua, se lavó la fase acuosa dos veces con DCM, se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó con sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexano/ *tert*-butilmetiléter- gradiente con hexano del 100 al 70 %), proporcionando 1,07 g (3,45 mmol, 14 %) del compuesto diana analíticamente puro.

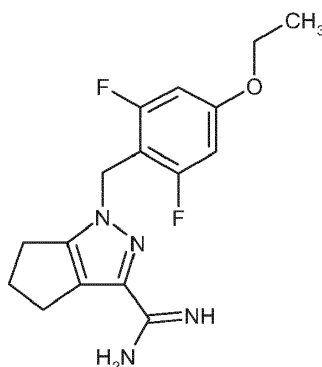
- 10 ^1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,27 (t, 3H), 2,11 - 2,23 (m, 1 H), 2,38 - 2,45 (m, 1 H), 2,54 - 2,68 (m, 4H), 4,02 (c, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,71 - 6,79 (d, 2H).

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento a partir de los materiales de partida indicados (SM = material de partida):

1-1-2 SM: CAS-RN 8517 76- 29-9		1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carbonitrilo	^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 2,39 - 2,46 (m, 2H), 2,57 - 2,67 (m, 4H), 5,33 (s, 2H), 7,06 - 7,47 (m, 4H).
1-1-3 SM: CAS-RN 8517 76- 29-9		1-(4-metoxibencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carbonitrilo	^1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 2,34 - 2,44 (m, 2H), 2,55 - 2,62 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,85 - 6,92 (m, 2H), 7,17 - 7,22 (m, 2H).

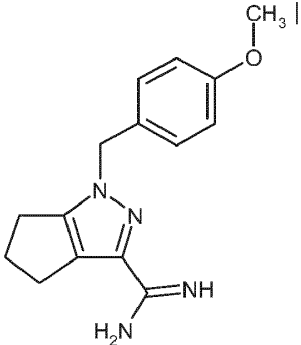
(continuación)

1-1-4 SM: CAS-RN 1176 444-23-7		1-(2-fluorobenzil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carbonitrilo	¹ H-RMN (500MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,63 - 1,80 (m, 4H), 2,53 - 2,65 (m, 3H), 5,37 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 7,14-7,27 (m, 3H), 7,27 - 7,33 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 1H).
--	---	---	--

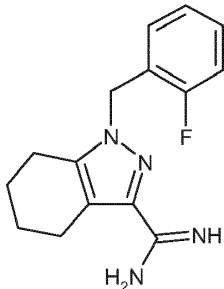
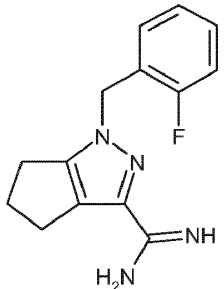
Compuesto intermedio 1-2-1**Preparación de 1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]-pirazol-3-carboximidamida**

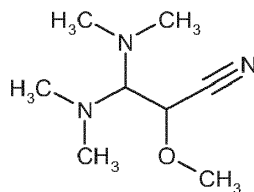
- 5 Se suspendieron 7,73 g de 1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]-pirazol-3-carbonitrilo **1-1-1** (25,5 mmol, 1,00 eq.) en 100 ml de metanol. Se añadieron 7,65 ml de metanolato sódico en metanol (2,23 g, 41,3 mmol, 1,62 eq.) a TA. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h a TA. Se añadieron 2,36 ml de ácido acético (2,45 g, 41,3 mmol, 1,62 eq.) y 2,05 g de cloruro de amonio (38,2 mmol, 1,50 eq.), y se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante dos días. Se concentró la mezcla al vacío y se separó el residuo por filtración y se lavó con metanol.
- 10 Se suspendió el filtrado en agua y ácido clorhídrico acuoso (4 N). Se añadió DCM, se lavó la capa acuosa con DCM dos veces. Se añadió a la capa acuosa solución acuosa de hidróxido de sodio (2 N) hasta alcanzar el pH 12. Se extrajo la capa acuosa con DCM / isopropanol (4:1) tres veces. Se secaron las capas orgánicas unidas sobre un filtro de silicona, se concentraron al vacío, proporcionando 2,67 g (7,99 mmol, 31,3 %) del compuesto diana analíticamente puro.
- 15 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,27 (t, 3H), 2,40 -44 (m, 2H), 2,51 - 2,56 (m, 2H), 2,63 - 2,67 (m, 2H), 4,02 (c, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,69 -6,75 (m, 2H), 7,63 (s a, 3H).

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento a partir de los materiales de partida indicados (SM = material de partida):

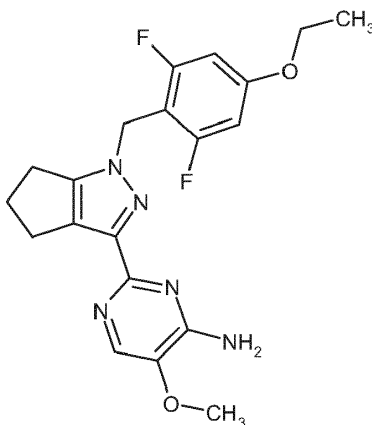
1-2-2 SM: 1-1-3		1-(4-metoxibencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboximidamida	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,33 - 2,53 (m, 4H), 2,56 - 2,65 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 5,09 (s, 2H), 5,98 (s a, 3H), 6,82 - 6,93 (m, 2H), 7,12 - 7,17 (m, 2H).
--------------------	---	---	---

(continuación)

1-2-3 SM: 1-1-4		1-(2-fluorobenzil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboximidamida	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,50 - 1,75 (m, 4H), 2,50 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,11 (s a, 3H), 6,90 - 7,02 (m, 1H), 7,08-7,23 (m, 2H), 7,26 - 7,39 (m, 1H).
1-2-4 SM: 1-1-2		1-(2-fluorobenzil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboximidamida	¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,43 (dd, 2H), 2,49 - 2,57 (m, 2H), 2,63 (t, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,05 (s a, 3H), 7,08 - 7,25 (m, 3H), 7,28 - 7,42 (m, 1H).

Compuesto intermedio 1-3-1**Preparación de 3,3-bis(dimetilamino)-2-metoxipropanonitrilo**

- 5 Se agitaron 360 g de 1-*terc*-butoxi-*N,N,N',N'*-tetrametilmetanodiamina (reactivo de Brederick) (2.068 mmol, 1,0 eq.) y 150 g de metoxiacetonitrilo (2.068 mmol, 1,0 eq.) durante 18 h a 80 °C. Se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se purificó el residuo mediante destilación al vacío, produciendo 117 g (687 mmol, 33,0 %) del compuesto diana analíticamente puro en forma de un líquido amarillento.
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,23 (s, 6H), 2,29 (s, 6H), 3,23 (d, 1 H), 3,36 - 3,41 (s, 3H), 4,73 (d, 1 H).

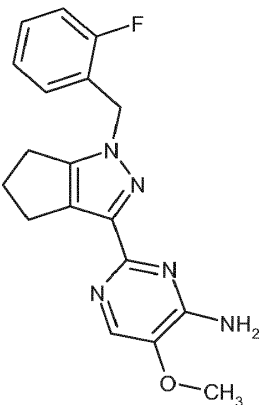
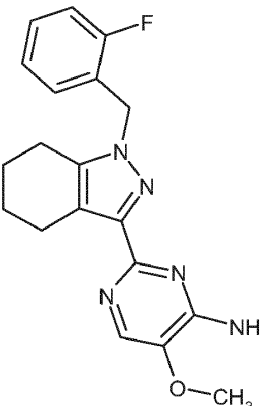
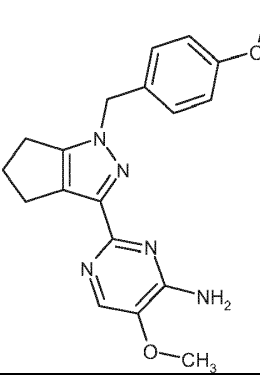
10 Compuesto intermedio 1-4-1**Preparación de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta-[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina**

- 15 Se suspendieron 4,21 g de 1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]-pirazol-3-carboximidamida **1-2-1** (13,2 mmol, 1,00 eq.) en 47 ml de 3-metil-1-butanol seco, se añadieron 0,26 ml de piperidina (2,63 mmol,

0,20 eq.) y 3,09 g de 3,3-bis(dimetilamino)-2-metoxipropanonitrilo **1-3-1** (18,0 mmol, 1,37 eq.) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó durante una noche a una temperatura del baño de 100 °C. Se enfrió la mezcla de reacción con un baño de hielo, se separó el filtrado por filtración, se lavó con 3-metil-1-butanol y se secó a 50 °C, dando 1,77 g (4,41 mmol, 33,5 %) del compuesto diana analíticamente puro.

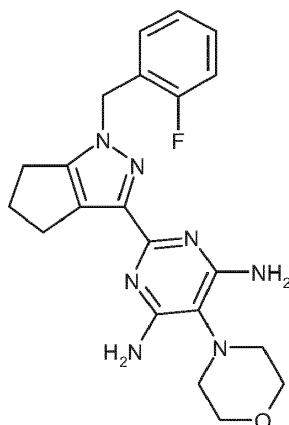
- 5 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,27 (t, 3H), 2,35 - 2,45 (m, 2H), 2,52 - 2,60 (m, 2H), 2,63 - 2,72 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,02 (c, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,60 (s a, 2H), 6,69 - 6,79 (m, 2H), 7,80 (s, 1 H). CL-EM:

Los siguientes compuestos intermedios de referencia se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento a partir de los materiales de partida indicados (SM = material de partida):

1-4-2 SM: 1-2-4		2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,33 - 2,47 (m, 2H), 2,55 - 2,60 (m, 2H), 2,65 - 2,78 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,61 (s a, 2H), 7,09 - 7,26 (m, 3H), 7,27 - 7,40 (m, 1H), 7,81 (s, 1H).
1-4-3 SM: 1-2-3		2-[1-(2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,52 - 1,79 (m, 4H), 2,50 - 2,59 (m, 2H), 2,69 - 2,81 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 6,60 (s a, 2H), 6,90 - 7,02 (m, 1H), 7,07 - 7,23 (m, 2H), 7,26 - 7,38 (m, 1H), 7,81 (s, 1H).
1-4-4 1-2-2		5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pirazol-3-il]pirimidin-4-amina	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,34 - 2,45 (m, 2H), 2,51 - 2,54 (m, 2H), 2,67 - 2,71 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,09 (s, 2H), 6,58 (s a, 2H), 6,85- 6,89 (m, 2H), 7,13 - 7,17 (m, 2H), 7,81 (s, 1H).

