

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 703**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.01.2011 PCT/GB2011/000086**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2011 WO11089400**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2011 E 11703723 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2526102**

54 Título: **Inhibidores de PI3-quinasa**

30 Prioridad:

22.01.2010 EP 10380012

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.07.2017

73 Titular/es:

**FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL DE
INVESTIGACIONES ONCOLÓGICAS CARLOS III
(100.0%)
C/ Melchor Fernandez Almagro 3
28029 Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**PASTOR FERNÁNDEZ, JOAQUIN;
MARTÍNEZ GONZÁLEZ, SONIA;
ALVAREZ ESCOBAR, ROSA MARÍA;
RODRÍGUEZ HERGUETA, ANTONIO;
MARTÍN HERNANDO, JOSÉ IGNACIO y
RAMOS LIMA, FRANCISCO, JAVIER**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 627 703 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de PI3-quinasa

Campo de la Invención

5 Esta invención se refiere a nuevos compuestos de utilidad farmacéutica, dichos compuestos son útiles como inhibidores de proteínas quinasas o de quinasas lipídicas (tales como inhibidores de la familia de las quinasas del fosfoinositol 3'OH (PI3 quinasa), particularmente el subtipo de la clase I de PI3K. Los compuestos también pueden ser útiles como inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR)). Los compuestos presentan una potencial utilidad en el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer. La invención también se refiere al uso de dichos compuestos como medicamentos, al uso de tales compuestos para diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ* e *in vivo* de células mamíferas (o las afecciones patológicas asociadas), a las composiciones farmacéuticas que las contienen, y a las rutas sintéticas para su producción.

Antecedentes de la invención

15 El funcionamiento incorrecto de las proteínas quinasas (PK) es el distintivo de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y de los proto-oncogenes implicados en cánceres humanos codifican PK. La actividad potenciada de PK también está implicada en muchas enfermedades no malignas, tales como hiperplasia benigna de la próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociadas con arterosclerosis, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis en la artritis y estenosis y reestenosis postquirúrgicos. Las PK también están implicadas en afecciones inflamatorias y en la multiplicación de virus y de parásitos. Las PK pueden también desempeñar un papel principal en la patogénesis y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos.

Para una referencia general sobre el mal funcionamiento o la mala regulación de las PK véase, por ejemplo, *Current Opinion in Chemical Biology* 1999, 3, 459 - 465.

25 Las fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) son una familia de lípido y serina/treonina quinasas que catalizan la fosforilación del lípido de la membrana fosfatidilinositol (PI) en la posición 3'-OH del anillo del inositol para producir fosfoinositol-3-fosfato (PIP), fosfoinositol-3,4-difosfato (PIP₂) y fosfoinositol-3,4,5-trifosfato (PIP₃), que actúan como puntos de reclutamiento para varias proteínas intracelulares de señalización, con las cuales forman complejos de señalización para transmitir señales extracelulares a la cara citoplasmática de la membrana plasmática. Estos subtipos del 3'-fosfoinositol funcionan como los segundos mensajeros en rutas intracelulares de transducción de señales (véase, por ejemplo, *Trends Biochem. Sci.* 22 87,267-72 (1997) de Vanhaesebroeck *et al.*; *Chem. Rev.* 101 (8), 2365-80 (2001) de Leslie *et al* (2001); *Annu. Rev. Cell. Dev. Boil.* 17, 615-75 (2001) de Katso *et al*, y *Cell. Mol. Life Sci.* 59 (5), 761-79 (2002) de Toker *et al*).

30 Las múltiples isoformas de PI3K clasificadas por sus subunidades catalíticas, su regulación por las correspondientes subunidades reguladoras, sus patrones de expresión y sus funciones específicas de señalización (p110 α , β , δ , γ) llevan a cabo esta reacción enzimática (*Exp. Cell. Res.* 25 (1), 239-54 (1999) de Vanhaesebroeck y Katso *et al.*, 2001, arriba).

35 Las isoformas estrechamente relacionadas p110 α y β son expresadas en todas partes, mientras que la δ y la γ son expresadas más específicamente en el sistema de células hematopoyéticas, células musculares lisas, miocitos y células endoteliales (véase, por ejemplo, *Trends Biochem. Sci.* 22 (7), 267-72 (1997) de Vanhaesebroeck *et al*). Su expresión también puede ser regulada de manera inducible dependiendo del tipo de tejido celular y de los estímulos, así como del contexto de la enfermedad. La posibilidad de inducción de expresión de la proteína incluye tanto la síntesis de las proteínas como la estabilización de la proteína que es en parte regulada por la asociación con las subunidades reguladoras.

45 Hasta el momento han sido identificadas ocho PI3K de mamíferos, incluyendo cuatro PI3K de clase I. La clase I incluye PI3K α , PI3K β y PI3K δ . Todas las enzimas de la clase I son complejos heterodiméricos que poseen una subunidad catalítica (p110 α , p110 β o p110 δ) asociada con un dominio SH2 que contiene la subunidad del adaptador p85. Las PI3K de la Clase I se activan a través de la señalización de la tirosina quinasa y están implicadas en la supervivencia y la proliferación celular. PI3K α y PI3K β también se han relacionado con la tumorigénesis en varios cánceres humanos. Por lo tanto, los inhibidores farmacológicos de PI3K α y PI3K β son útiles para el tratamiento de diversos tipos de cáncer.

50 El único miembro de la Clase Ib de las PI3K, PI3K γ consta de una subunidad catalítica p110 γ , que está asociada con una subunidad reguladora p110. PI3K γ es regulada por receptores acoplados a proteína G (GPCR) a través de asociación con las subunidades $\beta\gamma$ de proteínas G heterotrimérica. PI3K γ se expresa principalmente en las células hematopoyéticas y en los cardiomiocitos y está implicada en la inflamación y en la función de los mastocitos. Por ello, los inhibidores de la PI3K γ son útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades inflamatorias, de alergias y de enfermedades cardiovasculares.

Estas observaciones muestran que la desregulación de la fosfoinositol-3-quinasa así como la de los componentes de su cascada de señalización tanto por arriba como por abajo es una de las desregulaciones más comunes asociadas a los cánceres humanos y a las enfermedades proliferativas (véase por ejemplo, Parsons *et al.*, *Nature* 436:792 (2005), Hennessey *et al.*, *Nature Rev. Drug Discovery* 4: 988-1004 (2005)).

5 La diana de la rapamicina en los mamíferos (mTOR), también conocida como la proteína 1 asociada a la rapamicina-proteína 12 de unión FK506 (FRAP1) es una proteína que en seres humanos es codificada por el gen *FRAP1*. mTOR es una serina/treonina proteína quinasa que regula el crecimiento celular, la proliferación celular, la movilidad celular, la supervivencia celular, la síntesis de proteínas y la transcripción. Se cree que la inhibición de las mTOR puede ser útil para el tratamiento de diversas enfermedades/afecciones tales como el cáncer (por ejemplo, como se describe en Easton *et al.* (2006); "mTOR and cancer therapy", *Oncogene* 25 (48): 6436-46).

El listado o la discusión de un documento al parecer publicado con anterioridad en esta memoria descriptiva no se debe tomar necesariamente como reconocimiento de que sea parte del estado de la técnica o sea de conocimiento común general.

15 Tanto la solicitud de patente US 2009/0163489 como la solicitud de patente internacional WO 2009/085230, ambas describen varias moléculas que contienen un biciclo 6,5-condensado, que pueden ser útiles como inhibidores de la quinasa PI3 (PI3-K). Sin embargo, estos documentos no se refieren a los compuestos 6,5-bicíclicos que están sustituidos en el anillo de 6 miembros con al menos dos sustituyentes, un grupo de aromáticos y un grupo morfolinilo, o a los compuestos que están sustituidos en el anillo de 5 miembros con un alquilo o un heterocicloalquilo (unidos a través de un átomo de carbono).

20 Las solicitudes internacionales de patente WO 2007/127175 y WO 2006/046040 describen ambas varias tienopirimidinas y furopirimidinas, de uso potencial como inhibidores de PI3-K. Sin embargo, estos documentos no describen ni sugieren cualquier otro compuesto bicíclico 6,5-condensado.

25 La solicitud internacional de patente WO 2004/092177 describe varias triazolopirazinas para su uso en la modulación de las vías de señalización del receptor de la adenosina A_{2a}. Las solicitudes internacionales de patente WO 2006/027346, WO 2007/032936, WO 2005/042537, WO 2007/088168, WO 2008/131050, WO 03/000693, WO 2004/005290 y WO 2004/005291 y la solicitud norteamericana de patente US 2006/0084650 (y la solicitud de patente internacional WO 2006/044687) describen varios compuestos bicíclicos que pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades/trastornos como el cáncer, dolor, trastornos neurodegenerativos y/o que pueden ser útiles como inhibidores de quinasa. Sin embargo, dichos documentos no se refieren a estos biciclos que están directamente sustituidos tanto con un grupo aromático como con un grupo morfolinilo.

30 Las solicitudes internacionales de patente WO 2008/113469 y WO 2009/007029 describen diversos compuestos incluidos los compuestos bicíclicos, para su uso en el tratamiento de enfermedades como las enfermedades hematológicas. Sin embargo, estos documentos no se refieren a compuestos bicíclicos que están sustituidos con un grupo morfolinilo.

35 El artículo de la revista Chorvat *et al.*, *J. Med. Chem.* 1999, 42, 833 describe varios compuestos bicíclicos que pueden poseer actividad biológica. Sin embargo, no hay ninguna revelación de biciclos 6,5-condensados en los que el anillo de 6 miembros esté directamente sustituido con un grupo aromático.

40 La solicitud internacional de patente WO 2005/035532 describe varias triazolopirazinonas que pueden ser útiles en el tratamiento del asma u otra afección mediada por la quinasa sintasa de glucógeno. Sin embargo, este documento sólo describe compuestos 6,5-bicíclicos en los que hay un grupo carbonilo unido al anillo de 5 miembros.

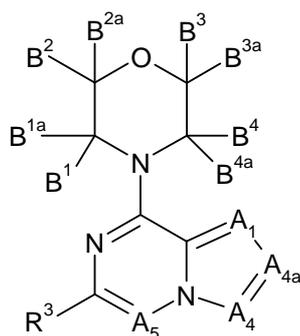
45 Las solicitudes de patente norteamericanas US 2007/078136 y US 2008/045536 (y su solicitud equivalente WO 2007/038314), así como la solicitud internacional de patente WO 2008/116064, describen ambas diversos compuestos, incluyendo biciclos, que pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunitarias. Sin embargo, estos documentos no se refieren principalmente a compuestos 6,5-bicíclicos condensados que están sustituidos tanto con un grupo aromático como con un grupo morfolinilo.

La solicitud francesa de patente FR 26661163 describe diversos 6,5-biciclos condensados pero no se refiere específicamente a los 6,5-biciclos que poseen un grupo aromático y un grupo morfolinilo en el anillo de 6 miembros. Este documento tampoco se refiere a inhibidores de quinasa.

50 La solicitud de patente internacional WO 2010/119264 describe varias imidazopirazinas para su uso como inhibidores de quinasa, cuyas imidazopirazinas pueden estar sustituidas por un grupo aromático y un grupo morfolinilo. Sin embargo, este documento sólo se refiere a imidazopirazinas.

Descripción de la invención

Según la invención, se proporciona ahora un compuesto de fórmula I,



I

en donde:

A₁ representa N o C(R¹);

A₄ representa N o C(R^{1a});

5 A_{4a} representa N o C(R^{1b});

en donde al menos uno de A₄ y A_{4a} no representa N;

A₅ representa N o C(R²);

en donde cuando A₄, A_{4a} y A₅ representan respectivamente C(R^{1a}), C(R^{1b}) y C(R²), entonces A₁ no representa N;

10 cada B¹, B^{1a}, B², B^{2a}, B³, B^{3a}, B⁴ y B^{4a} representan independientemente hidrógeno o un sustituyente seleccionado de entre halógeno, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, alquilo C₁₋₁₂, heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y E¹), arilo y/o heteroarilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de E²), o

15 cualquier par de sustituyentes B¹, B^{1a}, B², B^{2a}, B³, B^{3a}, B⁴ y B^{4a} que están unidos al mismo átomo de carbono (es decir, B¹ y B^{1a}, B^{2a} y B², B³ y B^{3a}, y/o B⁴ y B^{4a}), pueden formar juntos un grupo de =O;

20 o, cualquier par de sustituyentes B¹, B^{1a}, B², B^{2a}, B³, B^{3a}, B⁴ y B^{4a} pueden unirse entre sí para formar otro anillo de 3 a 12 miembros (por ejemplo, 3 a 6 miembros), que contiene opcionalmente (además del átomo(s) del anillo de morfolina) uno o más (por ejemplo, dos o, preferiblemente, uno) heteroátomo(s) (preferiblemente seleccionados de entre azufre, oxígeno y nitrógeno), cuyo anillo opcionalmente contiene uno o más (por ejemplo, de uno a tres) dobles enlaces, y cuyo anillo está también opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

25 R¹ y R² (cuando están presentes) representan independientemente hidrógeno o un sustituyente seleccionado de halógeno, -CN, -OR^{10b}, -N(R^{10b})R^{11b}, -C(O)N(R^{10b})R^{11b}, alquilo C₁₋₁₂ (por ejemplo, C₁₋₆) y heterocicloalquilo (por ejemplo, un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de E³ y =O;

R^{1b} (cuando está presente) representa:

(i) alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Q^{1a};

(ii) heterocicloalquilo (unido al bicyclo necesario de fórmula I a través de un átomo de carbono de ese grupo heterocicloalquilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y Q^{1b}, o

30 (iii) un fragmento de fórmula IA;

R^{1a} (cuando está presente) representa:

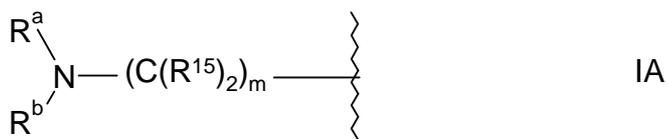
(i) hidrógeno;

(ii) Q¹;

(iii) alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O =S, =N(R^{10a}) y Q², o

35 (iv) un fragmento de fórmula IA;

el fragmento de fórmula IA representa:



en donde:

m representa 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

5 cada R^{15} representa hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor) o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de E^4 , o

10 cualquier par de grupos R^{15} pueden estar unidos entre sí para formar (junto con el átomo de carbono al que esos grupos R^{15} están necesariamente unidos) un anillo de 3 a 6 miembros (por ejemplo, espiro-cíclico, cuando los dos grupos R^{15} están unidos al mismo átomo de carbono), cuyo anillo opcionalmente contiene uno o más dobles enlaces y opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de E^5 ;

R^a y R^b están unidos entre sí, junto con el átomo de nitrógeno requerido al que ambos están necesariamente unidos, para formar un primer grupo cíclico de 3 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno, y cuyo anillo:

15 (a) está condensado con un segundo anillo que es o un grupo heterocicloalquilo saturado de 3 a 7 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, azufre y nitrógeno (preferiblemente oxígeno y nitrógeno), un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 miembros, o un anillo heterocíclico o carbocíclico insaturado de 5 a 12 miembros (en los que los heteroátomos se seleccionan preferiblemente de azufre y, en especial, nitrógeno y oxígeno);

20 (b) comprende un grupo conector $-(C(R^x)_2)_p-$ y/o $-(C(R^x)_2)_r-O-(C(R^x)_2)_s-$ (en donde p es 1 o 2; r es 0 o 1; s es 0 o 1, y cada R^x representa de forma independiente hidrógeno o alquilo C_{1-6}), que enlaza entre sí cualquier par de átomos no adyacentes del primer anillo de 3 a 7 miembros (es decir, formando una estructura puente); o

25 (c) comprende un segundo anillo que es o un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 miembros o un grupo heterocicloalquilo saturado de 3 a 7 miembros que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno y nitrógeno, y cuyo segundo anillo está unido al primer anillo a través de un solo átomo de carbono común a ambos anillos (es decir, formando un espiro-ciclo),

todos cuyos grupos cíclicos, definidos por el enlace de R^a y R^b , están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y E^6 ;

R^3 representa arilo o heteroarilo (los cuales están ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre E^7);

30 cada Q^{1a} , Q^{1b} , Q^1 y Q^2 representa independientemente, en cada ocasión cuando se utiliza en este documento:

35 halógeno, -CN, -NO₂, -N(R^{10a}) R^{11a} , -OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a}) R^{11a} , -C(=Y)N(R^{10a})-OR^{11c}, -OC(=Y)-R^{10a}, -OC(=Y)-OR^{10a}, -OC(=Y)N(R^{10a}) R^{11a} , -OS(O)₂OR^{10a}, -OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a}), -OP(OR^{10a})(OR^{11a}), -N(R^{12a})C(=Y) R^{11a} , -N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a}) R^{11a} , -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, -NR^{12a}S(O)₂N(R^{10a}) R^{11a} , -S(O)₂N(R^{10a}) R^{11a} , -SC(=Y) R^{10a} , -S(O)₂R^{10a}, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, alquilo C_{1-12} , heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N(R^{10a}) y E^8), arilo o heteroarilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de E^9);

40 cada R^{11c} representa independientemente alquilo C_{1-12} , heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N(R^{20}) y E^{10}), arilo o heteroarilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de E^{11});

45 cada R^{10a} , R^{11a} , R^{10b} , R^{11b} y R^{12a} representan independientemente, en cada ocasión en que sean usados en este documento, hidrógeno, alquilo C_{1-12} , heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N(R^{20}) y E^{10}), arilo o heteroarilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre E^{11}); o

cualquier par relevante de entre R^{10a} y R^{11a} o R^{10b} y R^{11b} (por ejemplo, cuando están unidos al mismo átomo, a un átomo adyacente (es decir, relación 1,2-) o a átomos que están separados por dos átomos (es decir, en una relación 1,3-)) pueden estar unidos entre sí para formar (por ejemplo, junto con el átomo de nitrógeno al que necesariamente ellos están unidos) un anillo de 4 a 20 miembros (por ejemplo, de 4 a 12), que contiene

opcionalmente uno o más heteroátomos (por ejemplo, además de los que ya pueden estar presentes, (por ejemplo, (a) heteroátomo(s) seleccionado(s) de oxígeno, nitrógeno y azufre), que contiene opcionalmente una o más insaturaciones (preferiblemente, dobles enlaces) y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N(R²⁰) y E¹²;

5 cada E¹, E², E³, E⁴, E⁵, E⁶, E⁷, E⁸, E⁹, E¹⁰, E¹¹ y E¹² de forma independiente representa, en cada ocasión cuando se utiliza en este documento:

(i) Q⁴;

(ii) alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y Q⁵; o

10 cualquier par de grupos E¹, E², E³, E⁴, E⁵, E⁶, E⁷, E⁸, E⁹, E¹⁰, E¹¹ o E¹² (por ejemplo, en grupos alquilo C₁₋₁₂, por ejemplo, cuando están unidos al mismo o a un átomo de carbono adyacente, o, en grupos aromáticos, cuando están unidos a átomos adyacentes) pueden unirse para formar un anillo de 3 a 12 miembros, que contiene opcionalmente una o más (por ejemplo, de una a tres) insaturaciones (preferiblemente, dobles enlaces) y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y J¹;

15 cada Q⁴ y Q⁵ representan independientemente, en cada ocasión cuando se utilizan en este documento: halógeno, -CN, -NO₂, -N(R²⁰)R²¹, -OR²⁰, -C(=Y)-R²⁰, -C(=Y)-OR²⁰, -C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -C(=Y)N(R²⁰)-O-R^{21a}, -OC(=Y)-R²⁰, -OC(=Y)-OR²⁰, -OC(=Y)N(R²⁰)R²¹, -OS(O)₂OR²⁰, -OP(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -OP(OR²⁰)(OR²¹), -N(R²²)C(=Y)R²¹, -N(R²²)C(=Y)OR²¹, -N(R²²)C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -NR²²S(O)₂R²⁰, -NR²²S(O)₂N(R²⁰)R²¹, -S(O)₂N(R²⁰)R²¹, -SC(=Y)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y J²), arilo o heteroarilo (cuyos dos últimos grupos están

20 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de J³);
cada Y representa de forma independiente, en cada ocasión en que sea usado en este documento, =O, =S, NR²³ o =N-CN;

25 cada R²¹ representa alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de J⁴ y =O), arilo o heteroarilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de J⁵);

30 cada R²⁰, R²¹, R²² y R²³ representa independientemente, en cada ocasión en que se usen en este documento, hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de J⁴ y =O), arilo o heteroarilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de J⁵); o

35 cualquier par relevante de R²⁰, R²¹ y R²², pueden (por ejemplo, cuando están unidos al mismo átomo, a átomos adyacentes (es decir, relación 1,2-) o a átomos que están dos átomos distantes (es decir, relación 1,3-)) estar unidos para formar (por ejemplo, junto con el átomo de nitrógeno requerido al que pueden estar unidos) un anillo de 4 a 20 (por ejemplo, de 4 a 1) miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos (por ejemplo, además de los que pueden ya estar presentes, p. ej. (a) heteroátomo(s) seleccionado(s) de oxígeno, nitrógeno y azufre), que contiene opcionalmente una o más insaturaciones (preferiblemente, dobles enlaces) y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de J⁶ y =O;

cada J¹, J², J³, J⁴, J⁵ y J⁶ independiente representa, en cada ocasión cuando se utiliza en este documento:

(i) Q⁷;

40 (ii) alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo, los cuales están ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y Q⁸;

45 cada Q⁷ y Q⁸ independiente representa, en cada ocasión cuando se utiliza en este documento: halógeno, -CN, -N(R⁵⁰)R⁵¹, -OR⁵⁰, -C(=Y^a)-R⁵⁰, -C(=Y^a)-OR⁵⁰, -C(=Y^a)N(R⁵⁰)R⁵¹, -N(R⁵²)C(=Y^a)R⁵¹, -NR⁵²S(O)₂R⁵⁰, -S(O)₂N(R⁵⁰)R⁵¹, -N(R⁵²)-C(=Y^a)-N(R⁵⁰)R⁵¹, -S(O)₂R⁵⁰, -SR⁵⁰, -S(O)R⁵⁰ o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo (cuyos tres últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR⁶⁰ y -N(R⁶¹)R⁶²);

cada Y^a representa independientemente, en cada ocasión cuando se utiliza en este documento, =O, =S, =NR⁵³ o =N-CN;

50 cada R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² y R⁵³ representa de forma independiente, en cada ocasión en que sea utilizado en este documento, hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, -OR⁶⁰ y -N(R⁶¹)R⁶²; o

cualquier par relevante de R⁵⁰, R⁵¹ y R⁵² pueden (por ejemplo, cuando están unidos al mismo átomo o a átomos adyacentes) estar unidos entre sí para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos (por ejemplo, además de los que pueden ya estar presentes, heteroátomos seleccionados de oxígeno,

nitrógeno y azufre), que contiene opcionalmente una o más insaturaciones (preferiblemente, dobles enlaces), y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y alquilo C₁₋₃;

R⁶⁰, R⁶¹ y R⁶² representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

5 o un éster, amida, solvato o sal del mismo farmacéuticamente aceptable,

cuyos compuestos, ésteres, amidas, solvatos y sales se denominarán en el presente documento en lo sucesivo "los compuestos de la invención".