Compuesto intermedio 1-5-1

- 10 Preparación de 2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pirazol-3-il]-5-(morfolin-4-il)pirimidin-4,6-diamina

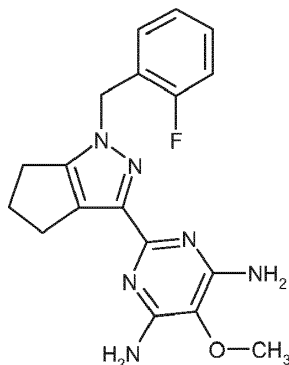


Se suspendieron 75 mg de 1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboximidamida **1-2-4** (0,29 mmol, 1,0 eq.) y 44 mg de morfolin-4-ilmalononitrilo [0,29 mmol, 1,0 eq.; para la preparación, véase: H. Gold y O. Bayer, *Chem. Ber.* 94, 2594 (1961)] en una pequeña cantidad de DCM y se evaporó hasta la sequedad la suspensión resultante. Se calentó el residuo durante una h a 105 °C. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando 86 mg (0,21 mmol, 72 %) del compuesto diana analíticamente puro.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 2,39 - 2,59 (m, 4H), 2,78 - 2,93 (m, 2H), 2,94 - 3,13 (m, 4H), 3,73 - 3,91 (m, 4H), 4,95 (s, 4H), 5,37 (s, 2H), 6,96 - 7,13 (m, 3H), 7,19 - 7,26 (m, 1 H).

Compuesto intermedio 1-6-1

Preparación de 2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4,6-diamina



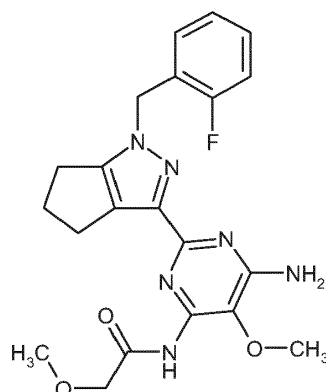
Se disolvieron 100 mg de 1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboximidamida **1-2-4** (0,39 mmol, 1,0 eq.) y 37 mg de metoximalononitrilo (0,39 mmol, 1,0 eq.; para la preparación, véase: US2003/144538 A1, 2003) en 1 ml de DMF. Se calentó la mezcla durante 30 min en un horno microondas a 100 °C.

Tras la adición de 10 ml de agua, se separó por filtración el producto en bruto precipitado y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando 66 mg (0,19 mmol, 48 %) del compuesto diana analíticamente puro.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,34 - 2,43 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 5,87 (s, 4H), 7,10 - 7,23 (m, 3H), 7,29 - 7,41 (m, 1 H).

Compuesto intermedio 1-7-1

Preparación de N-{6-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}-2-metoxiacetamida

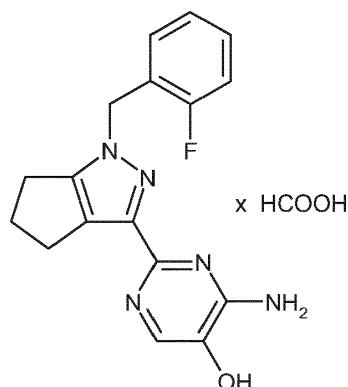


Se suspendieron 300 mg de 2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4,6-diamina **1-6-1** en 3,8 ml de DMF. Tras la adición de 86 mg de trietilamina (0,85 mmol, 1,0 eq.) y 92 mg de metoxiacetilcloruro (0,85 mmol, 1,0 eq.), se calentó la mezcla de reacción resultante durante cuatro h a 50 °C. Para completar la reacción, se añadieron además 64 mg de trietilamina (0,64 mmol, 0,75 eq.) y 69 mg de metoxiacetilcloruro (0,64 mmol, 0,75 eq.) y se calentó la suspensión durante dos h a 50 °C. Tras enfriar y diluir con agua, se ajustó el hasta 7 usando solución acuosa de hidróxido de sodio 3 N. Se separó el producto en bruto precipitado por filtración y se secó al vacío, proporcionando 267 mg (0,63 mmol, 74 %) del compuesto diana. El material en bruto era lo suficientemente puro para procesamientos posteriores.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,39 - 2,45 (m, 2H), 2,55 - 2,62 (m, 2H), 2,71 - 2,76 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,75 (s a, 2H), 7,11 - 7,25 (m, 3H), 7,26 - 7,41 (m, 1 H), 9,38 (s, 1 H).

Compuesto intermedio 1-8-1

Preparación de ácido fórmico - 4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopenta[c]pirazol-3-il]pirimidin-5-ol (1:1)

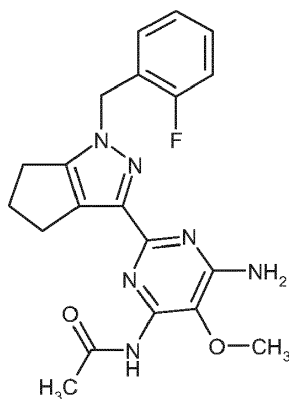


Se disolvieron 5,61 g de 2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina **1-4-2** (16,5 mmol, 1,00 eq.) en 680 ml de 1-metilpirrolidin-2-ona seca. Se añadieron 1,14 g de carbonato de potasio (8,27 mmol, 0,5 eq.), y se añadieron 3,40 ml de bencenotiol (33,1 mmol, 2,0 eq.). Se agitó la mezcla durante 0,5 h en un baño caliente a 190 °C. Luego, se dividió la mezcla de reacción entre solución acuosa de cloruro de amonio medio saturada y etil-DCN/isopropanol (4:1). Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó 6,60 g (17,0 mmol, 100 %) del compuesto diana sin ácido fórmico. La purificación adicional de 170 mg mediante HPLC dio lugar a un compuesto diana analíticamente puro: 53 mg.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,36 - 2,45 (m, 2H), 2,53 - 2,61 (m, 2H), 2,64 - 2,75 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,47 (m, 2H), 7,14 - 7,21 (m, 3H), 7,29 - 7,40 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H).

Compuesto intermedio 1-9-1

Preparación de N-{6-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}acetamida



Se suspendieron 50 mg de 2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4,6-diamina **1-6-1** en 0,7 ml de DMF. Tras la adición de 14 mg de trietilamina (0,14 mmol, 1,0 eq.) y 14 mg de anhídrido acético (0,14 mmol, 1,0 eq.), se calentó la mezcla de reacción resultante durante tres h a 100 °C. Para completar la

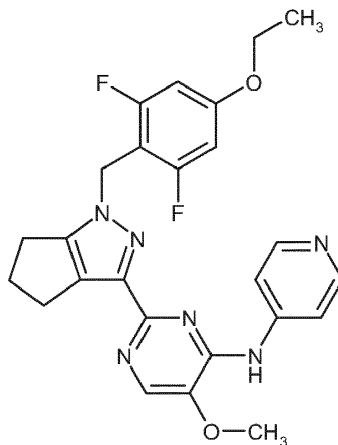
reacción, se añadieron otros 4 mg de trietilamina (0,04 mmol, 0,3 eq.) y 4 mg de anhídrido acético (0,04 mmol, 0,3 eq.) y se calentó la mezcla durante una noche a 100 °C. Tras enfriar y diluir con agua, se extrajo el producto en bruto con DCM y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, produciendo 25 mg (0,063 mmol, 45 %) del compuesto diana analíticamente puro.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,12 (s, 3H), 2,35 - 2,44 (m, 2H), 2,51 - 2,61 (m, 2H), 2,67 - 2,79 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,73 (s a, 2H), 7,08 - 7,25 (m, 3H), 7,28 - 7,41 (m, 1 H), 9,50 (s, 1 H).

COMPUESTOS DE EJEMPLO

Ejemplo 2-1-1

Preparación de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta-[c]pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina



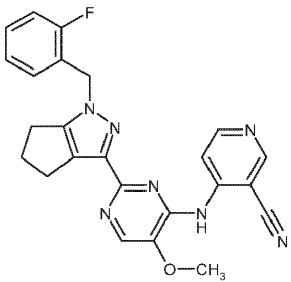
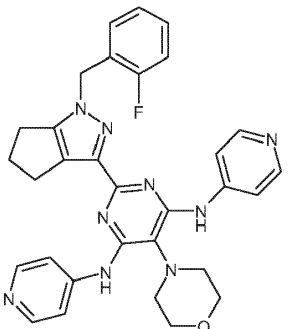
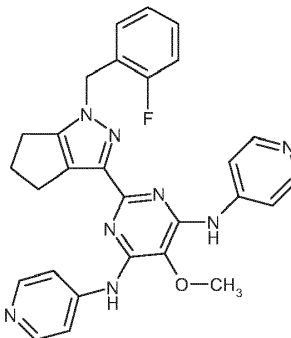
Se suspendieron 1,74 g de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina **1-4-1** (4,34 mmol, 1,00 eq.), 1,26 g de clorhidrato de 4-bromopiridina (1:1) (6,50 mmol, 1,50 eq.), 540 mg de (*R*)-(+)-2,2'-Bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo (0,867 mmol, 0,20 eq.), 1,66 g de *tert*-butilato de sodio (17,3 mmol, 4,00 eq.) y 198 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,867 mmol, 0,20 eq.) en 23 ml de DMF seca, y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a una temperatura del baño de 100 °C durante 24 h. Se dividió la mezcla de reacción entre solución acuosa de cloruro de amonio medio saturada y DCM/isopropanol (4:1). Se extrajo la capa acuosa separada dos veces con DCM/isopropanol (4:1). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. Se añadió tolueno y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexano (50-100 %)/ acetato de etilo y acetato de etilo (0-100 %)/ metanol): 655 mg (1,29 mmol, 30 %) del compuesto diana analíticamente puro.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,30 (t, 3H), 2,51 - 2,54 (m, 2H), 2,62 - 2,70 (m, 2H), 2,73 - 2,81 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,05 (c, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,73 - 6,84 (m, 2H), 8,03 - 8,11 (m, 2H), 8,17 - 8,23 (m, 1 H), 8,31 - 8,39 (m, 2H), 9,26 (s, 1 H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento a partir de los materiales de partida indicados (SM = material de partida):

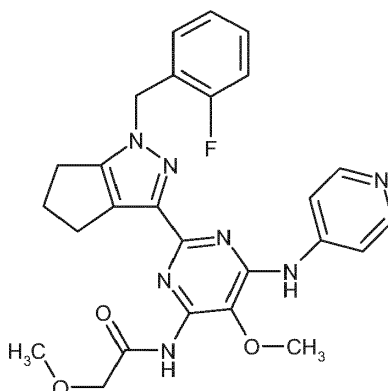
2-1-2 SM: 1-4-3		2-[1-(2-fluorobenzil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-yl]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,55 - 1,69 (m, 2H), 1,69 - 1,82 (m, 2H), 2,57 - 2,67 (m, 2H), 2,71 - 2,79 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 7,14 - 7,26 (m, 3H), 8,02 - 8,10 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,30 - 8,39 (m, 2H), 9,25 (s, 1H).
2-1-3 SM: 1-4-4		5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1,4,5,6-tetrahydro-ciclopenta[c]pirazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,39 - 2,46 (m, 2H), 2,52 - 2,60 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,87 - 6,91 (m, 2H), 7,21 - 7,24 (m, 2H), 7,98 - 8,09 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,30-8,41 (m, 2H), 9,23 (s, 1H). CL
2-1-4 SM: 1-6-1		2-[1-(2-fluorobenzil)-1,4,5,6-tetrahydro-ciclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4,6-diamina	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,48 - 2,51 (m, 2H), 2,56 - 2,64 (m, 2H), 2,73 - 2,84 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,54 (s, 2H), 7,09 - 7,28 (m, 3H), 7,30 - 7,40 (m, 1H), 7,80 - 7,91 (m, 2H), 8,21 - 8,32 (m, 2H), 8,82 (s, 1H).
2-1-5 SM: 1-5-1		2-[1-(2-fluorobenzil)-1,4,5,6-tetrahydro-ciclopenta[c]pirazol-3-il]-5-(morfolin-4-il)-N-(piridin-4-il)pirimidin-4,6-diamina	¹ H-RMN (400MHz, cloroformo-d): δ [ppm]= 2,45 - 2,66 (m, 4H), 2,74 - 2,88 (m, 2H), 2,94 - 3,06 (m, 2H), 3,25 - 3,43 (m, 2H), 3,71 - 3,87 (m, 2H), 3,91 - 4,10 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,00 - 7,20 (m, 3H), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 7,72 (d, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,45 (d, 2H).
2-1-6 SM: 1-4-2		2-[1-(2-fluorobenzil)-1,4,5,6-tetrahydro-ciclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,49 - 2,56 (m, 2H), 2,56 - 2,66 (m, 2H), 2,74 - 2,83 (m, 2H), 3,95 (s, 3), 5,28(s, 2H), 7,14-7,26 (m, 2H), 7,26 - 7,43 (m, 2H), 7,99 -8,09 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,30 - 8,39 (m, 2H), 9,25 (s a, 1H).

(continuación)

2-1-7 SM: 1-4-2		4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo	¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,36 - 2,45 (m, 2H), 2,54 - 2,69 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 7,16 - 7,29 (m, 3H), 7,31 - 7,41 (m, 1H), 8,16 - 8,26 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,04 (s, 1H).
2-1-8 SM: 1-5-1		2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-(morfolin-4-il)-N,N'-di(piridin-4-il)pirimidin-4,6-diamina	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,51 - 2,54 (m, 2H), 2,59 - 2,67 (m, 2H), 2,71 - 2,80 (m, 2H), 3,05 - 3,16 (m, 4H), 3,79 - 3,91 (m, 4H), 5,30 (s, 2H), 7,15-7,26 (m, 2H), 7,31 - 7,43 (m, 2H), 7,80 - 7,91 (m, 4H), 8,29 - 8,39 (m, 6H).
2-1-9 SM: 1-6-1		2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi-N,N'-di(piridin-4-il)pirimidin-4,6-diamina	¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,48 - 2,56 (m, 2H), 2,62 - 2,71 (m, 2H), 2,74 - 2,88 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 7,13 - 7,27 (m, 2H), 7,31 - 7,43 (m, 2H), 7,99 (d, 4H), 8,33 (d, 4H), 9,26 (s, 2H).

Preparación alternativa del compuesto diana

Ejemplo 2-1-10 Preparación de *N*-[2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi-6-(piridin-4-ilamino)pirimidin-4-il]-2-metoxiacetamida



5

10

Se suspendieron 50 mg de *N*-[6-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il]-2-metoxiacetamida 1-7-1 (0,12 mmol, 1,00 eq.), 25 mg de clorhidrato de 4-bromopiridina (1:1) (0,13 mmol, 1,10 eq.), 10 mg de (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfino) (0,02 mmol, 0,15 eq.), 115 mg de carbonato de cesio (0,36 mmol, 3,00 eq.) y 2,6 mg de diacetato de paladio (0,012 mmol, 0,1 eq.) en 0,5 ml de DMF seca, y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a una temperatura del baño de 105 °C durante dos h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se ajustó el pH hasta 7,5 usando ácido clorhídrico acuoso 4 N y se extrajo el producto en bruto con DCM. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío.

El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, produciendo 29 mg (0,06 mmol, 49 %) del compuesto diana analíticamente puro.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,48 - 2,55 (m, 2H), 2,57 - 2,67 (m, 2H), 2,76 - 2,86 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,13 - 7,30 (m, 3H), 7,30 - 7,42 (m, 1 H), 7,88 - 7,99 (m, 2H), 8,30 - 8,42 (m, 2H), 9,44 (s, 1 H), 9,95 (s, 1 H).

5

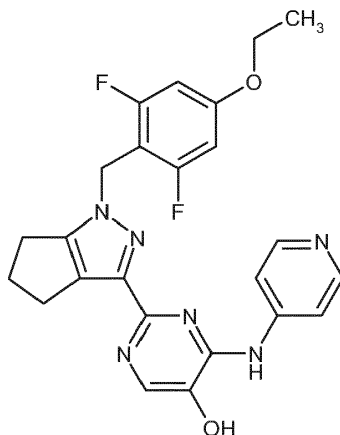
El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento a partir de los materiales de partida indicados (SM = material de partida):

2-1-11 SM: 1-9-1		N-{2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahydro-ciclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi-6-(piridin-4-ilamino)pirimidin-4-il}acetamida	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,15 (s, 3H), 2,49 - 2,53 (m, 2H), 2,57 - 2,68 (m, 2H), 2,72 - 2,90 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 7,11 - 7,46 (m, 4H), 7,95 (d, 2H), 8,33 (d, 2H), 9,36 (s, 1H), 10,06 (s, 1H).
2-1-12 SM: 1-8-1		4-((2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahydro-ciclopenta[c]pirazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il)amino)nicotinamida	¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,51 - 2,58 (m, 2H), 2,61 - 2,72 (m, 2H), 2,79 - 2,91 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,17-7,28 (m, 2H), 7,28 - 7,35 (m, 1H), 7,35 - 7,44 (m, 1H), 7,68 - 7,80 (m, 1H), 7,99 -8,08 (m, 1H), 8,30 - 8,39 (m, 1H), 8,44 - 8,50 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,08-9,16 (m, 1H), 11,81 (s, 1H).
2-1-13 SM: 1-8-1		2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahydro-ciclopenta[c]pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol	¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,50 - 2,56 (m, 2H), 2,59 - 2,68 (m, 2H), 2,81 (t, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,16 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,45 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,02 - 8,09 (m, 2H), 8,29 - 8,38 (m, 2H), 9,14 (s a, 1H), 10,70 (s a, 1H).

Ejemplo 2-2-1

Preparación de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta-[c]pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol

10

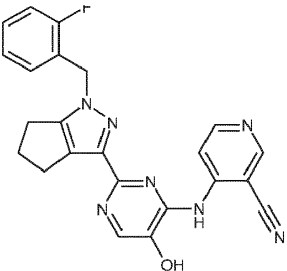
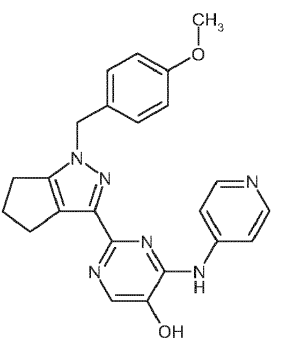


Se disolvieron 461 mg de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-

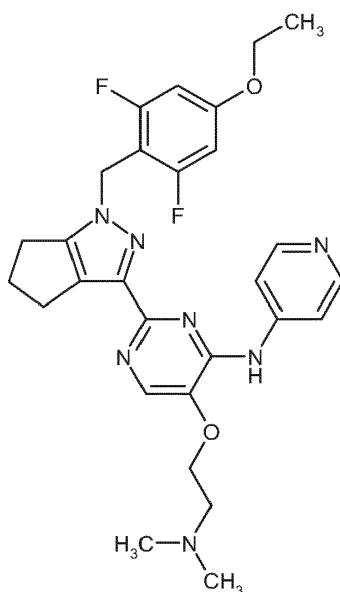
(piridin-4-il)pirimidin-4-amina **2-1-1** (0,964 mmol, 1,00 eq.) en 42 ml de 1-metilpirrolidin-2-ona seca. Se añadieron 51 mg de carbonato de potasio (0,366 mmol, 0,38 eq.) y 150 μ l de bencenotiol (1,45 mmol, 1,5 eq.). Se agitó la mezcla durante 1 h a una temperatura del baño de 150 °C. Se dividió la mezcla de reacción entre solución acuosa de cloruro de amonio medio saturada y DCM/isopropanol (4:1). Se extrajo la capa acuosa separada dos veces con DCM/isopropanol (4:1). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó 349 mg (0,75 mmol, 78 %) del compuesto diana analíticamente puro.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,27 (t, 3H), 2,49 - 2,55 (m, 2H), 2,58 - 2,68 (m, 2H), 2,71 - 2,80 (m, 2H), 4,02 (c, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,72 - 6,80 (m, 2H), 7,99 (s, 1 H), 8,06 (d, 2H), 8,32 (d, 2H), 9,19 (s, 1 H), 10,61 (s a, 1 H).

- 10 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento a partir de los materiales de partida indicados (SM = material de partida):

2-2-2 SM: 2-1-7		4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pirazol-3-il]-5-hidroxi}pirimidin-4-il)amino)nicotinonitrilo	¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,39 - 2,46 (m, 2H), 2,56 - 2,66 (m, 2H), 2,66 - 2,74 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,16 - 7,29 (m, 3H), 7,30 - 7,41 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,35 - 8,47 (m, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,73 (s a, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,95 (s a, 1H).
2-2-3 SM: 2-1-3		2-[1-(4-metoxibencil)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,36 - 2,44 (m, 2H), 2,51 - 2,63 (m, 2H), 2,74 - 2,79 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,88 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,00 - 8,09 (m, 2H), 8,28 - 8,39 (m, 2H), 9,14 (s a, 1H), 10,57 (s a, 1H).