10 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácidos y sales de adición de bases. Estas sales se pueden formar por medios convencionales, por ejemplo, mediante la reacción de un ácido libre o de una base libre de un compuesto de fórmula I con uno o más equivalentes de una base o ácido apropiados, de manera opcional en un disolvente, o en un medio en el que la sal es insoluble, seguido de la eliminación de dicho disolvente, o dicho medio, utilizando técnicas estándar (por ejemplo, a vacío, por liofilización o por filtración). Las sales también se puede preparar por medio de intercambio de una contraión de un compuesto de la invención en forma de sal con otro contraión, por ejemplo utilizando una resina adecuada de intercambio iónico.

15 Por "éster, amida, solvato o sal del mismo farmacéuticamente aceptable", quedan incluidas las sales de ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de ésteres, amidas o sales farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, se pueden mencionar ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables como los descritos en este documento, así como solvatos o sales farmacéuticamente aceptables.

20 Los ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención también quedan incluidas en el ámbito de la invención. Los ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se pueden formar a partir de los compuestos correspondientes que tengan un grupo adecuado, por ejemplo, un grupo ácido, convertido al éster o a la amida apropiados. Por ejemplo, los ésteres farmacéuticamente aceptables (de los ácidos carboxílicos de los compuestos de la invención) que pueden ser mencionados incluyen ésteres de alquilo C₁₋₆, arilo C₅₋₁₀ y/o aril(C₅₋₁₀)-alquilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituidos. Las amidas farmacéuticamente aceptables (de los ácidos carboxílicos de los compuestos de la invención) que pueden ser mencionadas incluyen las de fórmula -C(O)N(R^{Z1})R^{Z2}, en donde R^{Z1} y R^{Z2} representan independientemente alquilo C₁₋₆, arilo C₅₋₁₀ o aril(C₅₋₁₀)-alquilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituidos. Preferiblemente, los grupos alquilo C₁₋₆ que pueden ser mencionados en el contexto de estos ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables, son no cíclicos, por ejemplo, lineales o ramificados.

30 Otros compuestos de la invención que pueden ser mencionados incluyen derivados de carbamato, carboxamido o ureido, por ejemplo, tal como derivados de grupos funcionales amino existentes.

35 También se describen profármacos de los compuestos de la invención. El término "profármaco" de un compuesto relevante de la invención incluye cualquier compuesto que, tras la administración oral o parenteral, es metabolizado *in vivo* para formar aquel compuesto en una cantidad experimentalmente detectable y en un plazo de tiempo predeterminado (por ejemplo, dentro de un intervalo de dosificación de entre 6 y 24 horas (es decir, entre una vez y cuatro veces al día)). Para evitar dudas, el término administración "parenteral" incluye todas las formas de administración distintas a la administración oral.

40 Los profármacos de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante modificación de los grupos funcionales presentes en el compuesto de manera tal que dichas modificaciones se rompen *in vivo* cuando se administra dicho profármaco a un mamífero. Las modificaciones se suelen conseguir normalmente mediante la síntesis del compuesto de original con un sustituyente de profármaco. Los profármacos incluyen los compuestos de la invención en los que un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo en un compuesto de la invención, está unido a cualquier grupo que puede ser escindido *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo libre, respectivamente.

45 Ejemplos de profármacos incluyen, pero no están limitados a, ésteres y carbamatos de grupos funcionales hidroxilo, grupos ésteres de grupos funcionales carboxilo, derivados N-acilo y N-bases de Mannich. Se puede encontrar información general sobre profármacos por ejemplo, en Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

50 Los compuestos de la invención pueden contener enlaces dobles y pueden por tanto existir como isómeros geométricos E (*entgegen*) y Z (*zusammen*) en cada doble enlace individual. Los isómeros de posición también pueden ser englobados por los compuestos de la invención. Todos dichos isómeros (por ejemplo, si un compuesto de la invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, las formas cis y trans, están englobadas) y mezclas de los mismos están incluidos en el alcance de la invención (por ejemplo, los isómeros de posición individuales y mezclas de isómeros de posición pueden estar incluidos en el alcance de la invención).

55 Los compuestos de la invención también pueden presentar tautomería. Todas las formas tautoméricas (o tautómeros) y mezclas de los mismos están incluidos en el alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma

tautomérica" se refiere a los isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tales como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

Los compuestos de la invención también pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden presentar propiedades ópticas y/o diastereoisomería. Los diastereoisómeros pueden ser separados mediante técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada. Los distintos estereoisómeros pueden ser aislados mediante separación de una mezcla racémica o de otra mezcla de compuestos utilizando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente los isómeros ópticos deseados se pueden preparar mediante reacción de los correspondientes materiales de partida ópticamente activos en condiciones que no provoquen racemización o epimerización (es decir, un método de "chiral pool"), por reacción del material de partida apropiado con un "auxiliar quiral", que posteriormente se puede quitar en el momento adecuado, por derivatización (es decir, una resolución, incluida una resolución dinámica), por ejemplo, con un ácido homoquiral seguida de la separación de los derivados diastereoméricos por métodos convencionales tales como la cromatografía, o por reacción con un reactivo quiral adecuado o catalizador quiral, todo en condiciones conocidas para la persona cualificada en la materia.

Todos los estereoisómeros (incluyendo, pero no limitado a, diastereoisómeros, enantiómeros y atropoisómeros) y mezclas de los mismos (por ejemplo, mezclas racémicas) están incluidos en el ámbito de la invención.

En las estructuras que se muestran aquí, donde la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no se especifica, entonces todos los estereoisómeros están contemplados e incluidos como compuestos de la invención. Cuando la estereoquímica se especifica mediante una cuña sólida o una línea de puntos que representa una configuración particular, entonces dicho estereoisómero está especificado y definido.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma no solvatada así como solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables como el agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque tanto las formas solvatadas como las no solvatadas.

También se describen compuestos marcados isotópicamente de la presente invención los cuales son idénticos a los mencionados aquí, pero con la diferencia de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico habitualmente encontrado en la naturaleza (o el que se encuentra de forma más abundante en la naturaleza). Están contemplados todos los isótopos de un átomo o elemento en particular tal como se especifica en este documento.

Los isótopos ejemplares que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Algunos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles para ensayos con el compuesto y para ensayos de distribución de sustrato en los tejidos. Los isótopos tritados (^3H) y de carbono-14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución por isótopos más pesados como el deuterio (es decir, ^2H) puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, el aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosis) y, por tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores por el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar, en general, siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 1 y/o en los ejemplos de aquí abajo, mediante la sustitución de un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente.

A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquilo C_{1-q} (donde q es el límite superior del intervalo) definidos en este documento pueden ser de cadena lineal o, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de dos o tres, según corresponda) de átomos de carbono, de cadena ramificada y/o cíclica (formando de esta manera un grupo cicloalquilo C_{3-q}). Estos grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden además formar puentes. Además, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) de átomos de carbono, estos grupos también pueden ser parte cíclica. Estos grupos alquilo también pueden ser saturados o, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de dos) de átomos de carbono, ser insaturados (formando, por ejemplo, un grupo alqueno C_{2-q} o alquino C_{2-q}).

A menos que se indique lo contrario, el término alqueno C_{1-q} (donde q es el límite superior del intervalo) definido en este documento puede ser de cadena lineal o, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono, ser saturado o insaturado (formando así, por ejemplo, un grupo conector alquenoileno o alquinoileno). Sin embargo, tales grupos alqueno C_{1-q} pueden no ser ramificados.

Los grupos cicloalquilo C_{3-q} (donde q es el límite superior del intervalo) que pueden ser específicamente mencionados pueden ser grupos alquilo monocíclicos o bicíclicos, cuyos grupos cicloalquilo puede estar además

unidos en forma de puente (formando de esta manera, por ejemplo, sistemas cíclicos condensados tales como tres grupos cicloalquilo condensados). Estos grupos cicloalquilo pueden ser saturados o insaturados y contener uno o más enlaces dobles (formando, por ejemplo, un grupo cicloalqueno). Los sustituyentes pueden estar unidos en cualquier punto del grupo cicloalquilo. Además, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) dichos grupos cicloalquilo también puede ser en parte cíclico.

El término "halógeno", cuando aquí se utiliza, preferiblemente incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Los grupos heterocicloalquilo que pueden ser mencionados incluyen grupos heterocicloalquilo monocíclicos y bicíclicos no aromáticos en los que al menos uno (por ejemplo, de uno a cuatro) de los átomos en el sistema de anillos es distinto a carbono (es decir, un heteroátomo) y en los que el número total de los átomos en el sistema de anillos es entre 3 y 20 (por ejemplo, entre tres y diez, por ejemplo, entre 3 y 8, como de 5 a 8). Estos grupos heterocicloalquilo también pueden estar unidos formando puentes. Además, tales grupos de heterocicloalquilo pueden ser saturados o insaturados conteniendo uno o más dobles y/o triples enlaces, formando, por ejemplo un grupo heterocicloalqueno C_{2-q} (donde q es el límite superior del intervalo). Los grupos heterocicloalquilo C_{2-q} que pueden ser mencionados incluyen 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, aziridinilo, azetidino, dihidropiranilo, dihidropiridilo, dihidropirrolilo (incluyendo 2,5-dihidropirrolilo), dioxolanilo (incluyendo 1,3-dioxolanilo), dioxanilo (incluyendo 1,3-dioxanylo y 1,4-dioxanilo), ditianilo (incluyendo 1,4-ditianilo), ditiolanilo (incluyendo 1,3-ditiolanilo), imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanilo, 6-oxabicyclo-[3.2.1]-octanilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidropiridilo y 1,2,3,6-tetrahidropiridilo), tietanilo, tiiranilo, tiolanilo, tiomorfolinilo, tritanilo (incluyendo 1,3,5-tritanilo), tropanilo y similares. Los sustituyentes en los grupos de heterocicloalquilo podrán, cuando sea oportuno, estar colocados en cualquier átomo del sistema de anillos incluyendo un heteroátomo. El punto de unión de los grupos heterocicloalquilo puede ser a través de cualquier átomo del sistema de anillos incluyendo (cuando sea oportuno) un heteroátomo (como un átomo de nitrógeno) o un átomo de cualquier anillo carbocíclico condensado que pueda estar presente formando parte del sistema de anillos. Los grupos heterocicloalquilo también pueden estar en la forma N- o S-oxidada. Los heterocicloalquilo mencionados este documento pueden estar descritos de forma específica como monocíclicos o bicíclicos.

Para evitar dudas, el término "bicíclico" (por ejemplo, cuando se utilice en el contexto de los grupos heterocicloalquilo) se refiere a grupos en los que el segundo anillo de un sistema de dos anillos está formado entre dos átomos adyacentes del primer anillo. El término "puente" (por ejemplo, cuando se utilice en el contexto de los grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo) se refiere a los grupos monocíclicos o bicíclicos en los que dos átomos no adyacentes están unidos por una cadena de alquileo o de heteroalquileo (según proceda).

Los grupos arilo que pueden ser mencionados incluyen grupos arilo C_{6-20} , tales como C_{6-12} (por ejemplo, C_{6-10}). Tales grupos pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos y pueden tener entre 6 y 12 (por ejemplo, 6 y 10) átomos de carbono en el anillo, en donde al menos un anillo es aromático. Los grupos arilo C_{6-10} incluyen fenilo, naftilo y similares, tales como 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El punto de unión de los grupos arilo puede ser a través de cualquier átomo del sistema de anillos. Por ejemplo, cuando el grupo arilo es policíclico el punto de unión puede ser a través de átomo, incluyendo un átomo de un anillo no aromático. Sin embargo, cuando los grupos arilo son policíclicos (por ejemplo, bicíclicos o tricíclicos) están preferiblemente unidos al resto de la molécula a través de un anillo aromático.

A menos que se especifique lo contrario, el término "heteroarilo" cuando se use en la presente memoria, se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más heteroátomo(s) (por ejemplo, de uno a cuatro heteroátomos), preferiblemente seleccionados de N, O y S. Los grupos heteroarilo incluyen aquellos que poseen entre 5 y 20 miembros (por ejemplo, entre 5 y 10) y pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, siempre que al menos uno de los anillos sea aromático (formando así, por ejemplo, un grupo heteroaromático mono-, bi- o tricíclico).

Cuando el grupo heteroarilo es policíclico, el punto de unión puede ser a través de átomo incluyendo un átomo de un anillo no aromático. Sin embargo, cuando los grupos heteroarilo son policíclicos (por ejemplo, bicíclicos o tricíclicos), están preferiblemente unidos al resto de la molécula a través de un anillo aromático. Los grupos heteroarilo que pueden ser mencionados incluyen 3,4-dihidro-1*H*-isoquinolinilo, 1,3-dihidroisoindolilo, 1,3-dihidroisoindolilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-ilo, 1,3-dihidroisoindol-2-ilo, 1,3-dihidroisoindol-2-ilo; esto es, grupos heteroarilo que están unidos a través de un anillo no aromático) o, preferiblemente, acridinilo, benzimidazolilo, benzodioxanilo, benzodioxepinilo, benzodioxolilo (incluyendo 1,3-benzodioxolilo), benzofuranilo, benzofurazanilo, benzotiadiazolilo (incluyendo 2,1,3-benzotiadiazolilo), benzotiazolilo, benzoxadiazolilo (incluyendo 2,1,3-benzoxadiazolilo), benzoxazinilo (incluyendo 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazinilo), benzoxazolilo, benzomorfolinilo, benzoselenadiazolilo (incluyendo 2,1,3-benzoselenadiazolilo), benzotienilo, carbazolilo, cromanilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiocromanilo, isoxazolilo, naftiridinilo (incluyendo 1,6-naftiridinilo o, preferiblemente, 1,5-naftiridinilo y 1,8-naftiridinilo), oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo), oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizino, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo), tetrahydroquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo

y 5,6,7,8-tetrahidroquinolino), tetrazolilo, tiadiazolilo (incluyendo 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo), tiazolilo, tiocromanilo, tiofenetilo, tienilo, triazolilo (incluyendo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo) y similares. Los sustituyentes en los grupos heteroarilo pueden, cuando sea oportuno, estar colocados en cualquier átomo del sistema de anillos incluyendo un heteroátomo. El punto de unión de los grupos heteroarilo puede ser a través de cualquier átomo en el sistema de anillos incluyendo (cuando sea oportuno) un heteroátomo (como un átomo de nitrógeno) o un átomo de cualquier anillo carbocíclico condensado que pueden estar presentes como parte del sistema de anillos. Los grupos heteroarilo también pueden estar también en la forma N- o S- oxidada. Los grupos heteroarilo aquí mencionados pueden ser descritos de forma específica como monocíclicos o bicíclicos. Cuando los grupos heteroarilo son policíclicos en los que hay un anillo no aromático presente, entonces dicho anillo no aromático puede estar sustituido con uno o más grupos =O.

Puede estar específicamente establecido que el grupo heteroarilo es monocíclico o bicíclico. En el caso donde se especifica que el heteroarilo es bicíclico, entonces puede estar compuesto por un anillo monocíclico de cinco, seis o siete miembros (por ejemplo, un anillo heteroarilo monocíclico) condensado con otro anillo de cinco, seis o siete miembros (por ejemplo, un anillo de arilo o heteroarilo monocíclico).

Los heteroátomos que pueden ser mencionados incluyen el fósforo, silicio, boro y, preferiblemente, oxígeno, nitrógeno y azufre.

Para evitar dudas, cuando se establece en este documento que un grupo (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₁₂) puede estar sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, seleccionados de E⁶), entonces esos sustituyentes (por ejemplo, definidos por E⁶) son independientes los unos de los otros. Es decir, estos grupos pueden estar sustituidos por el mismo sustituyente (por ejemplo, definido por E⁶) o por sustituyentes diferentes (definido por E⁶).

Para evitar dudas, en los casos en que la identidad de dos o más sustituyentes en un compuesto de la invención pueda ser la misma, las identidades reales de los sustituyentes respectivos no son de ninguna manera interdependientes. Por ejemplo, en la situación en la que haya más de un sustituyente presente por ejemplo, Q¹, Q² o E¹ a E¹² (como E⁶), entonces aquellos sustituyentes Q¹, Q² o E¹ a E¹² (por ejemplo, E⁶) pueden ser iguales o diferentes. Además, en el caso en el que haya sustituyentes presentes por ejemplo, Q¹, Q² o E¹ a E¹² (como E⁶), en donde uno representa -OR^{10a} (o, por ejemplo, -OR²⁰, según el caso) y el otro representa -C(O)₂R^{10a} (o, por ejemplo, -C(O)₂R²⁰, según el caso), entonces los grupos R^{10a} o R²⁰ no deben considerarse como interdependientes. Además, cuando por ejemplo, hay dos sustituyentes -OR^{10a} presentes, entonces los grupos -OR^{10a} pueden ser el mismo o diferentes (es decir, cada grupo R^{10a} puede ser el mismo o diferente).

Para evitar dudas, cuando un término como "E¹ a E¹²ⁿ" se utiliza en este documento, este será entendido por la persona experta como E¹, E², E³, E⁴, E⁵, E⁶, E⁷, E⁸, E⁹ (si está presente), E¹⁰, E¹¹ y E¹², inclusive. El término "B¹ a B⁴ⁿ" como está utilizado en este documento se entenderá que significa B¹, B^{1a}, B², B^{2a}, B³, B^{3a}, B⁴ y B^{4a}, inclusive. Todas las características individuales (por ejemplo, las características preferidas) mencionadas en este documento se pueden considerar de forma aislada o en combinación con cualquier otra característica (incluyendo las características preferidas) mencionadas en este documento (por lo tanto, las características preferidas se puede considerar junto con otras características preferidas, o independientemente de ellas).

La persona experta entenderá que los compuestos de la invención que son objeto de la presente invención incluyen aquellos que son estables. Es decir, los compuestos de la invención incluyen aquellos que son suficientemente estables para superar, por ejemplo, el aislamiento de una mezcla de reacción para conseguir un grado útil de pureza.

Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

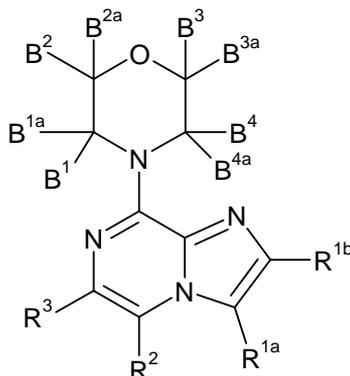
cada Q^{1a}, Q^{1b}, Q¹ y Q² representa independientemente, en cada ocasión cuando se utiliza en este documento:

halógeno, -CN, -NO₂, -N(R^{10a})R^{11a}, -OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -OC(=Y)-R^{10a}, -OC(=Y)-OR^{10a}, -OC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -OS(O)₂OR^{10a}, -OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a}), -OP(OR^{10a})(OR^{11a}), -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, -NR^{12a}S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -SC(=Y)R^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, alquilo C₁₋₁₂, heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N(R^{10a}) y E⁸), arilo o heteroarilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de E⁹);

cada Q⁴ y Q⁵ representan independientemente, en cada ocasión cuando se utiliza en este documento: halógeno, -CN, -NO₂, -N(R²⁰)R²¹, -OR²⁰, -C(=Y)-R²⁰, -C(=Y)-OR²⁰, -C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -OC(=Y)-R²⁰, -OC(=Y)-OR²⁰, -OC(=Y)N(R²⁰)R²¹, -OS(O)₂OR²⁰, -OP(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -OP(OR²⁰)(OR²¹), -N(R²²)C(=Y)R²¹, -N(R²²)C(=Y)OR²¹, -N(R²²)C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -NR²²S(O)₂R²⁰, -NR²²S(O)₂N(R²⁰)R²¹, -S(O)₂N(R²⁰)R²¹, -SC(=Y)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y J²), arilo o heteroarilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de J³); cada Q⁷ y Q⁸ representa independientemente, en cada ocasión cuando se utilice en la presente memoria: halógeno, -CN, -N(R⁵⁰)R⁵¹, -OR⁵⁰, -C(=Y^a)-R⁵⁰, -C(=Y^a)-

OR^{50} , $-C(=Y^a)N(R^{50})R^{51}$, $-N(R^{52})C(=Y^a)R^{51}$, $-NR^{52}S(O)_2R^{50}$, $-S(O)_2R^{50}$, $-SR^{50}$, $-S(O)R^{50}$ o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

- La persona experta entenderá que el núcleo bicíclico de los compuestos de la invención (que contiene A_1 , A_4 , A_{4a} y A_5) es aromático. Se señala además en este documento que al menos uno de entre A_4 y A_{4a} no representa N, es decir, que al menos uno de entre $C(R^{1a})$ o $C(R^{1b})$ está presente. Ambos grupos $C(R^{1a})$ y $C(R^{1b})$ pueden también estar presentes y, preferiblemente al menos uno de entre R^{1a} y R^{1b} que está presente representa alquilo C_{1-12} (opcionalmente sustituido según se define en este documento, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados de Q^1 o seleccionados de $=O$, $=S$, $=N(R^{10a})$ y Q^2) o un fragmento de la fórmula IA tal como se define en el presente documento (o, en el caso de R^{1a} , también puede representar hidrógeno).
- Los compuestos de la invención incluyen aquellos definidos previamente en este documento pero con el requisito de que, cuando A_4 , A_{4a} y A_5 respectivamente representan $C(R^{1a})$, $C(R^{1b})$ y $C(R^2)$, entonces A_1 no representa N, es decir, el biciclo necesario (que contiene A_1 , A_4 , A_{4a} y A_5) de fórmula I no puede ser el siguiente:



- Los compuestos de la invención que pueden ser mencionados incluyen aquellos en los que, por ejemplo, cuando A_1 y A_{4a} ambos representan N, y A_4 y A_5 respectivamente representan $C(R^{1a})$ y $C(R^2)$ (y por lo tanto, el núcleo bicíclico requerido del compuesto de fórmula I es un [1,2,4]-triazolo[4,3-a]pirazina), entonces preferiblemente R^3 no representa fenilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido, preferiblemente no sustituido).

Los compuestos preferidos de la invención que pueden ser mencionados son aquellos en los que:

sólo uno de R^{1a} y R^{1b} (por ejemplo, si ambos están presentes) puede representar un fragmento de la fórmula IA;

- R^{1b} representa alquilo C_{1-12} (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Q^1), heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y Q^1) o un fragmento de la fórmula IA, y R^{1a} representa hidrógeno o Q^1 ;

- cuando R^{1a} representa Q^1 , entonces preferiblemente no es alquilo C_{1-12} , heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo (opcionalmente sustituido según se define aquí) sino que se prefiere, en este caso que Q^1 represente halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{10a})R^{11a}$, $-OR^{10a}$, $-C(=Y)-R^{10a}$, $-C(=Y)-OR^{10a}$, $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-OC(=Y)-R^{10a}$, $-OC(=Y)-OR^{10a}$, $-OC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-OS(O)_2OR^{10a}$, $-OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a})$, $-OP(OR^{10a})(OR^{11a})$, $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$, $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-SC(=Y)R^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-SR^{10a}$ o $-S(O)R^{10a}$ (en donde R^{10a} , R^{11a} y R^{12a} preferiblemente, y de forma independiente, representan hidrógeno o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, C_{1-3}), opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor);

- preferiblemente, cuando R^{1a} representa Q^1 , entonces es halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{10a})R^{11a}$, $-OR^{10a}$, $-C(=Y)-R^{10a}$, $-C(=Y)-OR^{10a}$, $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$, $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ o $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ (en donde R^{10a} , R^{11a} y R^{12a} preferiblemente, y de forma independiente, representan hidrógeno o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, C_{1-3}) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor);

- más preferiblemente, cuando R^{1a} representa Q^1 , entonces es halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{10a})R^{11a}$, $-OR^{10a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$, $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ o $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ (en donde R^{10a} , R^{11a} y R^{12a} preferiblemente, y de forma independiente, representan hidrógeno o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, C_{1-3}) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor).

Los compuestos con mayor preferencia de la invención que pueden ser mencionados incluyen aquellos en los que:

- R^{1b} (si está o cuando esté presente) representa:

(i) alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Q^1 ,

(ii) heterocicloalquilo (unido a través de un átomo de carbono) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y Q^{1b}; o

(iii) un fragmento de la fórmula de IA,

y R^{1a} (si está o cuando esté presente) representa:

- 5 (iii) alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido tal como se define en este documento o, más preferiblemente
- (i) hidrógeno; o
- (ii) Q¹,

en donde Q¹ es preferiblemente según se define en este documento (por ejemplo, más arriba).

Otros compuestos de la invención más preferidos que pueden ser mencionados incluyen aquellos en los que:

10 (A) R^{1b} representa (i) alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Q^{1a}; (ii) heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y Q^{1b}; o (iii) un fragmento de fórmula IA, y R^{1a} o bien no está presente (es decir, A₄ representa N) o R^{1a} representa (iii) alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido tal como se define en este documento o, más preferiblemente (i) hidrógeno; o (ii) Q¹, en donde Q¹ es preferiblemente según se define en este documento (por ejemplo, más arriba);

15 (B) R^{1b} representa (i) alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Q^{1a}; o (ii) heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y Q^{1b}, y R^{1a} o bien no está presente (es decir, A₄ representa N) o R^{1a} representa Q¹ (en donde Q¹ es preferiblemente según se define en este documento) o más preferiblemente R^{1a} representa hidrógeno;

20 (C) R^{1a} representa (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N(R^{10a}) y Q²; o (iii) un fragmento de fórmula IA, y R^{1b} bien no está presente (es decir, A_{4a} representa N, lo que es el caso preferible) o R^{1b} representa (i) alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido tal como se define en este documento (es decir, por uno o más sustituyentes Q^{1a}); o (ii) heterocicloalquilo opcionalmente sustituido tal como se define en este documento (es decir, con uno o más sustituyentes =O y/o Q^{1b}); y/o

25 (D) R^{1a} representa (i) hidrógeno; o (ii) alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N(R^{10a}) y Q², y R^{1b} o bien no está presente (es decir, A_{4a} representa N; que es el caso preferible) o R^{1b} representa hidrógeno.

Otros compuestos preferidos de la invención que pueden ser mencionados incluyen aquellos en los que:

cuando R^{1a} (si está presente) representa alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, entonces representa alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Q²;

30 Q² representa halógeno, -CN, -NO₂, -N(R^{10a})R^{11a}, -OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -OC(=Y)-R^{10a}, -OC(=Y)-OR^{10a}, -OC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -OS(O)₂OR^{10a}, -OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a}), -OP(OR^{10a})(OR^{11a}), -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, -NR^{12a}S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -SC(=Y)R^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, -SR^{10a} o -S(O)R^{10a} (en donde R^{10a}, R^{11a} y R^{12a} preferiblemente, y de forma independiente, representan hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, C₁₋₃) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor);

35 preferiblemente, Q² representa halógeno, -CN, -NO₂, -N(R^{10a})R^{11a}, -OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, -NR^{12a}S(O)₂N(R^{10a})R^{11a} o -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a} (en donde R^{10a}, R^{11a} y R^{12a} preferiblemente, y de forma independiente, representan hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, C₁₋₃) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor);

40 más preferiblemente, Q² representa halógeno, -CN, -NO₂, -N(R^{10a})R^{11a}, -OR^{10a}, -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, -NR^{12a}S(O)₂N(R^{10a})R^{11a} o -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a} (en donde R^{10a}, R^{11a} y R^{12a} preferiblemente, y de forma independiente, representan hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, C₁₋₃) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor).

Los compuestos de la invención que pueden ser mencionados son aquellos en los que:

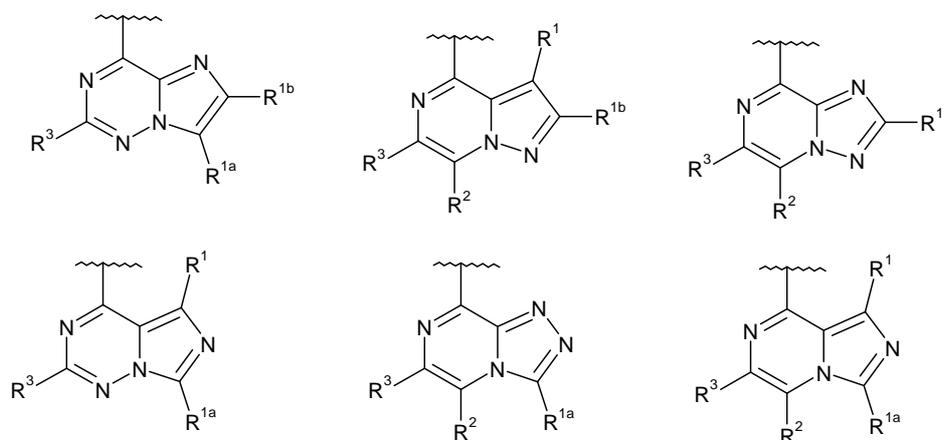
45 cada Q¹ de forma independiente representa, en cada ocasión en que se usa en este documento, halógeno, -CN, -NO₂, -OR^{10a}, -OC(=Y)-R^{10a}, -OC(=Y)-OR^{10a}, -OC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -OS(O)₂OR^{10a}, -OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a}), -OP(OR^{10a})(OR^{11a}), -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}, -SC(=Y)R^{10a}, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, alquilo C₁₋₁₂, heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de E⁸), arilo o heteroarilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de E⁹);

más preferiblemente, cada Q^1 representa de forma independiente, en cada ocasión en que se usa en este documento, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₁₂ o heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de E⁸).

- 5 Los compuestos de la invención que pueden ser mencionados incluyen aquellos en los que, por ejemplo, cuando A₁ y A_{4a} representan N, A₅ representa C(R²) y A₄ representa C(R^{1a}) entonces, R^{1a} preferiblemente no representa -OR^{10a} en donde R^{10a} representa H.

Otros compuestos de la invención que pueden ser mencionados incluyen aquellos en los que, por ejemplo, cuando A₁ representa N, A₄ representa C(R^{1a}), A_{4a} representa N y A₅ representa C(R²), entonces R³ no representa arilo (por ejemplo, fenilo), especialmente arilo/fenilo no sustituido.

- 10 Para evitar dudas, el bicyclo requerido de fórmula I se refiere a bicyclos aromáticos que contengan A¹, A⁴, A^{4a} y A⁵ (así como los otros dos átomos de nitrógeno y tres átomos de carbono). Los siguientes bicyclos requeridos de fórmula I son especialmente preferidos:

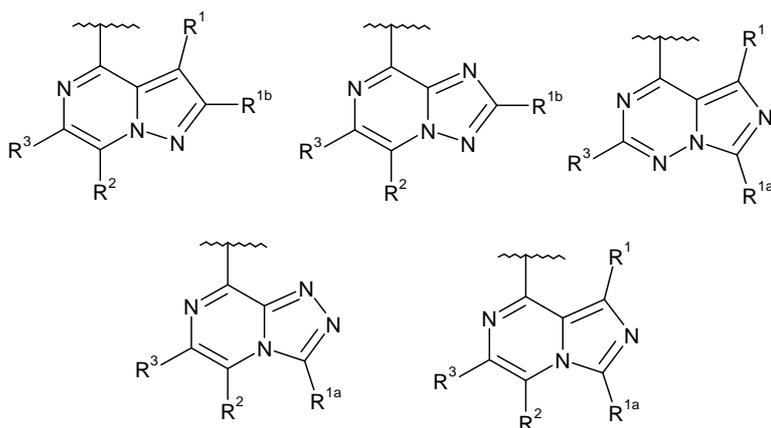


- 15 en donde R¹, R^{1a}, R^{1b}, R² y R³ son como aquí se define en lo que antecede y el trazado de líneas onduladas representa el punto de unión del grupo heteroarilo bicyclico (de fórmula I) con el grupo morfolinilo (opcionalmente sustituido) requerido del compuesto de fórmula I. Los núcleos heterobicyclicos descritos más arriba representan una realización de la invención en la que A^{4a} representa C(R^{1a}) y una realización de la invención en la que A^{4a} representa N. En realizaciones más específicas adicionales de la invención, los compuestos de la invención pueden representar uno cualquiera (o más) de los grupos heteroarilos bicyclicos específicos (en donde A^{4a} representa C(R^{1a}) o N)
- 20 descritos más arriba. Es preferible que al menos uno de A₁, A₄ y A_{4a} represente N y por tanto, también se prefiere que un total de uno o dos de A₁, A₄ y A_{4a} represente N (y preferiblemente de un total de uno o dos de A₁, A₄, A_{4a} y A₅ represente N). Por lo tanto, los siguientes bicyclos son posibles:

- (a) A₁ representa N, A₄ representa N, A_{4a} representa C(R^{1b}) y A₅ representa C(R²);
- (b) A₁ representa N, A₄ representa C(R^{1a}), A_{4a} representa C(R^{1b}) y A₅ representa N;
- 25 (c) A₁ representa C(R¹), A₄ representa N, A_{4a} representa C(R^{1b}) y A₅ representa C(R²);
- (d) A₁ representa N, A₄ representa C(R^{1a}), A_{4a} representa N y A₅ representa C(R²);
- (e) A₁ representa C(R¹), A₄ representa C(R^{1a}), A_{4a} representa N y A₅ representa N;
- (f) A₁ representa C(R₁), A₄ representa C(R^{1a}), A_{4a} representa N y A₅ representa C(R²).

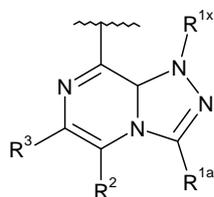
De los anteriores, los bicyclos más preferidos son: (a), (b), (c), (e) y (f).

- 30 Los bicyclos requeridos de fórmula I más preferidos son:



en donde las letras son según han sido definidas en este documento.

Los bicíclidos preferidos descritos arriba pueden existir en formas diferentes, por ejemplo, como el siguiente bicíclido aromático alternativo:



5

en donde R^{1a} , R^2 y R^3 son según se han definido aquí, y R^{1x} puede representar hidrógeno o un sustituyente tal como uno anteriormente definido en relación con R^1 y R^2 .

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de la invención en donde:

10 R^{1b} es $-(CR^6R^7)_mNR^{10}R^{11}$ donde m es 1, 2 o 3, y R^{10} y R^{11} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico C_3-C_{20} , y R^{1a} , si está presente, es H, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , C_3-C_6 cicloalquilo, heterocicloalquilo C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;

R^{1b} es $-(CR^6R^7)_nNR^{12}S(O)_2R^{10}$ donde n es 1 o 2; R^{12} , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H y alquilo C_{1-12} ; y R^{10} es alquilo C_1-C_{12} o arilo C_6-C_{20} ; y R^{1a} , si está presente, es H, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;

15 R^{1b} es $-(CR^6R^7)_nOR^{10}$ donde n es 1 o 2, y R^{10} , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H y alquilo C_{1-12} , y R^{1a} , si está presente, es H, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;

20 R^{1b} es $-(CR^6R^7)_nS(O)_2R^{10}$ donde n es 1 o 2, y R^6 y R^7 son H, R^{10} puede ser alquilo C_{1-12} o arilo C_6-C_{20} , y R^{1a} , si está presente, es H, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;

R^{1b} es $-(CR^6R^7)_nS(O)_2NR^{10}R^{11}$ donde n es 1 o 2, y R^6 y R^7 son H, y R^{1a} , si está presente, es H, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;

R^{1b} es alquilo C_1-C_{12} y R^{1a} , si está presente, es H, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;

25 R^{1b} es alqueno C_2-C_8 y R^{1a} , si existe, es H, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;

R^{1b} es alquino C_2-C_8 (el alquino C_2-C_8 puede estar sustituido con heterociclo C_2-C_{20} , que incluye, pero no está limitado a, morfolino, piperidino, piperazino y pirrolidino) y R^{1a} , si está presente, es H, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;

30 R^{1b} es carbociclo C_3-C_{12} y R^{1a} , si está presente, es H, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;

R^{1b} es heterociclilo C_2-C_{20} (unido a través de un átomo de carbono) y R^{1a} , si está presente, es H, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;

R^{1b} puede ser metilo (CH_3), ciclopropilo o CF_3 .

En algunas realizaciones de la invención:

- 5 R^{1a} es $-(CR^6R^7)_mNR^{10}R^{11}$ donde m es 1, 2 o 3, y R^{10} y R^{11} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico C_3-C_{20} y R^{1b} , si está presente, es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_2-C_6 (unido a través de un átomo de carbono);
- R^{1a} es $-(CR^6R^7)_nNR^{12}S(O)_2R^{10}$ donde n es 1 o 2; R^{12} , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H y alquilo C_{1-12} ; y R^{10} es alquilo C_1-C_{12} o arilo C_6-C_{20} ; y R^{1b} , si está presente, es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_2-C_6 (unido a través de un átomo de carbono);
- 10 R^{1a} es $-(CR^6R^7)_nOR^{10}$ donde n es 1 o 2, y R^{10} , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H y alquilo C_{1-12} , y R^{1b} , si está presente, es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_2-C_6 (unido a través de un átomo de carbono);
- R^{1a} es $-(CR^6R^7)_nS(O)_2R^{10}$ donde n es 1 o 2, y R^6 y R^7 son H, R^{10} puede ser alquilo C_{1-12} o arilo C_6-C_{20} ; y R^{1b} , si está presente, es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_2-C_6 (unido a través de un átomo de carbono);
- 15 R^{1a} es $-(CR^6R^7)_nS(O)_2NR^{10}R^{11}$ donde n es 1 o 2, y R^6 y R^7 son H; y R^{1b} , si está presente, es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_2-C_6 (unidos a través de un átomo de carbono);
- R^{1a} es $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ donde Y es O, y R^{10} y R^{11} junto con el nitrógeno al que están unidos, forman el anillo heterocíclico C_2-C_{20} ; R^{10} y R^{11} , junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico C_2-C_{20} seleccionado de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo; y R^{1b} , preferiblemente no está presente, pero, si lo está, es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_2-C_6 (unidos a través de un átomo de carbono);
- 20 R^{1a} es $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ donde Y es O, y R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de H y alquilo C_1-C_{12} , y R^{1b} , preferiblemente no está presente, pero, si lo está, es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_2-C_6 (unidos a través de un átomo de carbono);
- 25 R^{1a} es $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ donde Y es O, y R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de entre H y carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_2-C_{20} , arilo C_6-C_{20} , heteroarilo C_1-C_{20} ; y R^{1b} , preferiblemente no está presente, pero, si lo está, es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_2-C_6 (unido a través de un átomo de carbono);
- R^{1a} es $-NHR^{12}$ donde R^{12} es carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_2-C_{20} , arilo C_6-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20} , o, R^{12} puede ser fenilo o 4-piridilo; y R^{1b} , preferiblemente no está presente, pero, si está presente, es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_2-C_6 (unidos a través de un átomo de carbono);
- 30 R^{1a} es $-NR^{12}C(=Y)R^{11}$, donde Y es O, R^{12} es H o alquilo C_1-C_{12} , y R^{11} es alquilo C_1-C_{12} , carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_2-C_{20} , arilo C_6-C_{20} , o heteroarilo C_1-C_{20} , y R^{1b} , preferiblemente no está presente, pero, si lo está, es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_2-C_6 (unidos a través de un átomo de carbono);
- R^{1a} es $-NR^{12}S(O)_2R^{10}$ donde R^{12} es H o alquilo C_1-C_{12} , y R^{10} es alquilo C_1-C_{12} , carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_2-C_{20} , arilo C_6-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20} , y R^{1b} , preferiblemente no está presente, pero, si está presente, es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_2-C_6 (unidos a través de un átomo de carbono);
- 35 R^{1a} es $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ donde R^{10} y R^{11} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterociclilo C_2-C_{20} seleccionado de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo; y R^{1b} , preferiblemente no está presente, pero, si está presente, es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_2-C_6 (unidos a través de un átomo de carbono);
- 40 R^{1a} es $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de H y alquilo C_1-C_{12} , R^{10} y R^{11} se pueden seleccionar independientemente de H, etilo sustituido y propilo sustituido; y R^{1b} , preferiblemente no está presente, pero, si lo está, es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_2-C_6 (unidos a través de un átomo de carbono);
- 45 R^{1a} es alquilo C_1-C_{12} , y R^{1b} , si está presente, es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_2-C_6 (unidos a través de un átomo de carbono);
- R^{1a} es alquenoilo C_2-C_8 , y R^{1b} , si está presente, es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_2-C_6 (unidos a través de un átomo de carbono);
- 50 R^{1a} es alquinilo C_2-C_8 (el alquinilo C_2-C_8 puede estar sustituido con heterociclilo C_2-C_{20} , que incluye, pero no está limitado a, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo); y R^{1b} , si está presente, es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_2-C_6 (unidos a través de un átomo de carbono);

R^{1a} es carbociclilo C₃-C₁₂; y R^{1b}, si está presente, es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo C₂-C₆ (unidos a través de un átomo de carbono);

R^{1a} es heterociclilo C₂-C₂₀, y R^{1b}, si está presente, es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo C₂-C₆ (unidos a través de un átomo de carbono).

5 En los dos párrafos anteriores (y en algunos otros apartados de este documento), cualquier grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo relevante pueden estar opcionalmente sustituido con sustituyentes relevantes descritos en este documento (por ejemplo, con un sustituyente definido por Q^{1a}, Q^{1b}, Q¹, Q², E⁸, E⁹, Q⁴, Q⁵, J² y J³ (por ejemplo, con Q¹, E⁸ y/o E⁹; y/o, si es aplicable, con =O)). Además, a menos que se especifique lo contrario, en los dos párrafos anteriores:

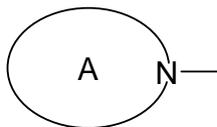
10 (i) cada R¹⁶ y R¹⁷ respectivamente representa sustituyentes R²⁰ y R²¹ tal como se definen en este documento (y más preferiblemente, ambos representan respectivamente sustituyentes R⁵⁰ y R⁵¹ tal como se definen en este documento);

15 (ii) cada R⁶ y R⁷ independiente puede representar un sustituyente tal como se define para R¹⁵ en este documento (es decir, independientemente cada uno puede representar hidrógeno, un sustituyente tal como se define en este documento, o R⁶ y R⁷ pueden estar unidos de la misma forma que dos grupos R¹⁵ pueden estar unidos al mismo átomo de carbono);

(iii) cada R¹⁰, R¹¹ y R¹², respectivamente, representa un sustituyente tal como se define por los sustituyentes R^{10a}, R^{11a} y R^{12a} (y cualquier par relevante puede estar unido entre sí).