Ejemplo 2-3-1 Preparación de 5-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina

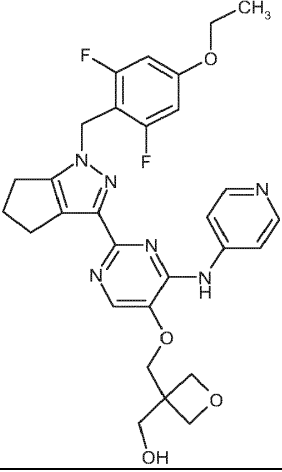
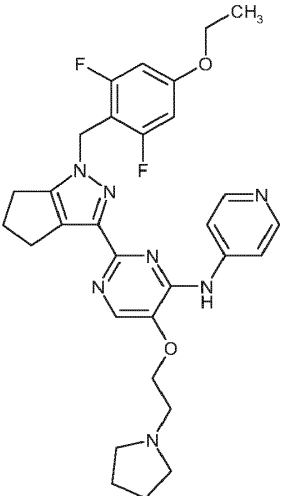
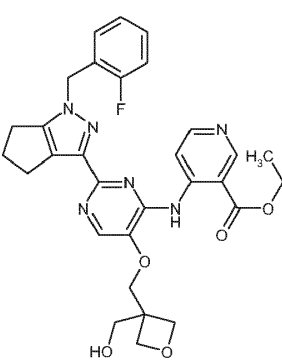


- 15 Se disolvieron 100 mg de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol **2-2-1** (0,215 mmol, 1,00 eq.) en 8 ml de DMF seca, y se añadieron 149 mg de carbonato de potasio (1,08 mmol, 5,00 eq.) y 47 mg de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (0,323 mmol, 1,50 eq.). Se agitó la mezcla

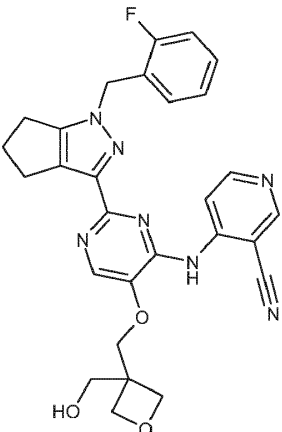
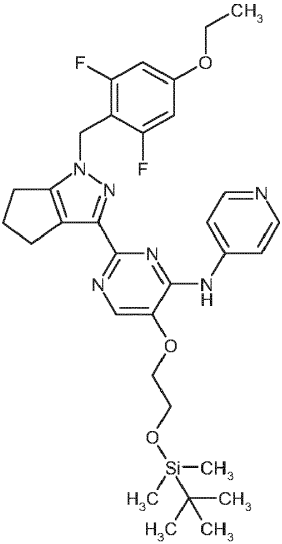
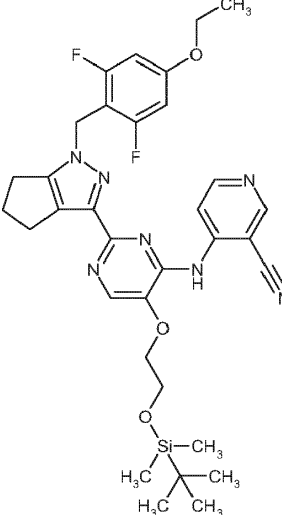
de reacción durante una noche a 50 °C. Se dividió la mezcla de reacción entre solución acuosa de cloruro de amonio medio saturada y DCM/isopropanol (4:1). Se extrajo la capa acuosa separada con DCM/isopropanol (4:1). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó 51 mg (0,09 mmol, 42 %) del compuesto diana analíticamente puro.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,27 (t, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,48 - 2,55 (m, 2H), 2,57 - 2,68 (m, 4H), 2,71 - 2,81 (m, 2H), 4,02 (c, 2H), 4,21 (t, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,67 - 6,83 (m, 2H), 7,92 - 8,01 (m, 2H), 8,24 (s, 1 H), 8,31 - 8,44 (m, 2H), 9,29 (s, 1 H).

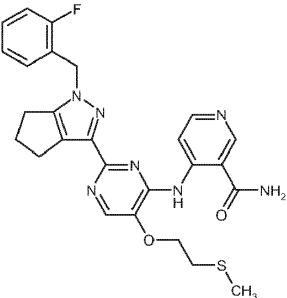
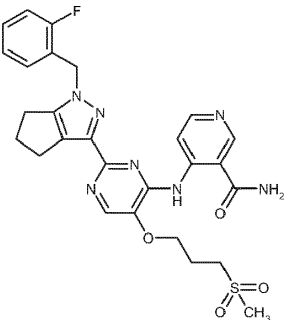
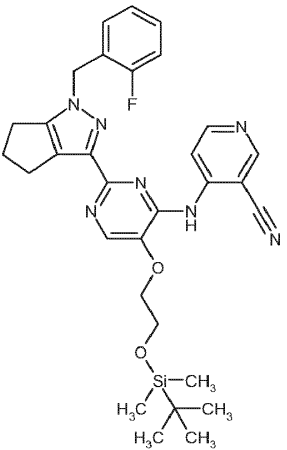
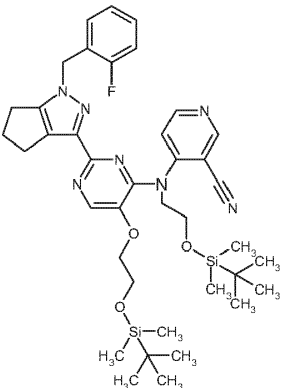
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento a partir de los materiales de partida indicados (SM = material de partida):

2-3-2 SM: 2-2-1		3-[(2-{1-(4-ethoxy-2,6-difluorobenzyl)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pirazol-3-yl}-4-(pyridin-4-ylamino)pyrimidin-5-yl)oxymethyl]oxetan-3-ylmethanol	¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,27 (t, 3H), 2,47 - 2,51 (m, 2H), 2,60 - 2,67 (m, 2H), 2,70 - 2,80 (m, 2H), 3,81 (d, 2H), 4,01 (c, 2H), 4,32 - 4,38 (m, 2H), 4,42 (s, 4H), 5,04 (t, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,73 - 6,79 (m, 2H), 7,89 - 7,97 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,33 - 8,40 (m, 2H), 8,75 (s, 1H).
2-3-3 SM: 2-2-1		2-{1-(4-ethoxy-2,6-difluorobenzyl)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pirazol-3-yl}-N-(pyridin-4-yl)-5-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]pyrimidin-4-amine	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,27 (t, 3H), 1,60 - 1,70 (m, 4H), 2,46 - 2,66 (m, 6H), 2,59 - 2,68 (m, 2H), 2,70 - 2,87 (m, 4H), 4,02 (c, 2H), 4,24 (t, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,68 - 6,83 (m, 2H), 7,94 - 8,05 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,31 - 8,39 (m, 2H), 9,10 (s, 1H).
2-3-4 SM: 2-8-1		4-{2-[1-(2-fluorobenzyl)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pirazol-3-yl]-5-[(3-(hidroximetil)oxetan-3-il]metoxi}pirimidin-4-il]amino] nicotinato etílico	¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,34 (t, 3H), 2,49 - 2,55 (m, 2H), 2,58 - 2,67 (m, 2H), 2,82 - 2,85 (m, 2H), 3,79 - 3,89 (m, 2H), 4,36 (c, 2H), 4,40 - 4,51 (m, 6H), 4,98 (t, 1H), 5,30 (s, 2H), 7,14 - 7,27 (m, 2H), 7,29 - 7,42 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,53 - 8,63 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,11 - 9,22 (m, 1H), 11,25 (s, 1H).

(Continuación)

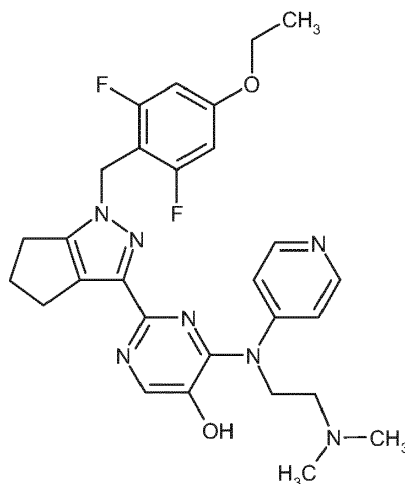
2-3-5 SM: 2-2-2		4-[(2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahydrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-[[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]metoxi}pirimidin-4-il]amino] nicotinonitrilo	$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 2,47 - 2,53 (m, 2H), 2,55 - 2,65 (m, 2H), 2,65 - 2,78 (m, 2H), 3,65 - 3,86 (m, 2H), 4,24 - 4,53 (m, 6H), 5,01 (t, 1H), 5,28 (s, 2H), 7,11-7,44 (m, 4H), 8,39 (s, 1H), 8,43 - 8,51 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,86 (s, 1H).
2-3-6 SM: 2-2-1		5-(2-[[<i>tert</i> -butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahydrociclopenta[c]pirazol-3-il]- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= - 0,01 (s, 6H), 0,79 (s, 9H), 1,27 (t, 3H), 2,49 2,57 (m, 2H), 2,60 - 2,69 (m, 2H), 2,70 - 2,80 (m, 2H), 3,87 - 4,00 (m, 2H), 4,00 - 4,09 (m, 2H), 4,27 (t, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,69 - 6,82 (m, 2H), 7,92 - 8,06 (m, 2H), 8,24 (s, 1 H), 8,30 - 8,39 (m, 2H), 8,92 (s, 1H).
2-3-7 SM: 2-2-2		4-((5-(2-[[<i>tert</i> -butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahydrociclopenta[c]pirazol-3-il]pirimidin-4-il]amino)nicotinonitrilo	Tiempo de retención: 1,65 min EM ES $^+$: 586,3 [M+H] $^+$

(Continuación)

2-3-8 SM: 2-1-12		4-((2-[1-(2-fluorobenzil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]pirimidin-4-il]amino) nicotinamida	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,16 (s, 3H), 2,53 - 2,59 (m, 2H), 2,60 - 2,69 (m, 2H), 2,78 - 2,89 (m, 2H), 2,93 (t, 2H), 4,36 (t, 2H), 5,32 (s, 2H), 7,14 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,46 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,46 - 8,56 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 12,16 (s, 1H).
2-3-9 SM: 2-1-12		4-((2-[1-(2-fluorobenzil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-[3-(metilsulfonil)propoxi]pirimidin-4-il]amino) nicotinamida	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,15-2,31 (m,2H), 2,51 - 2,59 (m, 2H), 2,59 - 2,70 (m, 2H), 2,78 - 2,88 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,41 - 3,54 (m, 2H), 4,30 (t, 2H), 5,32 (s, 2H), 7,15 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,46 (m, 2H), 7,87 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 12,18 (s, 1H).
2-3-10 SM: 2-2-2		4-((5-(2-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}etoxi)-2-[1-(2-fluorobenzil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]pirimidin-4-il]amino) nicotinonitrilo	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 0,03 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 2,43 - 2,48 (m, 2H), 2,58 - 2,67 (m, 2H), 2,68 - 2,76 (m, 2H), 3,95 - 4,00 (m, 2H), 4,33 - 4,39 (m, 2H), 5,31 (s a, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,17-7,45 (m, 5H), 8,41 (s, 1H), 8,65 (d, 1H).
2-3-11 SM: 2-2-2		4-[[5-(2-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}etoxi)-2-[1-(2-fluorobenzil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]pirimidin-4-il](2-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}etil)amino]nicotinonitrilo	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 0,02 (s, 6H), 0,02 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), 2,43 - 2,48 (m, 2H), 2,58 - 2,64 (m, 2H), 2,69 - 2,75 (m, 2H), 3,80 - 3,89 (m, 4H), 3,95 - 4,00 (m, 2H), 4,10 - 4,14 (m, 2H), 5,28 (s a, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,17 - 7,28 (m, 3H), 7,35 - 7,42 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,20 (s, 1 H), 8,34 (d, 1H).