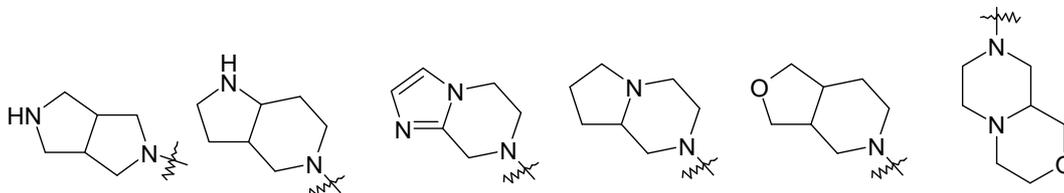
20 En algunas realizaciones, R^{1a} o R^{1b} representan un fragmento de fórmula IA, como se describe anteriormente aquí, en donde:

R^a y R^b forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo con la fórmula siguiente:

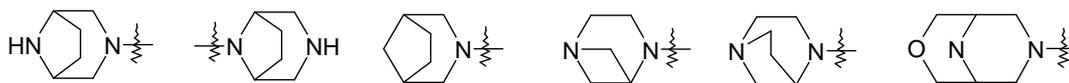


en la que:

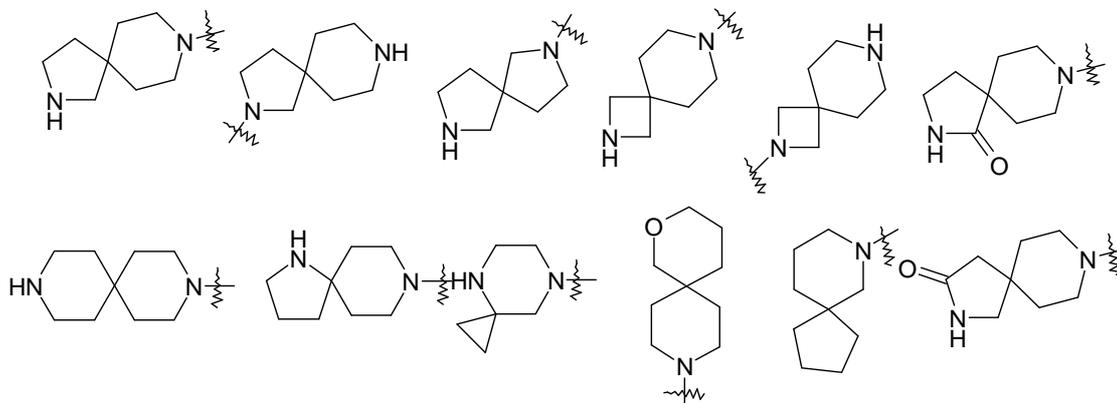
25 (a) el anillo A es un primer anillo heterocíclico saturado que contiene N de 3 a 7 miembros que está condensado con un segundo anillo como se ha definido anteriormente para formar un sistema de anillos heteropolicíclico en el que el primer anillo se selecciona de, pero no está limitado a azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y homopiperazina, estando dicho grupo condensado con un segundo anillo como se ha definido anteriormente. El segundo anillo es típicamente un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene N como se ha definido anteriormente en relación con el primer anillo, o el segundo anillo es un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 miembros. Más típicamente, el segundo anillo es un anillo heterocíclico saturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene N o un anillo heterocíclico insaturado de 5 a 7 miembros. Los ejemplos típicos del segundo anillo incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, homopiperazina, pirrol, imidazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, tetrahidrofurano y tetrahidropirano. Los ejemplos del sistema heteropolicíclico resultante incluyen octahidropirrol[1,2-a]pirazina y octahidropirrol[3,4-c]pirrol. Los ejemplos específicos del sistema heteropolicíclico se incluyen las siguientes estructuras:



40 (b) el anillo A es un primer grupo heterocíclico saturado que posee de 3 a 7 miembros como se ha definido anteriormente, que incluye, pero no se limita a, un grupo de cabeza de puente (es decir, un grupo conector que une cualquier par de átomos no adyacentes del primer anillo) para formar con ello, por ejemplo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano, 8-aza-biciclo[3.2.1]octano, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano, 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptano, 6-aza-biciclo[3.1.1]heptano, 3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano y/o 2-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano. Los ejemplos específicos de este grupo incluyen las siguientes estructuras:



- (c) el anillo A es un primer grupo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene N como se ha definido anteriormente, que está espiro-condensado en cualquier átomo de carbono disponible con un anillo con un segundo anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 miembros, generalmente con un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros, o con un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene N. Los ejemplos incluyen un grupo en el que el primer anillo se selecciona de azetidina, pirrolidina, piperidina y piperazina que está espiro-condensado en un átomo de carbono del anillo con un segundo anillo seleccionado de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina y tetrahidropirano. El anillo formado de esta manera puede, por ejemplo, ser un grupo derivado de 3,9-diazaspiro[5.5]undecano, 2,7-diazaspiro[3,5]nonano, 2,8-diazaspiro[4.5]decano o 2,7-diazaspiro[4,4]nonano. Los ejemplos específicos de dichos grupos incluyen las siguientes estructuras:



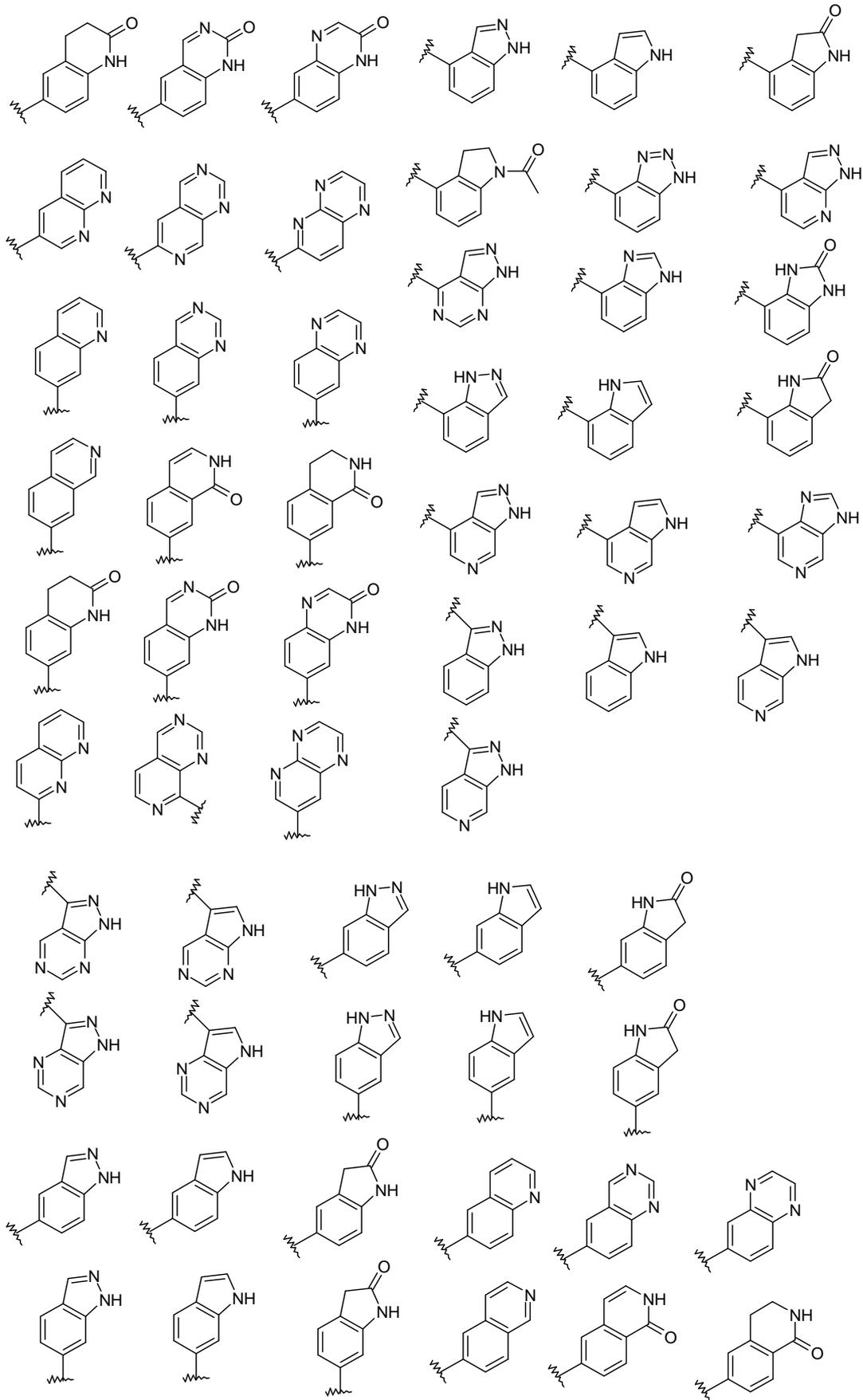
- En ciertas realizaciones, R^{1b} representa un fragmento de fórmula IA según se ha descrito anteriormente en este documento, en donde R^a , R^b son como se han descrito anteriormente, y R^{1a} es H, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} , $NR^{16}R^{17}$. Los R^{16} y R^{17} son como se define en este documento.

- En algunas realizaciones, R^{1a} representa un fragmento de fórmula IA como se describe aquí anteriormente, en donde R^a , R^b son como se han descrito anteriormente; y R^{1b} es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_2-C_6 (unidos a través de un átomo de carbono). Los sustituyentes R^{16} y R^{17} son como se define en este documento.

- Ejemplos representativos de R^3 incluyen, pero no están limitados a: pirrol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, isoindol, 1,3-dihidro-indol-2-ona, piridina-2-ona, piridina, piridina-3-ol, imidazol, 1H-indazol, 1H-indol, indolin-2-ona, 1-(indolin-1-il) etanona, pirimidina, piridacina, pirazina y grupos isatina. 1H-benzo[d][1,2,3] triazol, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 1H-benzo[d]imidazol, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, 1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 5H-pirrol[3,2-d]pirimidina, 2-amino-1H-purin-6(9H)-ona, quinolina, quinazolina, quinoxalina, isoquinolina, isoquinolin-1(2H)-ona, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, quinazolin-2(1H)-ona, quinoxalina-2(1H)-ona, 1,8-naftiridina, pirido[3,4-d]pirimidina y pirido[3,2-b]pirazina, 1,3-dihidro bencimidazolona, bencimidazol, benzotiazol y benzotiadiazol. Estos grupos pueden estar sustituidos o no sustituidos.

- El sitio de enlace del grupo R^3 con el átomo de carbono adecuado del anillo bicíclico requerido de fórmula I que contiene A_1 , A_4 , A_{4a} y A_5 puede tener lugar preferiblemente a través de cualquier átomo de carbono del grupo R^3 (unido por carbono).

Más realizaciones de ejemplo de R^3 incluyen, pero no están limitadas a, los siguientes grupos, donde la línea ondulada indica el sitio de unión al núcleo bicíclico requerido de fórmula I:



Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que:

cuando R^3 representa arilo (por ejemplo, fenilo), entonces este grupo puede estar no sustituido, pero preferiblemente está sustituido, por ejemplo, con al menos un (por ejemplo, dos o preferiblemente, uno) sustituyente(s) seleccionado(s) de E^7 ;

- 5 cuando R^3 representa heteroarilo monocíclico (por ejemplo, un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros), entonces ese grupo contiene preferiblemente 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno y, opcionalmente, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno y azufre, y cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de E^7 (preferiblemente, dichos grupos heteroarilo monocíclicos contienen un máximo de cuatro heteroátomos);
- 10 cuando R^3 representa heteroarilo bicíclico (por ejemplo, un grupo heteroarilo de 8, 9 o 10 miembros), entonces ese grupo consiste preferiblemente en un anillo de 5 o 6 miembros condensado con otro anillo de 5 o 6 miembros (en donde cualquiera de los anillos pueden contener uno o más (por ejemplo, cuatro o, preferiblemente, de uno a tres) heteroátomos), en donde el número total de heteroátomos es preferiblemente de uno a cuatro, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, dos o, preferiblemente, uno) sustituyente(s) seleccionado(s) de entre E^7 (y, si hay un anillo no aromático presente en el grupo heteroarilo bicíclico, entonces dicho grupo puede también estar sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos =O);

20 sustituyentes opcionales (por ejemplo, el sustituyente opcional primero) en el grupo R^3 (por ejemplo, cuando representa arilo, tal como fenilo) se seleccionan preferiblemente de entre -OR, -SR, -CH₂OR, CO₂R, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -(CH₂)_wOR, -(CH₂)_wNR₂, -C(O)N(R)₂, -NR₂, -NRC(O)R, -NRC(O)NHR, -NRC(O)N(R)₂, -S(O)_yN(R)₂, -OC(O)R, OC(O)N(R)₂, -NRS(O)_yR, -NRC(O)N(R)₂, CN, halógeno y -NO₂ (en donde cada R se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y grupos arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, estando estos grupos no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, con uno o más sustituyentes tal como se define en este documento, por ejemplo, sustituyentes en restos E^7 , por ejemplo =O, J², J³, J⁴ y/o J⁵), w es 0, 1 o 2, e y es 1 o 2);

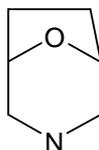
25 cuando R^3 representa arilo (por ejemplo, fenilo), entonces ese grupo está sustituido con uno o dos sustituyentes (por ejemplo, con un primer sustituyente según se ha descrito anteriormente y, opcionalmente con un sustituyente más (o con otros dos sustituyentes más), preferiblemente seleccionados de entre halógeno, alquilo C₁₋₁₂, CN, NO₂, OR^d, SR^d, NR^{d2}, C(O)R^d, SOR^d, SO₂R^d, SO₂N(R^d)₂, NC(O)R^d y CO₂R^d (en el que cada R^d es independientemente H o alquilo C₁-C₆);

30 cuando R^3 representa arilo sustituido (por ejemplo, fenilo), entonces el sustituyente puede estar situado en la posición 2-, 3- 4-, 5- o 6- del anillo de fenilo (generalmente se sitúa en la posición 3 o 4; particularmente preferidos son grupos fenilo sustituidos con -OR^d (en donde R^d es independientemente H o alquilo C₁-C₆, por ejemplo, metilo), por ejemplo, -OH; en esta realización el grupo -OR^d, o el grupo OH, está generalmente situado en la posición 3- o 4- del anillo de fenilo, formando así un grupo 3-hidroxifenilo o 4-hidroxifenilo o un isómero del mismo, que está sustituido o no sustituido; un isómero tal como se entiende en el presente documento es un grupo funcional que posee propiedades de enlace que son las mismas, o similares a, el grupo 3-hidroxifenilo o al 4- hidroxifenilo en el contexto de los compuestos de la invención; los isómeros de los grupos 3-hidroxifenilo y 4-hidroxifenilo están comprendidos en las definiciones (b) anteriores para R⁵;

40 cuando R^3 representa heteroarilo, está sustituido o no sustituido (cuando esté sustituido, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre los que figuran listados con respecto de los sustituyentes en R³, cuando R³ es un grupo fenilo; generalmente, los sustituyentes se seleccionan de entre -Oalquilo C₁₋₆ y, preferiblemente, OH y NH₂).

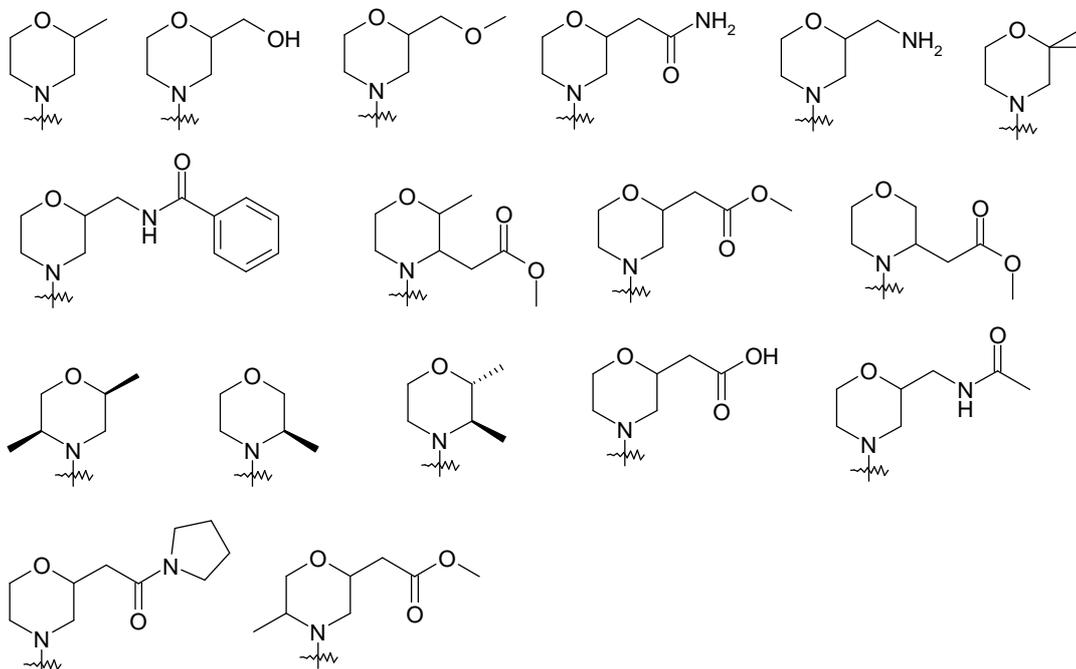
Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que:

45 B¹, B^{1a}, B², B^{2a}, B³, B^{3a}, B⁴ y B^{4a} representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, C₁₋₃) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre =O y E¹, o cualquier par de los mismos juntos forman un sustituyente =O en el anillo de morfolina, o cualquier par de sustituyentes de entre B¹, B^{1a}, B², B^{2a}, B³, B^{3a}, B⁴ y B^{4a} cuando se consideran juntos, pueden formar un enlace, por ejemplo entre un sustituyente B² o B^{2a} y un sustituyente B³ o B^{3a} para formar un anillo adicional, por ejemplo, un anillo de cinco miembros como el que se describe a continuación:



50 por ejemplo, el grupo morfolino sustituido de B¹ a B⁴ puede representar N-morfolinilo que está sustituido o no sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes de B¹ a B⁴ y/o =O;

cuando representa un morfolinilo sustituido, se selecciona preferiblemente de entre las siguientes estructuras:



Otros compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que:

5 cada R^{10a} , R^{11a} , R^{10b} , R^{11b} y R^{12a} representan independientemente, en cada ocasión en que se usa en este documento, hidrógeno o alquilo C_{1-12} (por ejemplo, C_{1-6}) (cuyo último grupo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre =O y E^{10}); o cualquier par relevante de R^{10a} y R^{11a} y/o R^{10b} y R^{11b} puede, cuando está unido al mismo átomo de nitrógeno, estar unidos entre sí para formar (junto con el átomo de nitrógeno necesario al que ambos se encuentran unidos) un anillo de 3 a 12 (por ejemplo, de 4 a 12) miembros, que contiene opcionalmente uno o más (por ejemplo, de uno a tres) dobles enlaces y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre E^{12} y =O;

10 cada R^{11c} representa independientemente alquilo (C_{1-12} (p. ej., C_{1-6}) (cuyo último grupo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y E^{10}); cada uno de E^1 , E^2 , E^3 , E^4 , E^5 , E^6 , E^7 , E^8 , E^9 , E^{10} , E^{11} y E^{12} representa de forma independiente, en cada ocasión en que se usa en este documento, Q^4 o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, alquilo C_{1-3}) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre =O y Q^5 ; cada Q^4 y Q^5 representan independientemente halógeno, -CN, -NO₂, -N(R^{20}) R^{21} , -OR²⁰, -C(=Y)-R²⁰, -C(=Y)-OR²⁰, -C(=Y)N(R^{20}) R^{21} , -N(R^{22})C(=Y) R^{21} , -N(R^{22})C(=Y)OR²¹, -N(R^{22})C(=Y)N(R^{20}) R^{21} , -NR²²S(O)₂R²⁰, -NR²²S(O)₂N(R^{20}) R^{21} , -S(O)₂N(R^{20}) R^{21} , -S(O)₂R²⁰, -SR²⁰, -S(O)R²⁰ o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (y cada Q^5 más preferiblemente representa halógeno, tal como flúor); cualquier par de grupos E^1 , E^2 , E^3 , E^4 , E^5 , E^6 , E^7 , E^8 , E^9 , E^{10} , E^{11} o E^{12} pueden estar unidos entre sí, pero preferiblemente no lo están;

20 cada R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} representan independientemente, en cada ocasión en que se usan en este documento, arilo (por ejemplo, fenilo, preferiblemente no sustituido, pero que puede estar sustituido con de uno a tres grupos J^5) o, más preferiblemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, C_{1-3}) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre =O y J^4 ; o cualquier par de R^{20} y R^{21} , pueden, cuando están conectados al mismo átomo de nitrógeno, estar unidos entre sí para formar un anillo de 4 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros), que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de entre nitrógeno y oxígeno, que contiene opcionalmente un doble enlace, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre J^6 y =O;

25 cada J^1 , J^2 , J^3 , J^4 , J^5 y J^6 representa independientemente alquilo C_{1-6} (por ejemplo, alquilos acíclicos C_{1-3} o, por ejemplo, en el caso de J^4 , cicloalquilo C_{3-5}) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre =O y Q^8 o, más preferiblemente, estos grupos representan de forma independiente un sustituyente seleccionado de entre Q^7 ;