Ejemplo 2-4-1

Preparación de 4-[[2-(dimetilamino)etil](piridin-4-il)amino]-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]pirimidin-5-ol



5

Como un producto secundario del **Ejemplo 2-3-1**, se aisló el compuesto diana: 20,8 mg (0,03 mmol, 16 %).

^1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,27 (t, 3H), 2,05 (s, 6H), 2,50 - 2,59 (m, 4H), 2,65 - 2,80 (m, 4H), 4,02 (c, 2H), 4,54 (t, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,69 - 6,82 (m, 2H), 7,12 (s, 1 H), 7,89 - 8,00 (m, 2H), 8,32 - 8,45 (m, 2H), 9,84 (s a, 1 H).

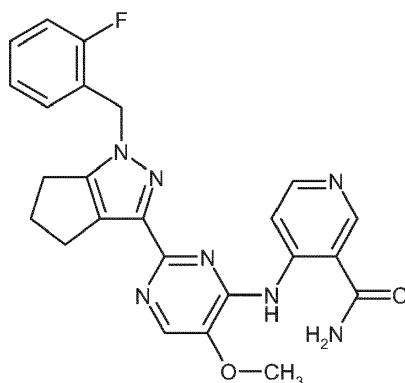
- 10 El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento a partir del material de partida indicado (SM = material de partida):

2-4-2 SM: 2-1-12		2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-[[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino]pirimidin-5-ol	^1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,27 (t, 3H), 1,46 - 1,63 (m, 4H), 2,12 - 2,32 (m, 4H), 2,49 - 2,58 (m, 2H), 2,63 - 2,80 (m, 6H), 4,02 (c, 2H), 4,57 (t, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,67 - 6,81 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,89 - 7,97 (m, 2H), 8,33 - 8,43 (m, 2H), 9,80 (s a, 1H).
------------------------	--	---	--

Ejemplo 2-5-1

Preparación de 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinamida

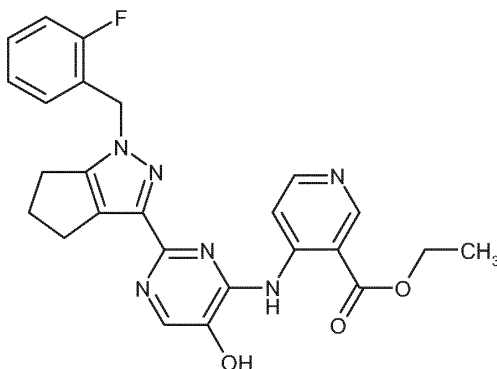
15



A 80 mg de 4-((2-[1-(2-fluorobenzyl)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pirazol-3-yl]-5-metoxipirimidin-4-il)amino)nicotinonitrilo **2-1-7** (0,181 mmol, 1,00 eq.) se dieron a TA con cuidado 0,28 ml de ácido sulfúrico. Se agitó la mezcla durante 3 días a TA. A continuación, se aplicó la mezcla de reacción gota a gota a agua con hielo y se fijó con solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M hasta un pH alcalino. Se filtró la suspensión y se secó el sólido resultante a 65 °C, proporcionando 86 mg (0,18 mmol, 83 %) del compuesto diana analíticamente puro.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,52 - 2,59 (m, 2H), 2,61 - 2,73 (m, 2H), 2,79 - 2,90 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 7,16 - 7,29 (m, 2H), 7,30 - 7,43 (m, 2H), 7,80 (s a, 1 H), 8,26 (s 1 H), 8,40 (s a, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 9,13 (d, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

Ejemplo 2-8-1 Preparación de 4-((2-[1-(2-fluorobenzil)-1,4,5,6-tetrahydrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il)amino)nicotinato etílico



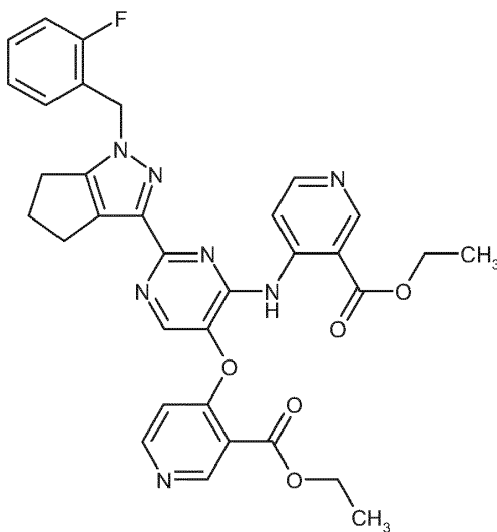
Se disolvieron 3,00 g de ácido fórmico-4-amino-2-[1-(2-fluorobenzil)-1,4,5,6-tetrahydrociclo-penta[c]pirazol-3-il]pirimidin-5-ol (1:1) **1-8-1** (9,22 mmol, 1,00 eq.) en 300 ml de DMF, se añadieron 6,37 g de carbonato de potasio (46,1 mmol, 5,00 eq) y, bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron 2,05 g de clorhidrato de 4-cloronicotinato de etilo (1:1) (9,22 mmol, 1,00 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante una noche, se filtró y se concentró el filtrado al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida dos veces, proporcionando 100 mg (0,21 mmol, 2,2 %) del compuesto diana analíticamente puro.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,38 (t, 3H), 2,53 -2,59 (m, 2H), 2,62 - 2,71 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 4,41 (c, 2H), 5,32 (s, 2H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 1H), 7,36 -7,43 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,25 (d,1H), 11,12 (s, 1 H).

Como producto secundario del **Ejemplo 2-8-1**, se aisló el siguiente compuesto: 77 mg (0,12 mmol, 1,3 %).

Ejemplo 2-9-1

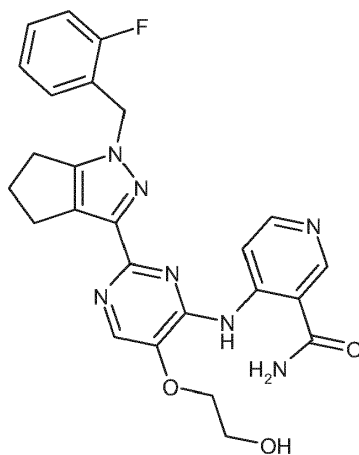
Preparación de 4-[(4-{[3-(etoxicarbonil)piridin-4-il]amino}-2-[1-(2-fluoro-bencil)-1,4,5,6-tetrahydrociclopenta[c]pirazol-3-il]pirimidin-5-il)oxi]nicotinato etílico



¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,23 (td, 6H), 2,49 - 2,58 (m, 2H), 2,61 - 2,71 (m, 2H), 2,78 - 2,92 (m, 2H), 4,26 (qd, 4H), 5,33 (s, 2H), 7,15 - 7,25 (m, 3H), 7,29 - 7,43 (m, 2H), 8,44 (s, 1 H), 8,60 (t, 2H), 8,98 (d, 2H), 9,07 - 9,14 (m, 1 H), 11,21 (s, 1 H).

5 Ejemplo 2-10-1

Preparación de 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il}amino)nicotinamida



Se añadieron 0,23 ml de ácido sulfúrico (4,18 mmol, 25,0 eq.) a 98 mg de 4-({5-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)-2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopenta[c]pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo **2-3-10** (0,167 mmol, 1,00 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante una noche. Se añadió solución acuosa de bicarbonato de sodio saturada, y se filtró la suspensión y se lavó con agua. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó 4,4 mg (0,01 mmol, 5 %) del compuesto diana analíticamente puro.

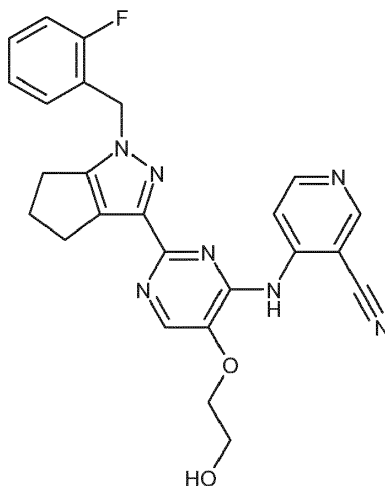
¹H-RMN (600MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,53 - 2,58 (m, 2H), 2,64 - 2,70 (m, 2H), 2,86 (t, 2H), 3,83 (c, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,76 (t, 1 H), 5,33 (s, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,32 - 7,36 (m, 1 H), 7,38 - 7,42 (m, 1 H), 7,90 (s a, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,43 (s a, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 12,19 (s, 1H).