30 cada Q^7 y Q^8 independientemente representa un sustituyente seleccionado de entre fluoro, -N(R^{50}) R^{51} , -OR⁵⁰, -C(=Y^a)-R⁵⁰, -C(=Y^a)-OR⁵⁰, -C(=Y^a)N(R^{50}) R^{51} , -NR⁵²S(O)₂R⁵⁰, -S(O)₂R⁵⁰ o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

cada sustituyente R^{50} , R^{51} , R^{52} y R^{53} representa de forma independiente, en cada ocasión en que se usa en este documento, hidrógeno o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, C_{1-3}) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor;

5 cuando cualquier par adecuado de sustituyentes R^{50} , R^{51} y R^{52} están unidos entre sí, entonces esas parejas que están unidas al mismo átomo de nitrógeno puede estar unidas entre sí (es decir, cualquier par de R^{50} y R^{51}) y el anillo así formado es preferiblemente un anillo de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo de nitrógeno o de oxígeno adicional, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre =O y alquilo C_{1-3} (metilo, por ejemplo);

10 R^{60} , R^{61} y R^{62} representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, C_{1-2}) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

Los sustituyentes opcionales preferidos en R^3 (y, posiblemente, cuando los mismos representan un sustituyente distinto de hidrógeno en los grupos R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^2) incluyen:

$-N(R^{z9})-S(O)_2-R^{z10}$;

$-N(R^{z9})-S(O)_2-N(R^{z10})$;

15 preferiblemente

=O (por ejemplo, en el caso de grupos alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo);

-CN;

halógeno (por ejemplo, flúor, cloro o bromo);

20 alquilo C_{1-6} , como cicloalquilo C_3-C_6 o alquilo acíclico C_{1-4} , cuyo grupo alquilo puede ser cíclico, parcialmente cíclico, insaturado o, preferiblemente, lineal o ramificado (por ejemplo, alquilo C_{1-4} (tal como etilo, *n*-propilo, isopropilo, *t*-butilo o, preferiblemente, *n*-butilo o metilo), todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno (flúor, por ejemplo) (formando así, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo o, preferiblemente, trifluorometilo) o sustituido con un grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo (que a su vez pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes OR^{z1} , $-C(O)R^{z2}$, $-C(O)OR^{z3}$, $-N(R^{z4})R^{z5}$, $-S(O)_2R^{z6}$, $-S(O)_2N(R^{z7})R^{z8}$, $-N(R^{z9})-C(O)-R^{z10}$, $-C(O)-N(R^{z11})R^{z12}$ y/o $-N(R^{z9})-C(O)-N(R^{z10})$);

25 un grupo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes OR^{z1} , $-C(O)R^{z2}$, $-C(O)OR^{z3}$, $-N(R^{z4})R^{z5}$, $-S(O)_2R^{z6}$, $-S(O)_2N(R^{z7})R^{z8}$, $-N(R^{z9})-C(O)-R^{z10}$, $-C(O)-N(R^{z11})R^{z12}$ y/o $-N(R^{z9})-C(O)-N(R^{z10})$) (dichos grupos heterocicloalquilo están preferiblemente presentes en los grupos alquilo);

30 arilo (por ejemplo, fenilo), cuando sea apropiado (por ejemplo, cuando el sustituyente está en un grupo alquilo, formando por tanto, por ejemplo, un grupo bencilo);

$-OR^{z1}$;

$-C(O)R^{z2}$;

$-C(O)OR^{z3}$;

$-N(R^{z4})R^{z5}$;

35 $-S(O)_2R^{z6}$;

$-S(O)_2N(R^{z7})R^{z8}$;

$-N(R^{z9})-C(O)-R^{z10}$;

$-C(O)-N(R^{z11})R^{z12}$;

$-N(R^{z9})-C(O)-N(R^{z10})$;

40 donde cada R^{z1} a R^{z12} independiente representa, en cada ocasión en que se usa en este documento, H o alquilo C_{1-4} (por ejemplo, etilo, *n*-propilo, *t*-butilo o, preferiblemente, *n*-butilo, metilo, isopropilo o ciclopropilmetilo (es decir, un grupo alquilo parcialmente cíclico)) opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (flúor, por ejemplo) (formando así, por ejemplo, un grupo trifluorometilo) o, también puede estar sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, fenilo) (formando así, por ejemplo, un grupo bencilo). Además, cualquier par de grupos R^z (por ejemplo, R^{z4} y R^{z5}), cuando están unidos al mismo heteroátomo de nitrógeno también pueden estar unidos entre sí formando un anillo tal como los anteriormente aquí definidos en relación a las correspondientes uniones de los grupos R^{10} y R^{11} o R^{10a} y R^{11a} .

Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que:

R² representa hidrógeno o un sustituyente seleccionado de entre -N(R^{10b})R^{11b} y, preferiblemente, halógeno (por ejemplo, cloro, bromo o yodo) y -CN;

5 Q¹ y Q^{1b} representan independientemente halógeno, -CN, -NO₂, -N(R^{10a})R^{11a}, -OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, -NR^{12a}S(O)₂N(R^{10a})R^{11a} o -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a};

10 Q^{1a} y Q² representan independientemente halógeno, -CN, -NO₂, -N(R^{10a})R^{11a}, -OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a} o -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, -NR^{12a}S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a} o heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de entre E⁸);

R^{10a}, R^{11a} y R^{12a} independientemente representan hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, C₁₋₃), opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

R^{11c} representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, C₁₋₃), opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

15 cada E¹, E², E³, E⁴, E⁵, E⁶, E⁷, E⁸, E⁹, E¹⁰, E¹¹ y E¹² independientemente representa alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos de entre =O y Q⁵, o, preferiblemente (cada E¹ a E¹² representa independientemente) Q⁴;

20 cada R²⁰, R²¹, R²² y R²³ (por ejemplo, cada R²⁰ y R²¹) independientemente representa heteroarilo, preferiblemente arilo (por ejemplo, fenilo) (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre J⁵), o, más preferiblemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, C₁₋₄) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre =O y J⁴; o

cualquier par adecuado de entre R²⁰, R²¹ y R²² (por ejemplo, R²⁰ y R²¹) puede (por ejemplo, cuando ambos están unidos al mismo átomo de nitrógeno) estar unido entre sí para formar un anillo de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 4 a 8), que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre =O y J⁶;

25 R^{21a} representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, C₁₋₄), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y J⁴;

cada J¹, J², J³, J⁴, J⁵ y J⁶ independientemente representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, alquilo acíclico C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₅) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre Q⁸, o J¹ a J⁶ más preferiblemente representa un sustituyente seleccionado de entre Q⁷;

30 cada Q⁷ y Q⁸ independientemente representa halógeno, -N(R⁵⁰)R⁵¹, OR⁵⁰, -C(=Y^a)-OR⁵⁰, -C(=Y^a)-R⁵⁰, -S(O)₂R⁵⁰ o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

cada R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² y R⁵³ independientemente representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, C₁₋₄) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

cada R⁶⁰, R⁶¹ y R⁶² independientemente representa hidrógeno o alquilo C₁₋₂ (por ejemplo, metilo).

35 Los compuestos más preferidos de la invención incluyen aquellos en los que:

Q¹ y Q^{1b} independientemente representan halógeno, -CN, -NO₂, -N(R^{10a})R^{11a}, -OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a} o -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a};

40 Q^{1a} y Q² independientemente representan halógeno, -CN, -NO₂, -N(R^{10a})R^{11a}, -OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a} o heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de entre E⁸);

R² representa hidrógeno, cloro, bromo, yodo o -CN;

Cada R^{10a}, R^{11a}, R^{10b}, R^{11b} y R^{12a} independientemente representan hidrógeno o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, C₁₋₃), cuyo grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre =O y E¹⁰ (pero cuyo grupo alquilo está, más preferiblemente, no sustituido); o

45 cualquier par adecuado de entre R^{10a} y R^{11a} y/o R^{10b} y R^{11b}, pueden estar unidos entre sí para formar un anillo de 5 o, preferiblemente, de 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional (preferiblemente seleccionados de entre nitrógeno y oxígeno), cuyo anillo está preferiblemente saturado (formando así, por ejemplo, un grupo piperazinilo o morfolinilo), y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre =O y E¹² (cuyo sustituyente E¹² puede estar colocado en un heteroátomo de nitrógeno; y/o E¹² es preferiblemente halógeno (por ejemplo, flúor) o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor);

cada E^1 , E^2 , E^3 , E^4 , E^5 , E^6 , E^7 , E^8 , E^9 , E^{10} , E^{11} y E^{12} representan independientemente alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q^5 , o, cada uno de estos preferiblemente representa un sustituyente seleccionado de entre Q^4 ;

5 Q^4 y Q^5 representan independientemente halógeno (por ejemplo, flúor), $-OR^{20}$, $-N(R^{20})R^{21}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo (cuyos tres últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre J^2 y J^3 , según corresponda) y/o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, alquilo C_{1-3}) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

10 cada Y representa, en cada ocasión en que se usa en este documento, =S o, preferiblemente, =O; cada R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} (por ejemplo, cada R^{20} y R^{21}) independientemente representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} (por ejemplo, C_{1-3}) (por ejemplo, terc-butilo, etilo, metilo o un grupo parcialmente cíclico como ciclopropilmetilo) opcionalmente sustituido (pero preferiblemente no sustituido) con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyente(s) J^4 ; o

15 cualquier par relevante de R^{20} , R^{21} y R^{22} (por ejemplo, R^{20} y R^{21}) puede (por ejemplo, cuando ambos están unidos al mismo átomo de nitrógeno) estar unidos entre sí para formar un anillo de 5 o, preferiblemente, de 6 miembros, que opcionalmente puede contener un heteroátomo adicional (preferiblemente seleccionado de entre nitrógeno y oxígeno), cuyo anillo está preferiblemente saturado (formando así, por ejemplo, un grupo piperazinilo o morfolinilo), y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O y J^6 (cuyo sustituyente J^6 puede estar colocado en un heteroátomo de nitrógeno);

R^{22} representa alquilo C_{1-3} o, preferiblemente, hidrógeno;

20 cada J^1 , J^2 , J^3 , J^4 , J^5 y J^6 de forma independiente representa un sustituyente seleccionado de entre Q^7 , o de J^1 a J^6 (por ejemplo, J^4) representan alquilo C_{1-6} (por ejemplo, cicloalquilo C_{3-5});

cada Q^7 y Q^8 representan independientemente $-C(=Y^a)-OR^{50}$, $-C(=Y^a)-R^{50}$, $-S(O)_2R^{50}$ o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

cada Y^a de forma independiente representa =S o, preferiblemente, =O;

cada R^{50} representa de forma independiente alquilo C_{1-4} (por ejemplo, terc-butilo o metilo).

25 Los grupos R^3 preferidos de los compuestos de la invención incluyen opcionalmente fenilo, indazolilo (por ejemplo, 4-indazolilo), pirimidinilo (por ejemplo, 5-pirimidinilo), azaindolilo (por ejemplo, azaindol-5-ilo), indolilo (por ejemplo, 5-indolilo o 4-indolilo) y piridilo (por ejemplo, 3-piridilo) sustituidos. Los grupos R^3 especialmente preferidos de los compuestos de la invención incluyen opcionalmente piridilo sustituido (por ejemplo, 3-piridilo), y preferiblemente fenilo, indazolilo (por ejemplo, 4-indazolilo) y pirimidinilo (por ejemplo, 5-pirimidinilo).

30 Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que:

R^2 representa hidrógeno o halógeno (por ejemplo, cloro);

35 R^3 representa arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo (por ejemplo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros o un grupo heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros; cuyos grupos pueden contener de uno a cuatro, por ejemplo, 3 o, preferiblemente, 1 o 2, heteroátomos, preferiblemente seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre), los cuales están ambos opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, dos o, preferiblemente, uno) sustituyente(s) seleccionados de entre E^7 (por ejemplo, $-CF_3$, preferiblemente, $-OH$, $-O$ alquilo C_{1-6} (por ejemplo, $-OCH_3$) y/o $-N(R^{20})R^{21}$ (por ejemplo, $-NH_2$));

E^1 a E^{12} representan independientemente alquilo C_{1-6} (por ejemplo, C_{1-3} , como metilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q^5 , o, preferiblemente, Q^4 ;

40 Q^4 representa alquilo C_{1-3} o, preferiblemente, Q^4 representa $-OR^{20}$, $-N(R^{20})R^{21}$, $-S(O)_2R^{20}$, heterocicloalquilo (por ejemplo, un anillo de 4 a 6 miembros, que contiene preferiblemente uno o dos heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno y oxígeno), arilo (por ejemplo, fenilo; opcionalmente sustituido con dos o, preferiblemente, un sustituyente seleccionado de J^3) o heteroarilo (por ejemplo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, que contiene preferiblemente uno o dos heteroátomos preferiblemente seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo grupo puede estar sustituido, pero preferiblemente no está sustituido);

cuando E^7 representa Q^4 , entonces Q^4 preferiblemente representa $-OR^{20}$ o $-N(R^{20})R^{21}$;

cuando E^8 representa Q^4 , entonces Q^4 preferiblemente representa alquilo C_{1-3} o, más preferiblemente, $-S(O)_2R^{20}$;

cuando E^{10} representa Q^4 , entonces Q^4 preferiblemente representa $-OR^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$ o arilo (por ejemplo, fenilo; el cual preferiblemente no está sustituido);

50 Q^5 representa halógeno (por ejemplo, flúor);

Y representa =O;

R^{20} y R^{21} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo o etilo), cuyo último grupo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno) seleccionados de J^4 ;

5 cuando hay presente un resto $-N(R^{20})R^{21}$, entonces uno de R^{20} y R^{21} representa hidrógeno y el otro representa hidrógeno o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo o etilo), cuyo último grupo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyente(s) seleccionados de J^4 ;

J^3 representa Q^7 ;

J^4 representa Q^7 o alquilo C_{1-6} (tal como alquilo C_{3-6} , por ejemplo, cicloalquilo C_{3-6});

10 J^4 más preferiblemente representa alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{3-6} (especialmente cicloalquilo C_{3-6} , tal como ciclopropilo);

Q^7 representa $-S(O)_2R^{50}$ o arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno) (por ejemplo, en la posición 4) con $-OR^{60}$;

Q^7 más preferiblemente representa $-S(O)_2R^{50}$;

cuando J^3 representa Q^7 , entonces Q^7 preferiblemente representa $-S(O)_2R^{50}$;

15 cuando J^4 representa Q^7 , entonces Q^7 preferiblemente representa arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno) (por ejemplo, en la posición 4) con $-OR^{60}$;

R^{50} representa alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo);

R^{60} representa alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo);

20 B^1 , B^{1a} , B^2 , B^{2a} , B^3 , B^{3a} , B^4 y B^{4a} representan independientemente alquilo C_{1-6} (por ejemplo, C_{1-3}) opcionalmente sustituido con halógeno, o, preferiblemente, estos grupos representan hidrógeno.

Los compuestos especialmente preferidos de la invención incluyen aquellos en los que:

25 R^{1b} (cuando está presente) representa: un fragmento de fórmula IA, o preferiblemente (i) alquilo C_{1-12} (por ejemplo, C_{1-6}) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre Q^{1a} ; o (ii) heterocicloalquilo (unido al biciclo requerido de fórmula I a través de un átomo de carbono) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O y Q^{1b} (pero preferiblemente no sustituido; el grupo heterocicloalquilo es preferiblemente un anillo de 5 o, más preferiblemente, de 6 miembros que contiene uno o dos (por ejemplo, uno) heteroátomos preferiblemente seleccionados de entre oxígeno y nitrógeno, por ejemplo, 4-piperidinilo o 4-tetrahidropirranilo);

30 R^{1a} representa hidrógeno, alquilo C_{1-12} (por ejemplo, C_{1-6}) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =S, =N(R^{10a}), preferiblemente, =O y, más preferiblemente, Q^2 ;

Q^1 (cuando está presente, aunque preferiblemente no lo está) representa $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ (y Q^1 preferiblemente no representa alquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo);

35 Q^{1a} y Q^2 representan independientemente $-OR^{10a}$, $-N(R^{10a})R^{11a}$ o heterocicloalquilo (por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo de 7, preferiblemente 5 o, más preferiblemente, de 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos preferiblemente seleccionados de entre nitrógeno y oxígeno, por ejemplo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo y tetrahidropirranilo), el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno) seleccionados de entre E^8 (más preferiblemente, Q^2 representa heterocicloalquilo tal como se define en este documento);

Q^{1b} representa halógeno, $-CN$, $-OR^{10a}$ o $-N(R^{10a})R^{11a}$ (aunque se prefiere que Q^{1b} no esté presente);

40 R^2 representa hidrógeno o halógeno (por ejemplo, cloro);

m representa 1;

cada R^{15} representa independientemente H;

45 R^a y R^b están conectados entre sí para formar un anillo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, un anillo de 5 miembros; que preferiblemente no contiene heteroátomos adicionales, por ejemplo, un grupo pirrolidinilo), que está condensado con un segundo grupo heterocicloalquilo saturado de 5 o 6 miembros (por ejemplo, 5 miembros) (por ejemplo, que contiene un heteroátomo; por ejemplo, un grupo pirrolidinilo);

5 R^3 representa hidroxifenilo (por ejemplo, 3-hidroxifenilo), metoxifenilo (por ejemplo, 3-metoxifenilo), indazolilo (por ejemplo, 4-indazolilo), pirimidinilo (por ejemplo, 5-pirimidinilo, tales como 2-amino-5-pirimidinilo (es decir, 2-[N-(R^{20})(R^{21})]-pirimidin-5-ilo, tales como 2-NH₂ pirimidin-5-ilo o 2-[NH(CH₂-ciclopropilo)-pirimidin-5-ilo] o 2-metoxi-5-pirimidinilo), azaindolilo (por ejemplo, 7-azaindol-5-ilo), indolilo (por ejemplo, 5-indolilo o 4-indolilo, tal como 5-fluoro-4-indolilo), piridilo (por ejemplo, 3-piridilo, tales como 6-NH₂-pirid-3-ilo, 5-OCH₃-pirid-3-ilo o 5-CF₃, 6-NH₂-pirid-3-ilo) (otros grupos R^3 que se pueden mencionar incluyen 2-[N(H)-CH₂-(4-metoxifenil)]-pirimidin-5-ilo y 6-[N(H)-CH₂-(4-metoxifenil)]-piridin-3-ilo);

Y representa =O;

Y^a representa =O;

10 $B^1, B^{1a}, B^2, B^{2a}, B^3, B^{3a}, B^4$ y B^{4a} representan independientemente hidrógeno.