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento a partir del material de partida indicado (SM = material de partida):

2-10-2 SM: 2-3-11		4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahydrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-(2-hidroxi-etoxi)pirimidin-4-il}(2-hidroxi-etil)amino)nicotinonitrilo amida	¹ H-RMN (600MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,59 - 2,64 (m, 2H), 2,79 (t, 2H), 3,67 - 3,74 (m, 4H), 4,04 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 4,75 (t, 1H), 5,07 (t, 1H), 5,30 (s, 2H), 7,19 - 7,29 (m, 3H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 11,20 (d, 1H).
-------------------------	--	--	---

Ejemplo 2-11-1

Preparación de 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-(2-hidroxi-etoxi)pirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo



5

10

15

Se disolvieron 32,7 mg de 4-({5-(2-{{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)etoxi}-2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo **2-3-10** (0,034 mmol, 1,00 eq.) en 0,58 ml de dioxano, y se añadieron 0,085 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano (0,341 mmol, 10,0 eq.), y se agitó a TA durante una noche. Se dividió la mezcla de reacción entre solución acuosa medio saturada de cloruro de amonio y DCM/isopropanol (4:1). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre un filtro de silicio y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de capa fina de purificación de masa dirigida (DCM / metanol (9:1)), proporcionando 8,7 mg (0,02 mmol, 54 %) del compuesto diana analíticamente puro.

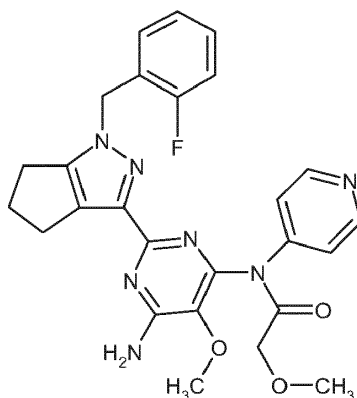
¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,40 - 2,47 (m, 2H), 2,56 - 2,65 (m, 2H), 2,65 - 2,73 (m, 2H), 3,72 - 3,84 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 5,00 (s a, 1 H), 5,29 (s, 2H), 7,15 - 7,33 (m, 3H), 7,33 - 7,43 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,69 (d, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,99 (s a, 1 H).

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento a partir de los materiales de partida indicados (SM = material de partida):

2-11-2 SM: 2-3-6		2-({2-[1-(4-etoxy-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahydrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etanol	¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,27 (t, 3H), 2,47 - 2,51 (m, 2H), 2,59 - 2,67 (m, 2H), 2,71 - 2,81 (m, 2H), 3,69 - 3,82 (m, 2H), 4,03 (c, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,03 (t, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,68 - 6,83 (m, 2H), 7,90 - 8,02 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,34 - 8,43 (m, 2H), 8,97 (s, 1H).
------------------------	--	---	--

Ejemplo 2-12-1

Preparación de *N*-{6-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahydrociclopenta[c]-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}-2-metoxi-*N*-(piridin-4-il)acetamida



5

Se disolvieron 50 mg de 2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahydrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4,6-diamina **2-1-4** (0,116 mmol, 1,0 eq.) y 12 mg de trietilamina (0,116 mmol, 1,0 eq.) en 600 µl de DMF, y se enfriaron hasta 0 °C. Tras la adición de 13 mg de cloruro de metoxiacetilo (0,116 mmol, 1,0 eq.), se agitó la mezcla de reacción durante cinco h a TA. Tras la dilución con agua, se extrajo el producto en bruto con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, produciendo 37 mg (0,07 mmol, 60 %) del compuesto diana analíticamente puro.

10

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,36 - 2,44 (m, 2H), 2,54 - 2,60 (m, 2H), 2,60 - 2,68 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,11 - 7,25 (m, 7H), 7,30 - 7,40 (m, 1 H), 8,41 - 8,53 (m, 2H).

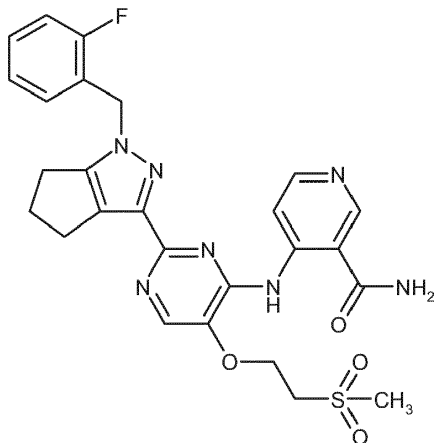
15

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento a partir del material de partida indicado (SM = material de partida):

2-12-2 SM: 2-1-4		<i>N</i> -{6-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahydrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}- <i>N</i> -(piridin-4-il)acetamida	¹ H-RMN (600MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,10 (s, 3H), 2,36 - 2,44 (m, 2H), 2,53 - 2,65 (m, 4H), 3,51 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 7,06 - 7,30 (m, 7H), 7,31 - 7,41 (m, 1H), 8,41 - 8,50 (m, 2H).
------------------------	--	--	---

Ejemplo 2-13-1

Preparación de 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-4-il}amino)nicotinamida



- 5 Se disolvieron 19 mg de 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-4-il}amino)nicotinamida **2-3-8** (0,037 mmol, 1,0 eq.) en cloroformo y se enfriaron hasta 0 °C. Se añadieron 25 mg de ácido *meta*-cloroperbenzoico (0,095 mmol, 2,6 eq.), y se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadieron cloroformo y 5 ml de solución de tiosulfato de sodio al 10 %. Se agitó la mezcla durante una noche. Se extrajo la capa orgánica con solución de bicarbonato de sodio concentrada dos veces, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se cristalizó el residuo en metanol, proporcionando 12 mg (0,02 mmol, 51 %) del compuesto diana puro al 85 %.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,50 - 2,61 (m, 2H), 2,61 - 2,69 (m, 2H), 2,78 - 2,92 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,18 - 7,49 (m, 4H), 7,98 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,42 - 8,58 (m, 2H), 8,92 (s, 1 H), 9,12 (d, 1 H), 12,20 (s, 1 H).

15 Investigaciones biológicas

Los siguientes ensayos se pueden usar para ilustrar la utilidad comercial de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

Los ejemplos se ensayaron en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se ensayaron más de una vez, los datos se presentan bien como valores medios o como valores de la mediana, en los que:

- 20 • el valor medio, también denominado valor medio aritmético, representa la suma de los valores obtenidos, dividida entre el número de veces ensayadas; y
- el valor de la mediana representa el número medio del grupo de valores cuando se clasifican en orden ascendente o descendente. Si el número de valores del conjunto de datos es impar, la mediana es el valor central. Si el número de valores del conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores centrales.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores medios calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos del ensayo de uno o más lotes sintéticos.

Ensayo biológico 1.0:**30 Ensayo de quinasa Bub1**

Se cuantificaron las actividades inhibitoras de Bub1 de los compuestos descritos en la presente invención usando un ensayo de quinasa de transferencia de energía de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET), que mide la fosforilación del péptido sintético biotina-Ahx-VLLPKKSFAEPG (extremo C-terminal en forma de amida), adquirido, por ejemplo, en Biosyntan (Berlín, Alemania) por el dominio catalítico (recombinante) de Bub1 humana (aminoácidos 704-1085), expresado en células de insecto Hi5 con un marcador de His6 N-terminal y purificado por afinidad (Ni-NTA) y cromatografía de exclusión por tamaño.

En un ensayo típico, se ensayaron 11 concentraciones diferentes de cada compuesto (0,1 nM, 0,33 nM, 1,1 nM, 3,8 nM, 13 nM, 44 nM, 0,15 μM, 0,51 μM, 1,7 μM, 5,9 μM y 20 μM) por duplicado dentro de la misma placa de microtitulación. Con este fin, se prepararon previamente soluciones de compuesto concentrado 100 veces (en DMSO) mediante dilución en serie (1:3,4) de soluciones madre 2 mM en una placa de microtitulación fuente clara de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), de la que se transfirieron 50 nl de

compuestos a una placa de microtitulación de ensayo negra de bajo volumen del mismo proveedor. Posteriormente, se añadieron 2 µl de Bub1 (la concentración final de Bub1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzima para estar dentro del intervalo dinámico lineal del ensayo: normalmente, se usaron ~200 ng/ml) en tampón de ensayo acuoso [Tris 50 mM/HCl pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM (MgCl₂), cloruro de potasio 200 mM (KCl), ditioneitol 1,0 mM (DTT), orto-vanadato de sodio 0,1 mM, glicerol al 1 % (v/v), albúmina de suero bovino (BSA) al 0,01 % (p/v), Triton X-100 al 0,005 % (v/v) (Sigma), 1 x mezcla de inhibidor de proteasa libre de EDTA completo (Roche)] a los compuestos en la placa de ensayo, y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir el preequilibrio de los complejos de enzima-inhibidor putativos antes de iniciarse la reacción de la quinasa, que se inició mediante la adición de 3 µl de solución concentrada 1,67 veces (en el tampón de ensayo) de adenosina-trifosfato (ATP, concentración final de 10 µM) y sustrato de péptido (concentración final de 1 µM). La mezcla resultante (volumen final de 5 µl) se incubó a 22 °C durante 60 min, y la reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución acuosa de EDTA (EDTA 50 mM, en HEPES 100 mM, pH 7,5 y albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v)) que también contenía los reactivos de detección de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-serina fosforilada 1 nM [Merck Millipore, cat. n.º 35-001] y el anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE UE-W1024 0,4 nM [Perkin-Elmer, producto n.º AD0077, como alternativa, se puede usar un anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con criptato de terbio]). Se incubó además la mezcla de reacción detenida durante 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejos entre péptidos y reactivos de detección. Posteriormente, se evaluó la cantidad de producto mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia desde el complejo de quelato de Eu-anticuerpo que reconoce el resto de fosfoserina al estreptavidina-XL665 unido al resto de biotina del péptido. Con este fin, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 330-350 nm en un lector de placas de TR-FRET, por ejemplo, un Rubystar o un Pherastar (ambos de BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer), y se tomó la proporción de las emisiones (665 nm/622 nm) como indicador de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron usando dos conjuntos de (normalmente 32) pocillos de control para la actividad de Bub1 alta (= reacción enzimática sin inhibidor = 0 % = inhibición mínima) y baja (= todos los componentes del ensayo sin enzima = 100 % = inhibición máxima). Se calcularon los valores de CI₅₀ mediante el ajuste de los datos de inhibición normalizados a una ecuación logística de 4 parámetros (mínimo, máximo, CI₅₀, pendiente; $Y = \text{Máx} + (\text{Mín} - \text{Máx}) / (1 + (X/\text{CI}_{50})^{\text{pendiente}})$).