Los compuestos más preferidos de la invención (en particular aquellos en los que A_1 representa N, A_4 representa N, A_{4a} representa C(R^{1b}) y A_5 representa C(R^2), pero también otros biciclos descritos en este documento) incluyen aquellos en los que:

15 R^{1b} representa (i) alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, C₁₋₃) (por ejemplo, ciclopropilo, isopropilo, etilo o -CH₃) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno) seleccionados de entre Q^{1a} (en donde el sustituyente puede estar en la posición terminal del grupo alquilo o

20 de otro modo, por ejemplo, R^{1b} puede ser etilo sustituido en la posición-□, es decir, -C(H)(Q^{1a})-CH₃), o (ii) R^{1b} representa un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 (por ejemplo, 6) miembros (que contiene preferiblemente un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno y oxígeno, que se encuentra preferiblemente en la posición *para*, formando así por ejemplo, un grupo 4-piperidinilo o un 4-tetrahidropirranilo), cuyo grupo está preferible no sustituido;

R^2 representa H o halógeno (por ejemplo, cloro);

25 R^3 representa heteroarilo (por ejemplo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o, preferiblemente, de 6 miembros o un grupo heteroarilo bicíclico de 10 o, preferiblemente, 9 miembros, en donde hay uno o dos (por ejemplo, dos) heteroátomos presentes seleccionados de entre azufre, oxígeno o, preferiblemente, nitrógeno, formando así por ejemplo, un grupo pirimidinilo o indazolilo), que está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de entre E^7 ;

30 Q^{1a} representa -OR^{10a}, -N(R^{10a}) R^{11a} o heterocicloalquilo (por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo de 5 o, preferiblemente, 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos preferiblemente seleccionados de entre nitrógeno y oxígeno, por ejemplo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo y tetrahidropirranilo), el cual está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de E^8 ;

Q^{1b} representa halógeno, -CN, -OR^{10a} o -N(R^{10a}) R^{11a} ;

R^{10a} representa H o alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos E^{10} ;

35 R^{11a} representa H o, preferiblemente, alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, etilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos E^{10} (por ejemplo, -OR²⁰);

R^{10a} y R^{11a} pueden estar unidos entre sí para formar un anillo de 5 o, preferiblemente 6 miembros (que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional; además del heteroátomo de nitrógeno que está necesariamente presente), pero preferiblemente, R^{10a} y R^{11a} no están unidos entre sí;

E^7 representa Q^4 ;

40 E^8 representa Q^4 ;

E^{10} representa Q^4 ;

Q^4 representa -N(R^{20}) R^{21} (por ejemplo, -NH₂), -OR²⁰, -S(O)₂R²⁰ o arilo (por ejemplo, fenilo, preferiblemente no sustituido);

R^{20} representa H o alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo);

45 R^{21} representa H.

Los compuestos más preferidos de la invención (en particular, aquellos en los que A_1 representa C(R^1), A_4 representa N, A_{4a} representa C(R^{1b}) y A_5 representa C(R^2)) son aquellos en los que:

R^1 representa H;

R^{1b} representa un fragmento de fórmula IA o, más preferiblemente alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, -CH₃) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de entre Q^{1a};

R² representa halógeno (p. ej., cloro), o preferiblemente H;

m representa 1;

5 cada R¹⁵ representa independientemente H;

R^a y R^b están conectados entre sí para formar un anillo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, un anillo de 5 miembros; que preferiblemente no contiene heteroátomos adicionales, por ejemplo, un grupo pirrolidinilo), que está condensado con un segundo grupo heterocicloalquilo saturado de 5 o 6 miembros (por ejemplo, 5 miembros) (por ejemplo, que contiene un heteroátomo; por ejemplo, un grupo pirrolidinilo) formando así, por ejemplo, un grupo hexahidro-pirrol-pirrolilo tal como hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilo;

R³ representa arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de entre E⁷, o R³ puede representar heteroarilo (por ejemplo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o, preferiblemente, 6 miembros, en donde hay uno o dos (por ejemplo, dos) heteroátomos presentes seleccionados de entre azufre, oxígeno o, preferiblemente, nitrógeno, formando así por ejemplo, un grupo piridilo, o preferiblemente un grupo pirimidinilo tal como 5-pirimidinilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de E⁷ (que puede estar situado en la posición 2 del grupo pirimidinilo);

Q^{1a} representa -N(R^{10a})R^{11a}, o preferiblemente -OR^{10a} o heterocicloalquilo (por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo de 7, preferiblemente 5 o, más preferiblemente, de 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos preferiblemente seleccionados de entre nitrógeno y oxígeno, por ejemplo, diazapanilo, morfolinilo, o preferiblemente piperazinilo), el cual está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de E⁸ (cuyo sustituyente E⁸ puede estar situado en un heteroátomo de nitrógeno);

Y representa =O;

E⁷ representa Q⁴;

E⁸ representa alquilo C₁₋₃, o preferiblemente Q⁴;

25 R^{10a} representa H o alquilo C₁₋₃ o heterocicloalquilo (por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo de 7, o preferiblemente 5 o, más preferiblemente 6 miembros, por ejemplo, que contiene uno o dos (por ejemplo, uno) heteroátomos en los que uno preferiblemente es nitrógeno, por ejemplo, un grupo diazapanilo (por ejemplo, [1,4]diazepan-1-ilo), morfolinilo (por ejemplo 4-morfolinilo), piperazinilo (por ejemplo, 1-piperazinilo), o, preferiblemente, un grupo piperidinilo, tal como 4-piperidinilo), cuyos últimos dos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de E¹⁰ (que puede estar situado en un heteroátomo de nitrógeno de un grupo heterocicloalquilo);

30 R^{10b} representa H o alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo);

R^{10a} más preferiblemente representa H o alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, etilo);

E¹⁰ representa Q⁴;

35 Q⁴ representa alquilo C₁₋₃ o, preferiblemente, -OR²⁰, -N(R²⁰)R²¹ o -S(O)₂R²⁰;

cuando E⁷ representa Q⁴, Q⁴ preferiblemente es -N(R²⁰)R²¹;

cuando E⁸ representa Q⁴, Q⁴ es alquilo C₁₋₃ o, preferiblemente -S(O)₂R²⁰;

cuando E¹⁰ representa Q⁴, Q⁴ preferiblemente es -OR²⁰ o -S(O)₂R²⁰;

40 R²⁰ representa H o alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, isopropilo o, preferiblemente, metilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de J⁴ (por ejemplo, cuando Q⁴ representa -N(R²⁰)R²¹, entonces R²⁰ puede representar alquilo sustituido);

R²⁰ más preferiblemente representa H o alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, isopropilo o, preferiblemente, metilo);

R²¹ representa H;

J⁴ representa Q⁷;

45 Q⁷ representa arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes (por ejemplo, en la posición 4) con -OR⁶⁰;

R⁶⁰ representa alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo).

Los compuestos más preferidos de la invención (en particular, aquellos en los que A_1 representa N, A_4 representa $C(R^{1a})$, A_{4a} representa N y A_5 representa $C(R^2)$) son aquellos en los que:

R^{1x} , si está presente, representa alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo);

5 R^{1a} representa alquilo C_{1-3} (por ejemplo, $-CH_3$) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de Q^2 (pero preferiblemente no sustituido);

R^2 representa H;

10 R^3 representa arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo (por ejemplo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o, preferiblemente, 6 miembros o un grupo heteroarilo bicíclico de 10 o, preferiblemente, 9 miembros, en donde hay uno o dos (por ejemplo, dos) heteroátomos presentes seleccionados de azufre, oxígeno o, preferiblemente, nitrógeno, formando así por ejemplo, un grupo pirimidinilo o indazolilo), los cuales están ambos opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de E^7 ;

Q^2 representa heterocicloalquilo (por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo de 5 o, preferiblemente, 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de E^8 (que puede estar situado en un heteroátomo);

15 E^7 representa Q^4 ;

E^8 representa Q^4 , en donde Q^4 es preferiblemente $-S(O)_2R^{20}$;

Q^4 representa $-S(O)_2R^{20}$ o, preferiblemente, $-N(R^{20})R^{21}$ o $-OR^{20}$;

R^{20} representa H o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo);

R^{21} representa H.

20 Los compuestos más preferidos de la invención (en particular, aquellos en los que A_1 representa $C(R^1)$, A_4 representa $C(R^{1a})$, A_{4a} representa N y A_5 representa N) incluyen aquellos en los que:

R^1 representa hidrógeno;

25 R^{1a} representa alquilo C_{1-3} (por ejemplo, $-CH_3$) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de Q^2 (pero preferiblemente no sustituido) o más preferiblemente R^{1a} representa hidrógeno;

R^3 representa arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de E^7 ;

E^7 representa Q^4 ;

Q^4 representa $-OR^{20}$;

30 R^{20} representa alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo) o, preferiblemente, H;

R^{21} representa H.

Los compuestos más preferidos de la invención (en particular, aquellos en los que A_1 representa N, A_4 representa $C(R^{1a})$, A_{4a} representa $C(R^{1b})$ y A_5 representa N) son aquellos en los que:

cuando ni R^{1a} ni R^{1b} representan N, entonces R^{1a} representa H;

35 R^{1a} representa H;

R^{1b} representa alquilo C_{1-3} (por ejemplo, $-CH_3$) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de Q^{1a} ;

40 R^3 representa arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo (por ejemplo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o, preferiblemente, 6 miembros, en el cual hay uno o dos (por ejemplo, dos) heteroátomos seleccionados de entre azufre, oxígeno o, preferiblemente, nitrógeno, formando así por ejemplo, un grupo pirimidinilo), los cuales están ambos opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de E^7 (y R^3 representa preferiblemente heteroarilo monocíclicos opcionalmente sustituidos, tales como pirimidinilo);

45 Q^{1a} representa heterocicloalquilo (por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo de 5 o, preferiblemente, 6 miembros que contengan uno o dos heteroátomos preferiblemente seleccionados de entre nitrógeno y oxígeno, por ejemplo, piperazinilo), el cual está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de E^8 ;

E^7 representa Q^4 ;

E^8 representa Q^4 ;

Q^4 representa $-OR^{20}$, $-N(R^{20})R^{21}$ o $-S(O)_2R^{20}$;

R^{20} representa H o, preferiblemente, alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo);

5 R^{21} representa H.

Compuestos más preferidos de la invención (en particular, aquellos en los que A_1 representa N, A_4 representa $C(R^{1a})$, A_{4a} representa N y A_5 representa $C(R^2)$) son aquellos en los que:

R^{1a} representa alquilo C_{1-3} (por ejemplo, $-CH_3$) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de Q^2 ;

10 R^3 representa arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo (por ejemplo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o, preferiblemente, 6 miembros, en el que hay uno o dos (por ejemplo, dos) heteroátomos seleccionados de entre azufre, oxígeno o, preferiblemente, nitrógeno, formando así por ejemplo, un grupo pirimidinilo), los cuales están ambos opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de E^7 (y R^3 representa preferiblemente arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo);

15 Q^2 representa heterocicloalquilo (por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo de 5 o, preferiblemente, 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos preferiblemente seleccionados de entre nitrógeno y oxígeno, por ejemplo, piperazinilo), que está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de E^8 ;

E^7 representa Q^4 ;

20 E^8 representa Q^4 ;

Q^4 representa $-OR^{20}$, $-N(R^{20})R^{21}$ o $-S(O)_2R^{20}$;

R^{20} representa H o, preferiblemente, alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo);

R^{21} representa H.

25 Compuestos más preferidos de la invención (en particular, aquellos en los que A_1 representa $C(R^1)$, A_4 representa $C(R^{1a})$, A_{4a} representa N y A_5 representa $C(R^2)$) incluyen aquellos en los que:

R^1 representa hidrógeno;

R^{1a} representa alquilo C_{1-3} (por ejemplo, $-CH_3$) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de Q^2 (pero preferiblemente no sustituido) o más preferiblemente R^{1a} representa hidrógeno;

30 R^2 representa hidrógeno;

R^3 representa arilo (fenilo, por ejemplo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de E^7 ;

E^7 representa Q^4 ;

Q^4 representa $-OR^{20}$;

35 R^{20} representa H o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo);

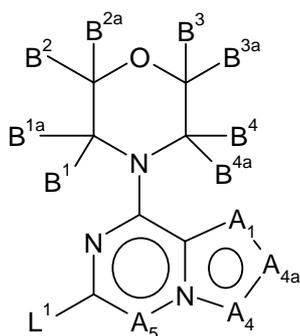
R^{21} representa H.

Los compuestos especialmente preferidos de la invención incluyen los de los ejemplos descritos más adelante.

Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con las técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describen más adelante.

40 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, cuyo procedimiento comprende:

(i) la reacción de un compuesto de fórmula II,



II

en donde L^1 representa un grupo saliente adecuado, tal como yodo, bromo, cloro, un grupo sulfonato (por ejemplo, $-OS(O)_2CF_3$, $-OS(O)_2CH_3$ o $-OS(O)_2PhMe$), o un grupo sulfuro (por ejemplo, $-S$ -alquilo C_{1-6} , tal como $-SCH_3$) y A_1 , A_4 , A_{4a} , A_5 , B^1 , B^{1a} , B^2 , B^{2a} , B^3 , B^{3a} , B^4 y B^{4a} son según se definen en lo que antecede, con un compuesto de fórmula III,

5

 R^3-L^2

III

en donde L^2 representa a un grupo adecuado, como $-B(OH)_2$, $-B(OR^{wx})_2$ o $-S_n(R^{wx})_3$, en el que cada R^{wx} independientemente representa un grupo alquilo C_{1-6} o, en el caso de $-B(OR^{wx})_2$, los respectivos grupos R^{wx} pueden estar unidos entre sí para formar un grupo cíclico de 4 a 6 miembros (tal como el grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo), formando así por ejemplo, un grupo éster pinacolato boronato (o L^2 puede representar yodo, bromo o cloro, siempre que L^1 y L^2 sean compatibles entre sí) y R^3 es como se define en lo que antecede. La reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, en presencia de un sistema catalizador adecuado, por ejemplo, un metal (o una sal o un complejo del mismo) como Pd, CuI, Pd/C, PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(Ph₃P)₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄ (es decir, tetrakis(trifenilfosfina)-paladio), Pd₂(dba)₃ y/o NiCl₂ (los catalizadores preferidos son los de paladio) y un ligando como PdCl₂(dppf), DCM, *t*-Bu₃P, (C₆H₁₁)₃P, Ph₃P, AsPh₃, P(*o*-Tol)₃, 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 2,2'-bis(di-*tert*-butilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bi-naftilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, xantphos o una mezcla de los mismos (los ligandos preferidos incluyen PdCl₂(dppf).DCM) junto con una base adecuada, como Na₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃, NaOH, KOH, K₂CO₃, CsF, Et₃N, (*i*-Pr)₂NEt, *t*-BuOK o *t*-BuONa (o mezclas de las mismas; las bases preferidas incluyen Na₂CO₃ y K₂CO₃) en un disolvente adecuado como el dioxano, tolueno, etanol, dimetilformamida, dimetoxietano, éter dimetílico del etilenglicol, agua, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos (los disolventes preferidos incluyen dimetilformamida y dimetoxietano). Cuando L^1 representa un sulfuro (por ejemplo, $-SCH_3$), entonces se puede emplear también un aditivo como el CuMeSal (3-metilsalicilato de cobre(I)) o CuTC (tiofeno-2-carboxilato de cobre(I)). La reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, a temperatura ambiente o por encima de la misma (por ejemplo, a una temperatura tan alta como la temperatura de reflujo del sistema de disolventes). Otras condiciones de reacción alternativas incluyen condiciones de irradiación de microondas, por ejemplo, a temperatura elevada, por ejemplo, de aproximadamente 130 °C;

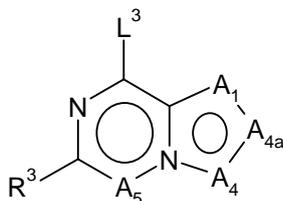
10

15

20

25

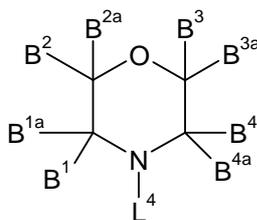
(ii) la reacción de un compuesto de fórmula IV,



IV

en donde L^3 representa un grupo saliente adecuado, tal como se define anteriormente aquí en relación con L^1 o una sulfona (por ejemplo, resto $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , tal como $-S(O)_2CH_3$) o sulfuro (por ejemplo, resto $-S$ -alquilo C_{1-6} , tal como $-SCH_3$) y A_1 , A_4 , A_{4a} , A_5 y R_3 según se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula V,

30



V

en donde L^4 puede representar hidrógeno (formando así un grupo amino) y B^1 , B^{1a} , B^2 , B^{2a} , B^3 , B^{3a} , B^4 y B^{4a} son como se definen anteriormente, y la reacción, opcionalmente, se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador

metálico adecuado (o una sal o un complejo del mismo), tales como Cu, Cu(OAc)₂, CuI (o el complejo CuI/diamina), bromuro de tris(trifenilfosfina)-cobre, Pd(OAc)₂, tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃) o NiCl₂ y un aditivo opcional tal como Ph₃P, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, xantphos, NaI o un éter corona adecuado, tal como 18-corona-6-benceno, en presencia de una base adecuada, como NaH, Et₃N, piridina, *N,N*-dimetiletilediamina, Na₂CO₃, K₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃, *t*-BuONa o *t*-BuOK (o una mezcla de las mismas, opcionalmente en presencia de tamices moleculares de 4A), en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano, dioxano, tolueno, etanol, isopropanol, dimetilformamida, etilenglicol, éter dimetílico del etilenglicol, agua, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, tetrahidrofurano, o una mezcla de los mismos). Esta reacción puede ser llevada a cabo a temperatura elevada o en condiciones de irradiación de microondas, por ejemplo, como se describe en la etapa (i) del procedimiento. El compuesto de fórmula IV (por ejemplo, en el que L³ es cloro) se puede preparar *in situ*, por ejemplo, a partir de un compuesto correspondiente a un compuesto de fórmula IV, pero en el que L³ representa -Oalquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metoxilo) mediante una reacción en presencia de, por ejemplo, de un agente de cloración (tal como POCl₃);

(iii) para los compuestos de fórmula I en donde (A₅ representa C(R²)) y R² representa halógeno (por ejemplo, bromo, yodo o cloro), la reacción del correspondiente compuesto de fórmula I, en donde R² representa hidrógeno, con un reactivo que es una fuente de iones haluro (un reactivo halogenante). Por ejemplo, un electrófilo que proporciona una fuente de iones yoduro incluye yodo, diyodoetano, diyodotetracloroetano o, preferiblemente, N-yodosuccinimida, una fuente de iones bromuro incluye N-bromosuccinimida y bromo, y una fuente de iones de cloruro incluye N-clorosuccinimida, cloro y monocloruro de yodo, por ejemplo en presencia de un disolvente adecuado, como CHCl₃ o un alcohol (por ejemplo, metanol), opcionalmente en presencia de una base adecuada, como una base inorgánica débil, por ejemplo, bicarbonato de sodio. Normalmente, la reacción es llevada a cabo calentando a una temperatura conveniente, ya sea por la calefacción convencional a reflujo o por irradiación de microondas;

(iv) para los compuestos de fórmula I en los que R² (si está presente, es decir, si A₅ representa C(R²)) representa un sustituyente distinto a hidrógeno o halógeno (por ejemplo, bromo, yodo o cloro), la reacción del correspondiente compuesto de fórmula I, en el que R² representa halógeno (por ejemplo, bromo, cloro o yodo), con un compuesto de fórmula VI,



VI

en donde R^{2a} representa R² según se ha descrito anteriormente aquí, siempre que no represente hidrógeno o halógeno, y L⁷ representa un grupo saliente adecuado, por ejemplo uno de los descritos anteriormente aquí en relación con L¹ o L² (véase por ejemplo, la etapa (i) del procedimiento; también se pueden usar las condiciones de reacción como las mencionadas anteriormente). Alternativamente, el experto en la técnica se dará cuenta de que se podrán emplear distintos reactivos y distintas etapas de reacción dependiendo del sustituyente R^{2a} particular requerido;

(v) para los compuestos de fórmula I en los que A_{4a} representa C(R^{1b}) y R^{1b} representa alquilo C₁₋₁₂ o heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos según se ha descrito anteriormente) o R^{1a} está presente, el cual representa -C(O)OR^{10a}, halógeno, alquilo C₁₋₁₂ o heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos como aquí se define; y por lo tanto, un grupo -C(O)H es posible), se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos de fórmula I en donde R^{1a} o R^{1b} (según corresponda) representa hidrógeno, que se puede hacer reaccionar en presencia de una base adecuada, como una base organometálica (por ejemplo, una base de organolitio, como *t*-, *s*- o *n*-butil-litio o, preferiblemente una base de amiduro de litio como diisopropilamiduro; que desprotona y/o litia en dicha posición), seguida por la reacción en presencia de un electrófilo que es una fuente de iones haluro (por ejemplo, como se describe en relación con la etapa (iii) del procedimiento), o un compuesto de fórmula VII,



VII

en donde L⁸ representa un grupo saliente adecuado, tal como se define aquí anteriormente en relación con L¹ (u otro grupo saliente adecuado, como -N(CH₃)₂), y R^{1b1} representa -C(O)OR^{10a} (y R^{10a} no es, preferiblemente, hidrógeno), alquilo C₁₋₁₂ o heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes según se ha descrito anteriormente en relación con los sustituyentes en dichos grupos alquilo o heterocicloalquilo; es decir, R^{1b1} puede representar -C(O)H y por lo tanto el compuesto de fórmula VII puede ser dimetilformamida, la cual se emplea para introducir el grupo -C(O)H), en condiciones de reacción estándar, por ejemplo la desprotonación/litificación puede realizarse en una atmósfera inerte (por ejemplo, bajo N₂) en presencia de un disolvente anhidro aprótico polar (como el THF, dimetoxietano, éter etílico y similares), la cual se puede llevar a cabo por debajo de la temperatura ambiente (por ejemplo, por debajo de 0°C, a temperaturas de -78°C, dependiendo de la fuerza de la base que se emplee) y la posterior "inactivación", es decir, la reacción con el electrófilo (por ejemplo, la fuente de haluro o el compuesto de fórmula VII) también puede realizarse a bajas temperaturas (por ejemplo, a la temperatura de la desprotonación/litificación), cuya temperatura puede ser aumentada hasta los 0°C (o a temperatura ambiente) para asegurar la completa reacción, antes del tratamiento de la mezcla;

(vi) para los compuestos de fórmula I que contienen un grupo -C(OH)(H)-alquiloC₁₋₁₁ (cuyo grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre E³ y =O; Q^{1a}; o Q², =O, =S y =N(R^{10a})), según

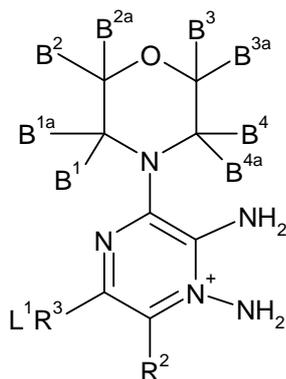
proceda, pero se prefiere no sustituido), por ejemplo cuando hay un grupo R^1 , R^{1a} , R^{1b} y/o R^2 presente, que representan dicho grupo $-C(OH)(H)-alquilo_{C_{1-11}}$, la reacción del correspondiente compuesto de fórmula I en el que hay un grupo $-C(O)H$ (es decir, R^1 , R^{1a} , R^{1b} y/o R^2 representa $-C(O)H$), con un compuesto de fórmula VIII,



VIII

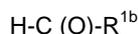
5 en donde R^{xx} representa alquilo C_{1-11} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre E^3 y $=S$ (pero es preferible no sustituidos) y X^1 representa halógeno (por ejemplo, yodo, bromo o, preferiblemente, cloro), bajo las condiciones normales de reacción de Grignard, por ejemplo, en presencia de una atmósfera inerte y, opcionalmente, un disolvente anhidro;

10 (vii) compuestos de fórmula I en donde A_1 y A_4 ambos representan N, A_5 representa $-C(R^2)$ y A_{4a} representa $C(R^{1b})$ se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula IX,



IX

en donde L^1R^3 representa o bien L^1 como se ha definido anteriormente o R^3 como se ha definido anteriormente, y R^2 , B^1 , B^{1a} , B^2 , B^{2a} , B^3 , B^{3a} , B^4 y B^{4a} son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula X,

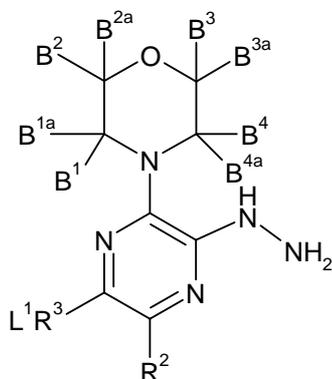


X

15 en donde R^{1b} es como se ha definido anteriormente (y preferiblemente representa hidrógeno o alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido según se ha definido anteriormente; por lo que el compuesto de fórmula X puede ser paraformaldehído u otro aldehído), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, una base estéricamente impedida, como una base amidina, por ejemplo, DBU) y un disolvente apropiado (por ejemplo, diclorometano) a una temperatura adecuada (temperatura ambiente, por ejemplo) por un período de tiempo adecuado. Cuando L^1R^3 en el compuesto de fórmula IX representa L^1 , entonces esta etapa del procedimiento puede ser precedida por la etapa (i) del procedimiento tal como se define más arriba. También pueden tener lugar reacciones correspondientes en las que A_5 representa N (en lugar de $C(R^2)$);

20

(viii) los compuestos de fórmula I en donde A_1 representa N, A_4 representa $C(R^{1a})$, A_{4a} representa N y A_5 representa $C(R^2)$ se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XI,



XI

25 en donde L^1R^3 , R^2 , B^1 , B^{1a} , B^2 , B^{2a} , B^3 , B^{3a} , B^4 y B^{4a} son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula XII,



XII

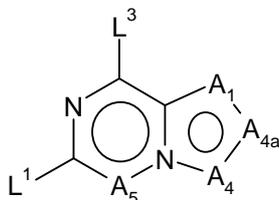
o, un compuesto de fórmula XIII,



XIII

- o, los derivados del mismo donde R^{1a} es según se ha definido anteriormente (y es preferiblemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido; formando así por ejemplo, ortoformiato de trietilo, ortoacetato de trietilo, ácido fórmico y similares), en condiciones de reacción estándar. Cuando L¹R³ en el compuesto de fórmula XI representa L¹, entonces esta etapa del procedimiento puede ser precedida por la etapa (i) del procedimiento tal como se define más arriba. También puede tener lugar reacciones correspondientes en las que A₅ representa N (en lugar de C(R²)).