Ensayo biológico 2.0:

Ensayo de proliferación:

Se sembraron células tumorales cultivadas (las células se adquirieron en la ATCC, a excepción de HeLa-MaTu y HeLa-MaTu-ADR, que se adquirieron en EPO-GmbH, Berlín) a una densidad de 1.000 a 5.000 células/pocillo, dependiendo de la velocidad de crecimiento de la línea celular respectiva, en una placa de microtitulación de 96 pocillos en 200 µl de su respectivo medio de crecimiento complementado con suero de ternera fetal al 10 %. Tras 24 h, se tiñeron las células de una placa (placa de punto cero) con cristal violeta (véase más adelante), mientras que el medio de las otras placas se reemplazó por medio de cultivo recién preparado (200 µl), al que se añadieron las sustancias de ensayo a diferentes concentraciones (0 µM, así como en el intervalo de 0,001-10 µM; la concentración final del disolvente DMSO era del 0,5 %). Se incubaron las células durante 4 días en presencia de sustancias de ensayo. Se determinó la proliferación celular mediante la tinción de las células con cristal violeta: las células se fijaron mediante la adición de 20 µl/punto de medición de una solución de aldehído glutárico al 11 % durante 15 min a temperatura ambiente. Tras tres ciclos de lavado de las células fijadas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. Se tiñeron las células mediante la adición de 100 µl/punto de medición de una solución de cristal violeta al 0,1 % (pH 3,0). Tras tres ciclos de lavado de las células teñidas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. Se disolvió el colorante mediante la adición de 100 µl/punto de medición de una solución de ácido acético al 10 %. Se determinó la absorción por fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El cambio del número de células, en porcentaje, se calculó mediante la normalización de los valores medidos con los valores de absorción de la placa de punto cero (= 0 %) y la absorción de las células no tratadas (0 µM) (= 100 %). Los valores de CI₅₀ se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros.

Tabla 1. Los compuestos se han evaluado en las siguientes líneas celulares, que ilustran las subindicaciones enumeradas

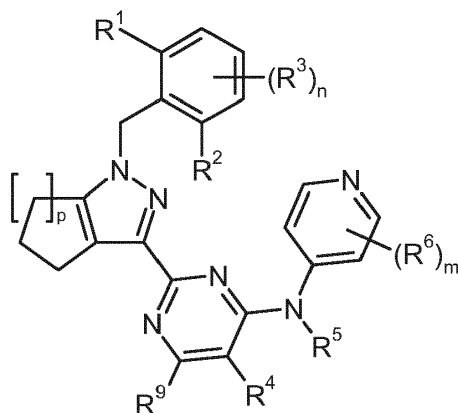
Indicación tumoral	Línea celular
Cáncer de cuello uterino	HeLa
	HeLa-MaTu-ADR
Cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC)	NCI-H460
Cáncer de próstata	DU145
Cáncer de colon	Caco2
Melanoma	B16F 10

La siguiente tabla da los datos de los ejemplos de la presente invención para los ensayos biológicos 1 y 2:

Ejemplo n.º	Ensayo biológico 1: Ensayo de la quinasa Bub1 CI₅₀ mediana [mol/l]	Ensayo biológico 2: Ensayo de proliferación (línea celular HeLa) CI₅₀ mediana [mol/l]
2-1-1	5E-09	6E-06
2-1-2	1E-08	≥1E-05
2-1-3	5E-08	≥1E-05
2-1-4	9E-08	≥1E-05
2-1-5	1E-07	n.d.
2-1-6	1E-07	≥1E-05
2-1-7	2E-07	≥1E-05
2-1-8	3E-06	n.d.
2-1-9	2E-05	n.d.
2-1-10	3E-07	≥1E-05
2-1-11	2E-07	n.d.
2-1-12	2E-07	≥1E-05
2-1-13	3E-07	≥1E-05
2-2-1	2E-08	≥1E-05
2-2-2	7E-08	6E-06
2-2-3	1E-07	≥1E-05
2-3-1	9E-09	1E-06
2-3-2	6E-09	≥1E-05
2-3-3	2E-08	1E-06
2-3-4	4E-08	≥1E-05
2-3-5	4E-08	4E-06
2-3-6	1E-07	n.d.
2-3-8	2E-08	n.d.
2-3-9	1E-07	≥1E-05
2-4-1	2E-07	≥ 1E-05
2-4-2	9E-07	≥ 1E-05
2-5-1	1E-08	≥ 1E-05
2-8-1	3E-08	≥ 1E-05
2-9-1	5E-07	n.d.
2-10-1	7E-08	5E-05
2-10-2	2E-06	≥ 1E-05
2-11-1	4E-07	≥ 1E-05
2-11-2	4E-09	4E-06
2-12-1	6E-06	n.d.
2-12-2	2E-05	
2-13-1	3E-08	≥ 1E-05

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I).



(I)

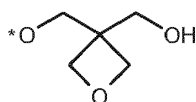
en la que

- 5 R¹/R² son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃,
R³ es, independientemente entre sí, hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆,
cicloalquilo C₃₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, ciano, C(O)NR¹⁶R¹⁷,
10 n es 1, 2, 3,
R⁴ es

- (a) hidrógeno,
(b) hidroxilo,
(c) alcoxi C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con

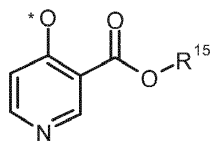
- (c1) 1-2 OH,
(c2) NR¹¹R¹²,
(c3) -S-(alquilo C₁₋₆),
(c4) -S(O)-(alquilo C₁₋₆),
(c5) -S(O)₂-(alquilo C₁₋₆),

(d)



en la que el * es el punto de unión,

- (e) NR¹³R¹⁴,
(f) NHC(O)-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₃,
25 (g) NHC(O)NH-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₃,
(h)



en la que el * es el punto de unión,

R⁵ es

- (a) hidrógeno,

- (b) alquilo C₁₋₆,
 (c) -(alquilen C₁₋₆)-O-(alquilo C₁₋₃),
 (d) hidroxialquilo C₂₋₆,
 (e) -C(O)-(alquilo C₁₋₆),
 (f) -C(O)-(alquilen C₁₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆),
 (g) -(alquilen C₂₋₆)-NR¹¹R¹²,

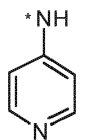
R⁶ es

- (a) hidrógeno,
 (b) halógeno,
 (c) ciano,
 (d) C(O)NR¹⁶R¹⁷,
 (e) C(O)OR¹⁵,

m es 1,2,

R⁹ es

- (a) hidrógeno,
 (b) NR¹³R¹⁴,
 (c) -NH-C(O)-(alquilo C₁₋₆),
 (d) -NH-C(O)-(alquilen C₁₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆),
 (e)



en la que el * es el punto de unión,

- (f) hidroxi,
 (g) alcoxi C₁₋₆,

p es 1, 2,

R¹¹, R¹² son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 4 a 7 miembros, en el que, para el grupo amino cíclico de 6 a 7 miembros, un grupo metileno puede estar reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, R¹³, R¹⁴ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 4 a 7 miembros, en el que, para el grupo amino cíclico de 6 a 7 miembros, un grupo metileno puede estar reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆,

R¹⁶, R¹⁷ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o R¹⁶ y R¹⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 4 a 7 miembros, en el que, para el grupo amino cíclico de 6 a 7 miembros, un grupo metileno puede estar reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

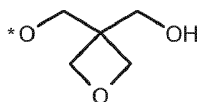
2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹/R² son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, R³ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₄, ciano, C(O)NR¹⁶R¹⁷, n es 1, R⁴ es

- (b) hidroxi,
 (c) alcoxi C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con

- (c1) OH,
 (c2) NR¹¹R¹²,
 (c3) -S-(alquilo C₁₋₃),
 (c4) -S(O)-(alquilo C₁₋₃),
 (c5) -S(O)₂-(alquilo C₁₋₃),

(d)



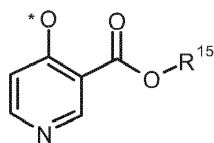
en la que el * es el punto de unión,

(e) $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

(f) NHC(O) -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-3} ,

(g) NHC(O)NH -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-3} ,

(h)



en la que el * es el punto de unión,

R^5 es

(a) hidrógeno,

(d) hidroxialquilo C_{2-4} , usw,

(e) $-\text{C(O)}-(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,

(f) $-\text{C(O)}-(\text{alquilen } \text{C}_{1-4})-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,

(g) $-(\text{alquilen } \text{C}_{2-4})-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$,

R^6 es

(a) hidrógeno,

(c) ciano,

(d) $\text{C(O)NR}^{16}\text{R}^{17}$,

(e) C(O)OR^{15} ,

m es 1,

R^9 es

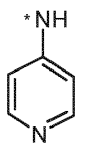
(a) hidrógeno,

(b) amino,

(c) $-\text{NH-C(O)}-(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,

(d) $-\text{NH-C(O)}-(\text{alquilen } \text{C}_{1-4})-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,

(e)



en la que el * es el punto de unión,

(f) hidroxilo,

(g) alcoxi C_{1-3} ,

p es 1, 2,

R^{11} , R^{12} son, independientemente entre sí, alquilo C_{1-4} ,

o R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 5 a 6 miembros,

R^{13} , R^{14} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 6 miembros, en el que un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno,

R^{15} es alquilo C_{1-4} ,

R^{16} , R^{17} son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_{1-4} ,

O R^{16} y R^{17} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 5 a 6 miembros,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

5 3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R^1/R^2 son, independientemente entre sí, hidrógeno o halógeno,

R^3 es hidrógeno, alcoxi C_{1-4} ,

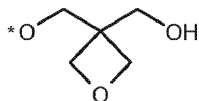
n es 1,

10 R^4 es

(a) hidroxilo,

(c) alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, o $NR^{11}R^{12}$ o $-S-(\text{alquilo } C_{1-3})$ o $-S(O)_2-(\text{alquilo } C_{1-3})$,

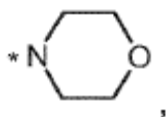
(d)



15

en la que el * es el punto de unión,

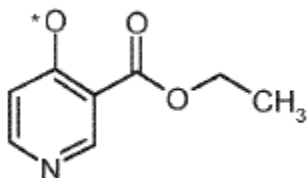
(e)



20

en la que el * es el punto de unión,

(f)



en la que el * es el punto de unión,

R^5 es

(a) hidrógeno,

(d) hidroxietilo,

(e) $-C(O)-(\text{alquilo } C_{1-3})$,

(f) $-C(O)-(\text{alquilen } C_{1-3})-O-(\text{alquilo } C_{1-3})$,

(g) $-(\text{alquilen } C_{2-3})-NR^{11}R^{12}$,

25

R^6 es

(a) hidrógeno,

(c) ciano,

(d) $C(O)NH_2$,

(e) $C(O)OR^{15}$,

30

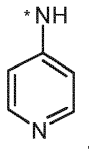
m es 1,

R^9 es

35

(a) hidrógeno,

- (b) amino,
 (c) -NH-C(O)-(alquilo C₁₋₄),
 (d) -NH-C(O)-(alquilen C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄),
 (e)