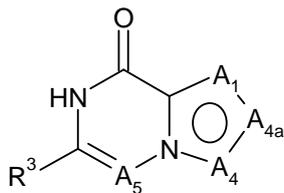
Los compuestos de fórmula II se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XIV,



XIV

- en donde L¹, L³, A¹, A⁴, A^{4a}, A⁵ y R³ son según se define en este documento, con un compuesto de fórmula V, como se ha definido anteriormente, por ejemplo en condiciones de reacción como las descritas aquí anteriormente en relación con la preparación de compuestos de fórmula I (etapa (ii) del procedimiento anterior).

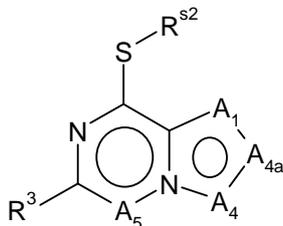
Los compuestos de fórmula IV (por ejemplo, en donde A₁ representa C(R¹), A₄ representa C(R^{1a}), A_{4a} representa C(R^{1b}) y A₅ representa C(R²)) en donde L³ representa, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XV,



XV

- en donde A₁, A₄, A_{4a}, A₅ y R³ según se define en este documento (o su tautómero), en presencia de un reactivo apropiado que proporciona la fuente de cloro, bromo o yodo (por ejemplo, se puede usar POCl₃ o bien un reactivo como cloruro de *p*-toluenosulfonilo o similares) bajo condiciones de reacción conocidas por el experto en la técnica, por ejemplo a reflujo (por ejemplo, en el caso de la reacción con POCl₃) o, en el caso de la reacción con el cloruro de *p*-toluenosulfonilo, en presencia de una base, como por ejemplo, una amina orgánica por ejemplo, trietilamina, *N,N*-dimetilanilina (o similares), y, opcionalmente, un catalizador como DMAP (y opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, como acetonitrilo). En el caso de este último, el compuesto de fórmula I puede prepararse directamente a partir del compuesto intermedio IV que puede formarse por reacción en presencia de un compuesto de fórmula V (cuya última reacción no es necesario que siga las condiciones de reacción antes mencionadas en relación a la etapa (ii) del procedimiento; por ejemplo, la mezcla de reacción puede simplemente calentarse en el mismo recipiente, por ejemplo, a temperatura elevada, tal como a aproximadamente 65°C.

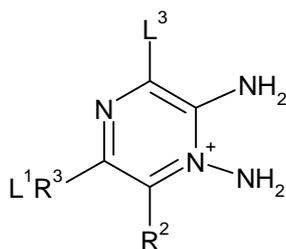
Los compuestos de fórmula IV en los que L³ representa un sulfonato, como -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -S(O)₂CH₃) se pueden preparar por oxidación de un compuesto de fórmula XVI,



XVI

- donde R^{S2} representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) y A₁, A₄, A_{4a}, A₅ y R³ son según se ha definido anteriormente, en presencia de un agente oxidante como el ácido *m*-cloroperbenzoico y, en caso necesario, un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano).

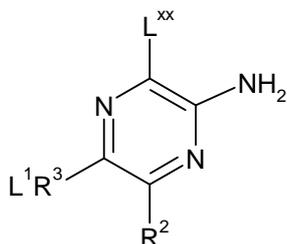
Los compuestos de fórmula IX (por ejemplo, en los que L¹R³ representa L¹) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XVII,



XVII

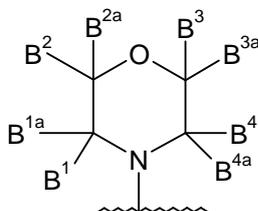
en donde L^1R^3 , R^2 y L^3 son como se ha definido anteriormente en este documento, con un compuesto de fórmula V como se ha definido anteriormente, por ejemplo en condiciones de reacción como las definidas anteriormente en relación con la preparación de compuestos de fórmula I (etapa (ii) del procedimiento anterior).

- 5 Los compuestos de fórmula IX y XVII se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XVIII,



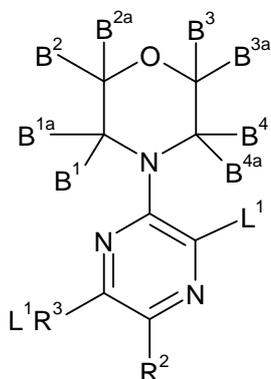
XVIII

en donde L^{xx} representa L^3 (en el caso de la preparación de compuestos de fórmula XVII) o representa el siguiente resto:



- 10 (en el caso de la preparación de compuestos de fórmula IX) y R^2 , L^1R^3 , B^1 , B^{1a} , B^2 , B^{2a} , B^3 , B^{3a} , B^4 y B^{4a} son como se define anteriormente, con *o*-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (o similares; es decir, otra fuente adecuada de $-NH_2$), en condiciones de reacción estándar conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano).

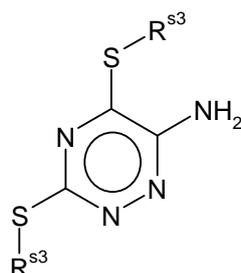
Los compuestos de fórmula XI se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XIX,



XIX

- 15 en donde L^1 , R^2 , L^1R^3 , B^1 , B^{1a} , B^2 , B^{2a} , B^3 , B^{3a} , B^4 y B^{4a} son como se define anteriormente, con hidrazina (o su derivado, por ejemplo, hidrato de hidrazina) en condiciones estándar.

- 20 Los compuestos de fórmula XIV en donde L^1 representa un sulfuro tal como $-SCH^3$, L^3 representa un sulfuro tal como $-SCH^3$, y A_1 y A_5 ambos representan N, A_4 representa $C(R^{1a})$ y A_{4a} representa $C(R^{1b})$ se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XX,



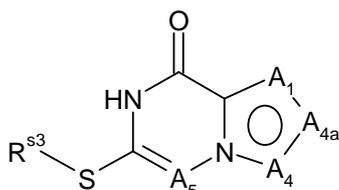
XX

en donde R^{s3} representa alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo), con un compuesto de fórmula XXI,



5 donde L^{15} representa un grupo saliente adecuado, tal como uno anteriormente definido en este documento para L^1 (por ejemplo, halógeno, tal como el bromo) y R^{1a} y R^{1b} son según se ha definido anteriormente, y R^{1a} preferiblemente representa hidrógeno (o un derivado protegido del mismo; por ejemplo, el compuesto de fórmula XXI puede ser bromoacetaldehído de dietilacetal o, cuando R^{1b} representa $-C(O)O$ etilo, el compuesto de fórmula XXI puede ser bromopiruvato de etilo), por ejemplo, en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo, ácido *p*-toluenosulfónico o similares), cuya reacción se puede realizar a temperatura ambiente o, preferiblemente a temperatura elevada, por ejemplo, a aproximadamente 65°C . También pueden tener lugar las correspondientes reacciones en las que A_5 representa $C(R^2)$.

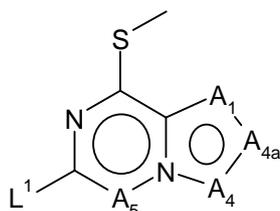
Los compuestos de fórmula XIV en los que L^3 representa halógeno (cloro, por ejemplo) y L^1 representa un sulfuro (por ejemplo, $-SCH_3$) (y, preferiblemente, A_5 representa N, A_4 representa $C(R^{1a})$, A_{4a} representa $C(R^{1b})$ y A_1 representa N), también se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXII,



XXII

15 en donde A_1 , A_4 , A_{4a} , A_5 y R^{s3} son como se definen anteriormente (y R^{s3} representa un grupo definido por R^{s2} y es preferiblemente metilo), en condiciones de reacción de halogenación, como las descritas anteriormente, por ejemplo, en presencia de $POCl_3$.

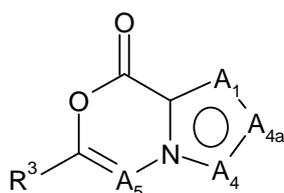
Los compuestos de fórmula XIV en los que L^3 representa halógeno (especialmente cloro) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXIII,



XXIII

25 donde L^1 , A_1 , A_4 , A_{4a} y A_5 son como se define aquí anteriormente, por ejemplo, en presencia de una base como un hidróxido de metal (por ejemplo, KOH), en presencia de disolvente (por ejemplo, un alcohol como el metanol), seguido de aislamiento de cualquier producto intermedio y a continuación reacción en condiciones como las descritas aquí anteriormente en relación a la preparación de compuestos de fórmula IV (por ejemplo, las condiciones utilizadas en la reacción de un compuesto de fórmula XV en presencia de $POCl_3$, cuya mezcla de reacción puede ser calentada a reflujo durante un período adecuado de tiempo).

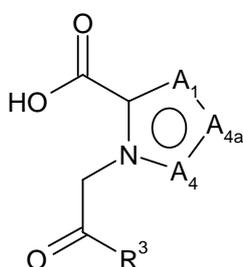
Los compuestos de fórmula XV se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula correspondiente XXIV,



XXIV

5 en donde A_1 , A_4 , A_{4a} , A_5 y R^3 como se definen aquí anteriormente, en presencia de un reactivo adecuado para la sustitución del resto -O- por un resto -N(H)-, por ejemplo amoniaco o una fuente del mismo (por ejemplo, acetato amónico), en condiciones de reacción estándar, por ejemplo, opcionalmente, en presencia de un disolvente apropiado (por ejemplo, ácido acético), a elevadas temperaturas (por ejemplo, alrededor de 160°C en condiciones de irradiación de microondas).

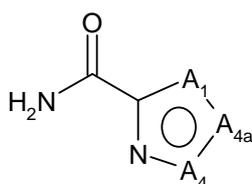
Los compuestos de fórmula XV en los que A_5 representa $C(R^2)$ (y preferiblemente, A_1 representa $C(R^1)$, A_4 representa N, A_{4a} representa $C(R^{1b})$ y A_5 representa C(H); además, R^{1b} puede representar $-C(O)OR^{10a}$) también se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXV,



XXV

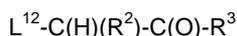
10 o un derivado del mismo (por ejemplo, un éster de ácido carboxílico, como un $-C(O)O$ -etilo, por ejemplo, A_{4a} puede representar $-C(R^{1b})$, en donde R^{1b} representa $-C(O)OR^{10a}$ y R^{10a} es preferiblemente etilo, en donde A_1 , A_4 , A_{4a} y R^3 son como se define aquí anteriormente (pero, preferiblemente, A_1 representa $C(R^1)$, A_4 representa N y A_{4a} representa $C(R^{1b})$, en donde R^{1b} puede representar $-C(O)OR^{10a}$), con una fuente de amoniaco, tal como acetato de amonio, por ejemplo, bajo condiciones de reacción como las aquí descritas anteriormente (por ejemplo, más arriba). El experto en la técnica apreciará que R^2 puede representar hidrógeno o puede colgar un sustituyente R^2 en el resto $-CH_2-$ formando puente con el resto $R^3-C(O)-$ y el N del heterociclo de 5 miembros.

15 Los compuestos de fórmula XV, o los derivados protegidos del mismo (que incluye las sales, por ejemplo, una sal de bromuro), en donde A_5 representa $C(R^2)$ (y, preferiblemente, A_{4a} representa N y/o, preferiblemente, A_1 representa $C(R^1)$ y A_4 representa $C(R^{1a})$) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXVI,



XXVI

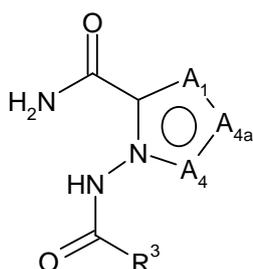
25 o de un derivado del mismo protegido, por ejemplo, un derivado del mismo protegido con metilo, por ejemplo, cuando el anillo que contiene de A_1 a A_{4a} representa un anillo de imidazol (es decir, A_{4a} representa N, y los otros miembros del anillo son C, entonces el N en A_{4a} puede estar protegido, por ejemplo, por un grupo metilo, formando así, por ejemplo, 1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida) y en donde A_1 , A_4 y A_{4a} son como aquí se define, con un compuesto de fórmula XXVII,



XXVII

30 donde L^{12} representa un grupo saliente adecuado, tal como se define anteriormente aquí en relación con L^1 (por ejemplo, halógeno, preferiblemente, bromo) y R^2 y R^3 son como aquí se definen (y R^2 es preferiblemente hidrógeno), por ejemplo, a temperatura elevada (por ejemplo, a reflujo) en presencia de un disolvente apropiado (por ejemplo, acetonitrilo, dimetilformamida y similares, o sus mezclas).

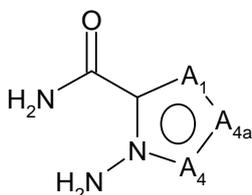
Los compuestos de fórmula XV, en donde A_5 representa N (por ejemplo, A_1 , A_4 y A_{4a} representan respectivamente $C(R^1)$, $C(R^{1a})$ y $C(R^{1b})$ y A_5 representa N, o, A_1 representa $N(R^{1x})$, A_4 representa $C(R^{1a})$ y A_{4a} y A_5 ambos representan N) también se pueden preparar por ciclación intramolecular de un compuesto de fórmula XXVIII,



XXVIII

5 en donde R³, A₁, A₄ y A_{4a} son como aquí se ha definido anteriormente, por reacción en presencia de una base, por ejemplo, una disolución acuosa básica, tal como hidróxido de amonio, o un alquil-óxido de metal (por ejemplo, *terc*-butóxido de potasio) en una disolución alcohólica (por ejemplo, butanol), por ejemplo, a temperatura elevada, por ejemplo, a aproximadamente 120°C, en condiciones de reacción de irradiación de microondas.

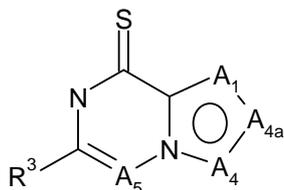
Los compuestos de fórmula XV, en los que R³ está reemplazado por un grupo -OH y A₅ representa N (por ejemplo, A₁, A₄ y A_{4a} representan respectivamente C(R¹), C(R^{1a}) y C(R^{1b}) y A₅ representa N o, A₁ representa N(R^{1x}), A₄ representa C(R^{1a}) y A_{4a} y A₅ ambos representan N) también se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXIX,



XXIX

10 en donde A₁, A₄ y A_{4a} son como aquí se define, con fosgeno, trifosgeno, carbonildiimidazol, o similares, es decir, otro reactivo apropiado que actúa como una fuente similar de un grupo carbonilo, en condiciones de reacción tales como las descritas más adelante. Tales amido-compuestos se pueden preparar por acoplamiento de los ácidos carboxílicos correspondientes con amoníaco (o una fuente adecuada del mismo, por ejemplo, NH₄Cl en NH₃/MeOH).

15 Los compuestos de fórmula XVI se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXX,



XXX

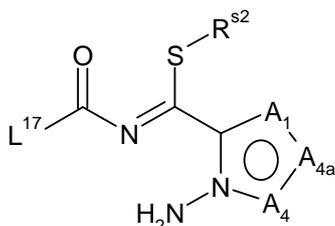
en donde A₁, A₄, A_{4a}, A₅ y R³ son como aquí se define, con un compuesto de fórmula XXXI,



XXXI

20 donde L¹³ representa un grupo saliente adecuado (como halógeno, por ejemplo, yodo) y R^{s2} es como aquí se ha definido (por ejemplo, yoduro de metilo), por ejemplo en presencia de una disolución acuosa de NaOH y un disolvente alcohólico (metanol, por ejemplo).

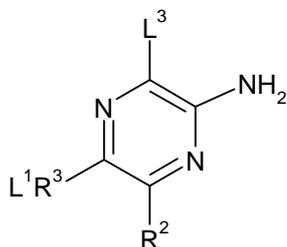
Los compuestos de fórmula XVI también se pueden preparar por reacción intramolecular de un compuesto de fórmula XXXII,



XXXII

25 donde L¹⁷ representa un grupo saliente adecuado (por ejemplo, halógeno, como cloro) (o L¹⁷ puede representar R³), A₁ es preferiblemente N, A₄ es C(R^{1a}) y A₅ es C(R^{1b}), por ejemplo en presencia de una base a temperatura elevada.

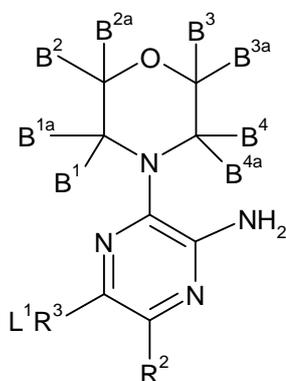
Los compuestos de fórmula XVII se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXXIII,



XXXIII

- 5 en donde R^2 , L^1R^3 y L^3 son como aquí se define, con un agente de aminación adecuado, por ejemplo, un compuesto de hidroxilamina (por ejemplo, una sulfonil-hidroxilamina, como la *o*-(meistilsulfonil)hidroxilamina), bajo condiciones de reacción estándar.

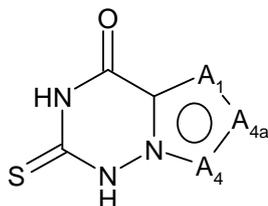
Los compuestos de fórmula XIX en los que L^1 representa cloro (o halógeno) se pueden por reacción de un compuesto de fórmula XXXIV,



XXXIV

- 10 en donde L^1R^3 , R^2 , B^1 , B^{1a} , B^2 , B^{2a} , B^3 , B^{3a} , B^4 y B^{4a} son como aquí se define, con un reactivo, o una mezcla de reactivos, que son adecuados para la conversión del resto amino a un cloro (o a otros halógenos), por ejemplo, $TiCl_4$ y nitrito de *tert*-butilo, en condiciones como las descritas más adelante.

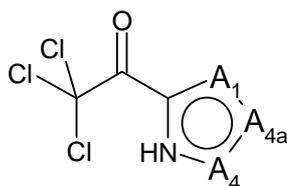
- 15 Los compuestos de fórmula XXII en donde A_5 representa N (y, preferiblemente, en donde A_5 representa N, A_4 representa $C(R^{1a})$, A_{4a} representa $C(R^{1b})$ y A_1 representa N) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXXV,



XXXV

en donde A_1 , A_4 y A_{4a} son como aquí se define (pero, preferiblemente, A_4 representa $C(R^{1a})$, A_{4a} representa $C(R^{1b})$ y A_1 representa N), en presencia de un compuesto de fórmula XXXI como aquí se define, pero en donde R^{s2} representa R^{s3} .

- 20 Los compuestos de fórmula XXIV, en donde A_5 representa $C(R^2)$ (y, preferiblemente, A_1 representa $C(R^1)$, A_4 representa $C(R^{1a})$, A_{4a} representa $C(R^{1b})$ y A_5 representa C(H)), se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXXVI,



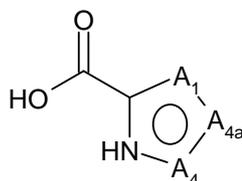
XXXVI

en donde A₁, A₄ y A_{4a} son como aquí se define, con un compuesto de fórmula XXXVII,



5 donde L⁹ representa un grupo saliente adecuado, por ejemplo, uno aquí anteriormente definido en relación con L¹ (por ejemplo, halógeno y preferiblemente, bromo), bajo condiciones de reacción estándar, por ejemplo, opcionalmente en presencia de una base adecuada (preferiblemente una base inorgánica, como NaH, K₃PO₄, Cs₂CO₃, *t*-BuONa, *t*-BuOK y, más preferiblemente un carbonato inorgánico como el Na₂CO₃ y, preferiblemente, K₂CO₃) y un disolvente adecuado (por ejemplo, un disolvente aprótico como diclorometano o, preferiblemente, acetona). La reacción puede llevarse a cabo a temperatura elevada, por ejemplo, por encima de 100°C (por ejemplo, alrededor de 120°C) bajo condiciones de irradiación de microondas.