5

en la que el * es el punto de unión,

R¹¹ y R¹² son, independientemente entre sí, alquilo C₁₋₃, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico de 5 miembros,

R¹⁵ es alquilo C₁₋₃,

p es 1,2,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹/R² son, independientemente entre sí, hidrógeno o flúor,

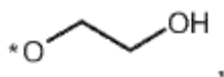
R³ es hidrógeno, metoxi o etoxi

n es 1,

R⁴ es

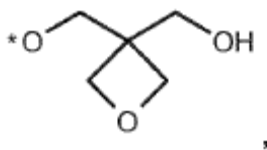
(a) hidroxilo,

(b)



en la que el * es el punto de unión,

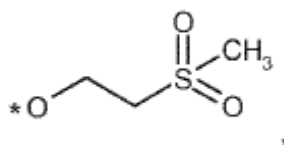
(c)



25

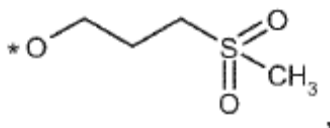
en la que el * es el punto de unión,

(d)



en la que el * es el punto de unión,

(e)



en la que el * es el punto de unión,

R⁵ es hidrógeno

R⁶ es

- 5 (a) hidrógeno,
(b) ciano,

m es 1,

R⁹ es hidrógeno,

p es 1,

- 10 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

5. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

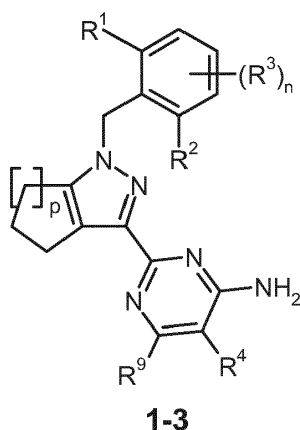
2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
2-[1-(2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4,6-diamina
2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-(morfolin-4-il)-N-(piridin-4-il)pirimidin-4,6-diamina
2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo
2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-(morfolin-4-il)-N,N'-di(piridin-4-il)pirimidin-4,6-diamina
2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi-N,N'-di(piridin-4-il)pirimidin-4,6-diamina
N-{2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi-6-(piridin-4-ilamino)pirimidin-4-il}-2-metoxiacetamida
N-{2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxi-6-(piridin-4-ilamino)pirimidin-4-il}acetamida
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il}amino)nicotinamida
2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol
2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo
2-[1-(4-metoxibencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol
5-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
{3-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)metil]oxetan-3-il}metanol
2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-N-(piridin-4-il)-5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]pirimidin-4-amina
4-[(2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-[(3-(hidroximetil)oxetan-3-il]metoxi)pirimidin-4-il]amino]nicotinato etílico
4-[(2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-[(3-(hidroximetil)oxetan-3-il]metoxi)pirimidin-4-il]amino]nicotinonitrilo
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]pirimidin-4-il}amino)nicotinamida
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-[3-(metilsulfonil)propoxi]pirimidin-4-il}amino)nicotinamida
4-[(2-(dimetilamino)etil)(piridin-4-il)amino]-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]pirimidin-5-ol
2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-{piridin-4-il[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino}pirimidin-5-ol
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinamida
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il}amino)nicotinato etílico

(continuación)

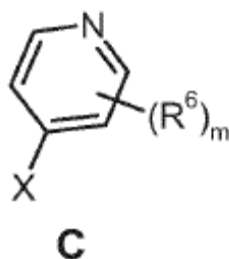
4-[(4-{[3-(etoxicarbonil)piridin-4-il]amino}-2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]pirimidin-5-il]oxi]nicotinato
4-[(2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il]amino]nicotinamida
4-[(2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il](2-hidroxietil)amino]nicotinamida
4-[(2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il]amino]nicotinonitrilo
2-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)etanol
<i>N</i> -{6-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}-2-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)acetamida
<i>N</i> -{6-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}- <i>N</i> -(piridin-4-il)acetamida
4-[(2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-4-il]amino]nicotinamida

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

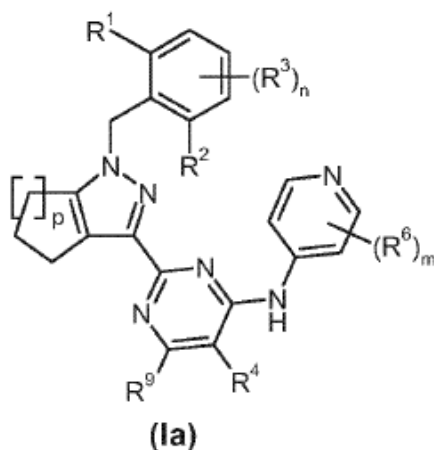
- 5 6. Procedimiento de fabricación de los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁵ es hidrógeno como se refleja en la fórmula (Ia), **caracterizado porque** un compuesto (1-3)



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁹, y n y p tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (C)

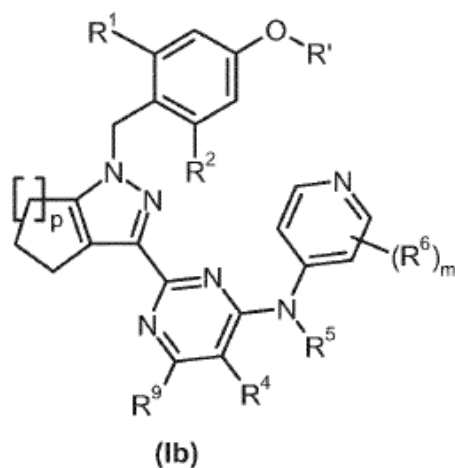


- 10 en la que R⁶ y m tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1, y X representa F, Cl, Br, I, ácido borónico o un éster de ácido borónico, en presencia de una base adecuada, y un catalizador de paladio adecuado, opcionalmente, en presencia de un ligando adecuado, para formar un compuesto de fórmula (Ia):



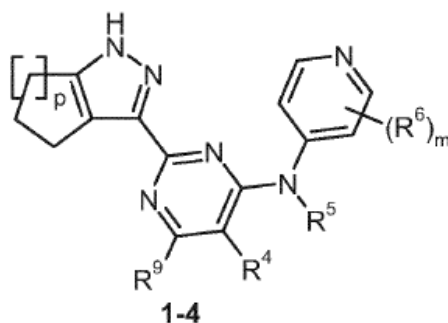
que, opcionalmente, se desprotege posteriormente para formar un compuesto de fórmula general (I), en la que R⁵ es hidrógeno y R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁹, y n y m y p tienen el significado como se ha definido en la reivindicación 1.

- 5 7. Procedimiento de fabricación de los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** un compuesto de fórmula (Ib)

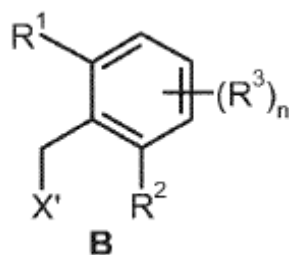


en la que R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, y m y p tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1 y R' es alquilo C₁₋₆ o bencilo,

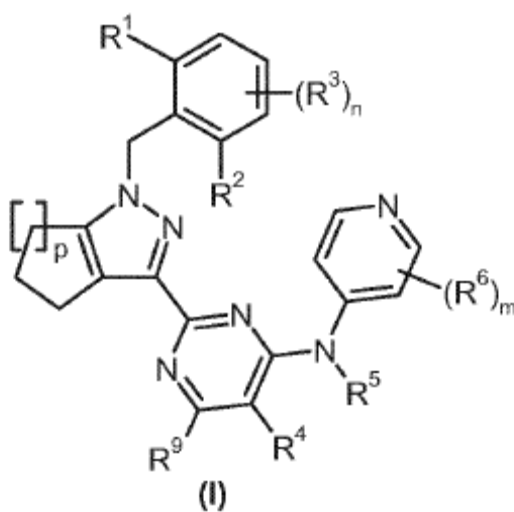
se trata con un sistema de ácido adecuado para escindir el grupo fenólico para obtener un compuesto de fórmula 1-4



que se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (B)

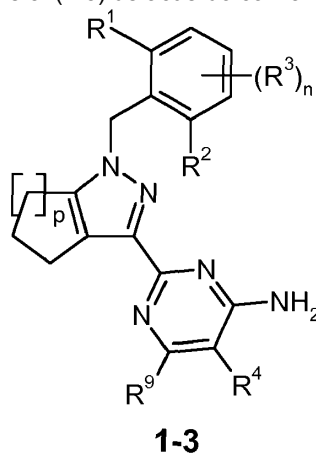


en la que R¹, R², R³ y n tienen el significado definido en la reivindicación 1, y X' representa F, Cl, Br, I o un sulfonato, en presencia de una base adecuada, para formar un compuesto de fórmula (I)



5

8. Un compuesto intermedio de fórmula general (1-3) de acuerdo con la reivindicación 6,



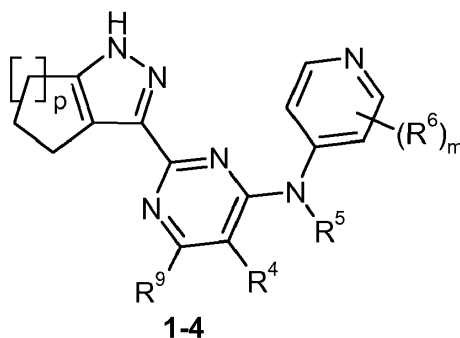
en la que

R¹, R² es, independientemente entre sí, flúor, cloro y bromo,

R³, R⁴, R⁹, y n y p tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1.

10

9. Un compuesto intermedio de fórmula general (1-4) de acuerdo con la reivindicación 7,



en la que R^4 , R^6 , R^9 , y m y p tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1.

10. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades.

5 11. El compuesto de fórmula general (I) para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que las enfermedades son enfermedades y/o trastornos hiperproliferativos sensibles a la inducción de la muerte celular.

12. El compuesto de fórmula general (I) para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que las enfermedades y/o los trastornos hiperproliferativos sensibles a la inducción de la muerte celular son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

10 13. El compuesto de fórmula general (I) para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad hiperproliferativa es cáncer de cuello uterino.

14. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, junto con al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

15 15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 14 para el tratamiento de tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

16. Una combinación que comprende uno o más primeros principios activos seleccionados de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y uno o más segundos principios activos seleccionados entre agentes antineoplásicos quimioterapéuticos y agentes antineoplásicos específicos de la diana.