10 Los compuestos de fórmula XXV se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXXVIII,



XXXVIII

o un derivado del mismo (por ejemplo, como éster etílico), donde A₁, A₄ y A_{4a} son como aquí se define, con un compuesto de fórmula XXXIX,



donde L¹⁰ representa un grupo saliente adecuado, como uno definido anteriormente aquí en relación con L¹ (por ejemplo, halógeno como el bromo), y R³ es como aquí se define, en condiciones de reacción estándar, por ejemplo, opcionalmente en presencia de una base y disolvente adecuados (como los que aquí se han descrito anteriormente en relación con la preparación de compuestos de fórmula XXIV (por reacción de un compuesto de fórmula XXXVI y XXXVII), por ejemplo, K₂CO₃ en acetona).

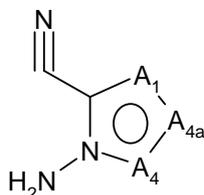
Los compuestos de fórmula XXVI se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXXVIII como aquí se define, o un derivado del mismo (por ejemplo, un éster, como un éster etílico), con amoníaco o una fuente adecuada del mismo (por ejemplo, NH₄Cl en una disolución de NH₃ en un alcohol como el metanol).

20 Los compuestos de fórmula XXVIII se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXIX, como aquí se define, con un compuesto de fórmula XL,



en donde L¹¹ representa un grupo saliente adecuado, como uno definido anteriormente aquí para L¹ (por ejemplo, halógeno como el cloro) o -OH (o un éster del mismo) en condiciones de reacción estándar de acilación o de acoplamiento de amidas, por ejemplo, en el caso de acilación, la presencia de una base apropiada (por ejemplo, una base amina orgánica como trietilamina) y un disolvente apropiado (por ejemplo, piridina, diclorometano, dioxano, etc., o mezclas los mismos) o, en el caso de los acoplamientos de amida, en las condiciones descritas más adelante (o, por ejemplo, o en presencia de ácido polifosfórico, el cual ventajosamente puede formar un compuesto de fórmula XXVIII *in situ*, que pueden experimentar una reacción posterior para dar el compuesto de fórmula XV isoquinolinona directamente).

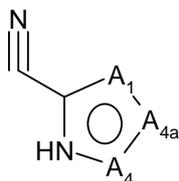
30 Los compuestos de fórmula XXIX se pueden preparar por hidrólisis (parcial) de un compuesto de fórmula XLI,



XLI

en donde A_1 , A_4 y A_{4a} son como aquí se define, en condiciones estándar de reacción de hidrólisis, por ejemplo, en presencia de una base acuosa de hidróxido (hidróxido de potasio, por ejemplo) en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano.

- 5 Los compuestos de fórmula XXIX (o el correspondiente ácido carboxílico o éster) también se pueden preparar por aminación de un compuesto de fórmula XXVI como aquí se define, o compuestos de fórmula XLI también se pueden preparar por aminación de un compuesto de fórmula XLII



XLII

en donde A_1 , A_4 y A_{4a} son como aquí se define, en condiciones de reacción como las que en adelante se describen, por ejemplo, en presencia de hidruro de sodio, seguido de *o*-(difenilfosfinil)hidroxilamina.

- 10 Los compuestos de fórmula XXXIX en los que L^{10} representa halógeno (por ejemplo, cloro o, preferiblemente, bromo) se pueden preparar por reacción del correspondiente compuesto de fórmula XXXIX pero en el que L^{10} representa hidrógeno, con una fuente de iones haluro (por ejemplo, como uno aquí antes descritos en relación con la preparación de compuestos de fórmula I; etapa (iii) del procedimiento anterior), como la *N*-clorosuccinimida o *N*-bromosuccinimida, en condiciones de reacción estándar, por ejemplo, en presencia de una base adecuada (como una base orgánica, por ejemplo trietilamina o similares) y trimetilsililfluorometanosulfonato o similares.
- 15

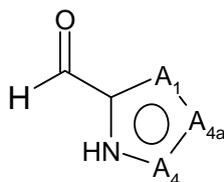
Los compuestos correspondientes a los compuestos de fórmula XXXIX pero en los que L^{10} representa hidrógeno se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula XLIII,



XLIII

- 20 en donde L^{11} representa un grupo saliente adecuado, tal como se define aquí antes en relación con L^1 (por ejemplo, halógeno como cloro o, preferiblemente, bromo) con un compuesto que permite la introducción del resto $-C(O)CH_3$, tal como tributil(1-etoxivinil)estaño en presencia de un catalizador/ligando de metal (por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II)) y un disolvente apropiado (por ejemplo, dimetilformamida o similares).

- 25 Los compuestos de fórmula XLI se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XLII como aquí se define, por ejemplo por reacción en presencia de base (por ejemplo, un hidruro de metal, tal como el hidruro de sodio) y un reactivo apropiado para la introducción del grupo amino, por ejemplo, *o*-(difenilfosfinil)-hidroxilamina, u otro reactivo apropiado para aminaciones electrófilas, bajo condiciones de reacción como las descritas más adelante. Los compuestos de fórmula XLII se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XLIV,



XLIV

- 30 en donde A_1 , A_4 y A_{4a} son como aquí se define, en presencia de hidroxilamina (por ejemplo, el clorhidrato de la misma), seguido de deshidratación (en presencia de un agente deshidratante adecuado, como el anhídrido ftálico).

Otros pasos específicos de transformación (incluidos aquellos que pueden ser utilizados para formar compuestos de fórmula I) que pueden ser mencionados incluyen:

- 35 (i) reducciones, por ejemplo, de un ácido carboxílico (o éster) a un aldehído o a un alcohol, mediante condiciones adecuadas de reducción (por ejemplo, $-C(O)OH$ (o un éster del mismo), se puede convertir en un $-C(O)H$ o un grupo $-CH_2-OH$, utilizando DIBAL y $LiAlH_4$, respectivamente (o agentes de reducción quimioselectivos));

(ii) reducciones de un grupo aldehído (grupo $-C(O)H$) a un grupo alcohol ($-CH_2OH$), usando condiciones de reducción adecuadas, tales como las mencionadas en el punto (i) anterior;

(iii) oxidaciones, por ejemplo, de un resto que contiene un grupo alcohol (por ejemplo, $-CH_2OH$) a un aldehído (por ejemplo, $-C(O)H$), por ejemplo, en presencia de un agente oxidante adecuado, por ejemplo, MnO_2 o similares;

- 40 (iv) aminación reductora de un aldehído y una amina, bajo condiciones de reacción apropiadas, por ejemplo en "un matraz" en presencia de un agente reductor adecuado, como un agente reductor quimioselectivo como cianoborohidruro de sodio o, preferiblemente, triacetoxiborohidruro de sodio, o similares. Alternativamente, tales

reacciones pueden llevarse a cabo en dos etapas, por ejemplo, una etapa de condensación (en presencia de, por ejemplo un agente deshidratante como ortoformiato de trimetilo o $MgSO_4$ o tamices moleculares, etc.), seguida de una etapa de reducción (por ejemplo, por reacción en presencia de un agente reductor como un agente quimioselectivo antes mencionado o $NaBH_4$, AlH_4 , o similares);

5 (v) reacciones de acoplamiento de amida, es decir, la formación de una amida a partir de un ácido carboxílico (o un éster del mismo), por ejemplo, cuando R^2 representa $-C(O)OH$ (o un éster del mismo), se puede convertir a un grupo $-C(O)N(R^{10b})R^{11b}$ (en el que R^{10b} y R^{11b} son como se han definido aquí anteriormente, y pueden estar unidos entre sí, por ejemplo, tal como se define más arriba), y cuya reacción puede (por ejemplo, cuando R^2 representa $-C(O)OH$) realizarse en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado (por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol, *N,N'*-dodiclohexilcarbodiimida, o similares) o, en el caso de que R^2 represente un éster (por ejemplo, $-C(O)OCH_3$ o $-C(O)OCH_2CH_3$), en presencia de, por ejemplo trimetilaluminio o, alternativamente, el grupo $-C(O)OH$ puede ser primero activado al correspondiente haluro de acilo (por ejemplo, $C(O)Cl$, por tratamiento con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, o similares) y, en todos los casos, el compuesto correspondiente se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $HN(R^{10a})R^{11a}$ (en el que R^{10a} y R^{11a} son como aquí se define), en condiciones estándar de reacción conocidas por los expertos en la materia (por ejemplo, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, una base adecuada y/o en atmósfera inerte);

(vi) la conversión de una amida primaria en un grupo funcional nitrilo, por ejemplo, en condiciones de reacción de deshidratación, por ejemplo, en presencia de $POCl_3$, o similares;

20 (vii) reacciones de sustitución nucleófila, donde cualquier nucleófilo sustituye a un grupo saliente, por ejemplo, metilsulfonilpiperazina puede reemplazar un grupo saliente cloro o, reacciones de sustitución nucleófila aromática como la sustitución de amoníaco (o un derivado protegido del mismo, por ejemplo, un derivado de dibencilo) en un grupo aromático con un grupo saliente (por ejemplo, en un resto 2-cloropirimidinilo);

(viii) transformación de un grupo metoxi en un grupo hidroxilo, por reacción en presencia de un reactivo apropiado, como el complejo de trifluoruro de boro-sulfuro de dimetilo o el BBR_3 (por ejemplo, en presencia de un disolvente adecuado como el diclorometano);

(ix) etapas específicas de desprotección, por ejemplo, un grupo hidroxilo protegido como éter de sililo (por ejemplo, un grupo protector *tert*-butil-dimetilsililo) se puede desproteger por reacción con una fuente de iones fluoruro, por ejemplo, mediante el empleo del reactivo fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF).

30 Los compuestos intermedios descritos en este documento son comercialmente disponibles, son conocidos en la bibliografía, o pueden ser obtenidos bien por procedimientos análogos a los descritos en este documento o por procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con las técnicas estándar, a partir de materias de partida disponibles utilizando los reactivos apropiados y las condiciones de reacción adecuadas. Además, los procedimientos para preparar compuestos de fórmula I pueden estar descritos en la bibliografía, por ejemplo en:

35 Werber, G. et al.; *J. Heterocycl. Chem.*; EN; 14; 1977; 823-827;
 Andanappa K. Gadad et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 5651-5659;
 Paul Heinz et al. *Monatshefte für Chemie*, 1977, 108, 665-680;
 M.A. El-Sherbeny et al. *Boll. Chim. Farm.* 1997, 136, 253-256;
 Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 2-49;
 Bretonnet et al. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 1872 ;
 40 Asunción Marín et al. *Farmaco* 1992, 47 (1), 63-75;
 Severinsen, R. et al. *Tetrahedron* 2005, 61, 5565-5575;
 Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 2-49;
 M. Kuwahara et al., *Chem. Pharm Bull.*, 1996, 44, 122;
 Wipf, P.; Jung, J.-K. *J. Org. Chem.* 2000, 65(20), 6319-6337;
 45 Shintani, R.; Okamoto, K. *Org. Lett.* 2005, 7 (21), 4757-4759;
 Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 2-49;
 J. Kobe et al., *Tetrahedron*, 1968, 24, 239 ;
 P.F. Fabio, A.F. Lanzilotti and S.A. Lang, *Journal of Labelled Compounds and Pharmaceuticals*, 1978, 15, 407;
 F.D. Bellamy y K. Ou, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 25, 839;
 50 M. Kuwahara et al., *Chem. Pharm Bull.*, 1996, 44, 122;
 A.F. Abdel-Magid y C.A. Maryanoff. *Synthesis*, 1990, 537;
 M. Schlosser et al. *Organometallics in Synthesis. A Manual*, (M. Schlosser, Ed.), Wiley & Sons Ltd: Chichester, UK, 2002, y referencias citadas en el mismo;
 L. Wengwei et al., *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47, 1941;
 55 M. Plotkin et al. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 2269;
 Seyden-Penne, J. *Reductions by the Alumino and Borohydrides*, VCH, NY, 1991;
 O. C. Dermer, *Chem. Rev.*, 1934, 14, 385;
 N. Defacqz, et al., *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 9111;
 S.J. Gregson et al., *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 1161;
 60 A. M. Abdel Magib, et al., *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 3849;

A.F. Abdel-Magid and C.A. Maryanoff. *Synthesis*, 1990, 537;
 T. Ikemoto y M. Wakimasu, *Heterocycles*, 2001, 55, 99;
 E. Abignente *et al.*, *Il Farmaco*, 1990, 45, 1075;
 T. Ikemoto *et al.*, *Tetrahedron*, 2000, 56, 7915;
 5 T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, NY, 1999;
 S. Y. Han and Y.-A. Kim. *Tetrahedron*, 2004, 60, 2447;
 J. A. H. Lainton *et al.*, *J. Comb. Chem.*, 2003, 5, 400; o
 Wiggins, J. M. *Synth. Commun.*, 1988, 18, 741.

10 Los sustituyentes R³, B¹, B^{1a}, B², B^{2a}, B³, B^{3a}, B⁴, B^{4a}, A₁, A₄, A_{4a} y A₅ en compuestos finales de la invención o en
 productos intermedios relevantes se pueden modificar una o más veces, después o durante los procedimientos
 descritos arriba a través de métodos que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos de tales
 métodos incluyen sustituciones, reducciones, oxidaciones, alquilaciones, acilaciones, hidrólisis, esterificaciones,
 15 eterificaciones, halogenaciones o nitraciones. Estas reacciones pueden dar la formación de un compuesto final
 simétrico o asimétrico de la invención o de un intermedio. Los grupos precursores se pueden cambiar a un grupo
 diferente, o a los grupos definidos en la fórmula I, en cualquier momento durante la secuencia de reacción.

Por ejemplo, cuando sustituyentes en los compuestos de la invención (por ejemplo, representados por R³, B¹, B^{1a},
 B², B^{2a}, B³, B^{3a}, B⁴, B^{4a}, A₁, A₄, A_{4a} y A₅) como CO₂Et, CHO, CN y/o CH₂Cl, están presentes, estos grupos pueden
 ser a continuación derivatizados a otros fragmentos descritos (por ejemplo, por los anteriormente mencionados) en
 los compuestos de la invención, siguiendo protocolos sintéticos bien conocidos por el experto en la técnica y/o de
 20 acuerdo a la parte experimental descrita en la patente. Otras etapas específicas de transformación que pueden ser
 mencionadas son: la reducción de un grupo nitro o azido a un grupo amino; la hidrólisis de un grupo nitrilo a un
 grupo ácido carboxílico; y reacciones de sustitución nucleófila aromática estándar, por ejemplo, en donde un grupo
 yodo-, preferiblemente, fluoro- o bromo-fenilo se convierte en un grupo cianofenilo mediante el empleo de una fuente
 25 de aniones cianuro (por ejemplo, por reacción con un compuesto que es una fuente de aniones ciano, por ejemplo,
 cianuro de sodio, cobre(I), zinc o potasio, opcionalmente en presencia de un catalizador de paladio) como reactivo
 (como alternativa, en este caso, también se pueden usar las condiciones de reacción de cianuración catalizada por
 paladio).

Otras transformaciones que se pueden mencionar son: la conversión de un grupo halógeno (preferiblemente yodo o
 30 bromo) a un grupo 1-alquínilo (por ejemplo, por reacción con un 1-alquino), cuya última reacción puede llevarse a
 cabo en presencia de un catalizador de acoplamiento adecuado (por ejemplo, un catalizador basado en paladio y/o
 cobre) y una base adecuada (por ejemplo, un tri-(alquil C₁₋₆)amina como trietilamina, tributilamina o
 etilidiisopropilamina); la introducción de grupos amino y grupos hidroxilo, de acuerdo con las condiciones estándar y
 utilizando reactivos conocidos por los expertos en la materia; la conversión de un grupo amino a un grupo halógeno,
 35 azido o ciano, por ejemplo, a través de diazotación (por ejemplo, generado *in situ* por reacción con NaNO₂ y un ácido
 fuerte, como el HCl o H₂SO₄, a baja temperatura como 0°C o por debajo, por ejemplo, alrededor de -5°C), seguido
 de reacción con el nucleófilo adecuado, por ejemplo, una fuente de los aniones correspondientes, por ejemplo
 mediante reacción en presencia de un gas halógeno (por ejemplo, bromo, yodo o cloro), o de un reactivo que es una
 40 fuente de aniones azido o cianuro, como NaN₃ o NaCN; la conversión de -C(O)OH a un grupo -NH₂, en condiciones
 de reacción de Schmidt, o sus variantes, por ejemplo, en la presencia de HN₃ (que puede ser formada por reacción
 de NaN₃ con un ácido fuerte como el H₂SO₄) o, para las variantes, por reacción con difenil-fosforil-azida
 ((PhO)₂P(O)N₃) en presencia de un alcohol, como el *tert*-butanol, que puede resultar en la formación de un
 45 intermedio carbamato; la conversión de -C(O)NH₂ a -NH₂, por ejemplo, bajo condiciones de reacción de
 transposición de Hofmann, por ejemplo, en presencia de NaOBr (que puede ser formado al ponerse en contacto
 NaOH con Br₂), que puede dar lugar a la formación de un intermedio carbamato; la conversión de -C(O)N₃ (cuyo
 compuesto puede ser preparado a su vez a partir de acil-hidrazida en condiciones de reacción estándar de
 diazotación, por ejemplo, en presencia de NaNO₂ y un ácido fuerte como H₂SO₄ o HCl) a -NH₂, por ejemplo, bajo
 50 condiciones de reacción de transposición de Curtius, que puede dar lugar a la formación de un intermedio isocianato
 (o un carbamato si se trata con un alcohol); la conversión de un carbamato de alquilo a -NH₂, por hidrólisis, por
 ejemplo, en presencia de agua y base o en condiciones ácidas o, cuando se forma como intermedio un carbamato
 de bencilo, en condiciones de reacción de hidrogenación (por ejemplo, condiciones de reacción de hidrogenación
 catalítica en presencia de un catalizador de metales, como Pd); halogenación de un anillo aromático, por ejemplo,
 mediante una reacción de sustitución aromática electrófila en la presencia de átomos de halógeno (por ejemplo,
 cloro, bromo, etc., o una fuente equivalente de los mismos) y, si es necesario, un catalizador/ácido de Lewis
 adecuado (por ejemplo, AlCl₃ o FeCl₃).

55 Los compuestos de la invención que poseen un grupo funcional carboxiéster pueden convertirse en una gran
 variedad de derivados de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica para convertir los
 grupos carboxiéster en carboxamidas, carboxamidas *N*-sustituidas, carboxamidas *N,N*-disustituidas, ácidos
 carboxílicos, y similares. Las condiciones operativas son aquellas ampliamente conocidas en la materia y pueden
 incluir, por ejemplo, en la conversión de un grupo carboxiéster a un grupo carboxamida, la reacción con amoníaco o
 60 hidróxido de amonio en presencia de un disolvente adecuado tal como un alcohol inferior, dimetilformamida o una
 mezcla de los mismos; preferiblemente la reacción se lleva a cabo con hidróxido de amonio en una mezcla
 metanol/dimetilformamida, a una temperatura que va desde aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C.

- Condiciones operativas análogas se aplican en la preparación de carboxamidas *N*-sustituidas o *N,N*-sustituidas en donde una amina primaria o secundaria adecuada se utiliza en lugar de amoníaco o de hidróxido de amonio. Asimismo, los grupos carboxiéster se pueden convertir en derivados de ácidos carboxílicos a través de condiciones de hidrólisis ácida o básica, ampliamente conocidas en la materia. Además, los derivados amino de los compuestos de la invención se pueden convertir fácilmente en los derivados carbamato, carboxamido o ureido correspondientes.
- Los compuestos de la invención se pueden aislar de sus mezclas de reacción mediante técnicas convencionales (por ejemplo, recristalizaciones).
- Será apreciado por los expertos en la técnica que, en los procedimientos antes y en lo sucesivo descritos, el grupo funcional de los compuestos intermedios puede necesitar ser protegido por grupos protectores.
- La necesidad de tal protección puede variar dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los métodos de preparación (y la necesidad puede ser fácilmente determinada por un experto en la técnica). Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz), 9-fluorenilmetileneoxycarbonilo (Fmoc) y 2,4,4-trimetilpentan-2-ilo (que puede ser desprotegido por reacción en presencia de un ácido, por ejemplo, HCl en agua/alcohol (por ejemplo, MeOH)) o similares. La necesidad de tal protección es fácilmente determinada por un experto en la materia.
- La protección y la desprotección de los grupos funcionales pueden tener lugar antes o después de una reacción en los esquemas mencionados.
- Los grupos protectores se pueden eliminar conforme a las técnicas que son bien conocidas por los expertos en la materia y según se describe más adelante. Por ejemplo, los compuestos/intermedios protegidos descritos en este documento se pueden convertir a los compuestos químicos sin protección mediante las técnicas estándar de desprotección.
- El tipo de química involucrada dictará la necesidad, y el tipo, de los grupos protectores, así como la secuencia para llevar a cabo la síntesis.
- El uso de los grupos protectores se describe en detalle en "*Grupos protectores en Síntesis Orgánica*", 3^a edición, TW Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).
- Usos médicos y farmacéuticos
- Los compuestos de la invención están indicados como productos farmacéuticos. Según un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención, para el uso como producto farmacéutico.
- Los compuestos de la invención pueden inhibir proteínas quinasas o quinasas de lípidos, tales como PI3 quinasa (especialmente clase I PI3K) o mTOR, por ejemplo, como puede ser mostrado en las pruebas descritas a continuación (por ejemplo, la prueba de inhibición de PI3K α que se describe a continuación) y/o en las pruebas conocidas por el experto en la técnica. Los compuestos de la invención también pueden inhibir mTOR. Así, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos en un individuo en el que la inhibición de estas proteínas quinasas o de lípidos (por ejemplo, PI3K, en particular la clase I de PI3K, y/o mTOR) es deseada y/o requerida (por ejemplo, los compuestos de la invención pueden inhibir la PI3K, en particular de la clase I de PI3K y, opcionalmente, también puede inhibir mTOR).
- El término "inhibir" puede referirse a cualquier reducción cuantificable y/o la prevención de la actividad catalítica (PI3K por ejemplo, en particular la clase I de PI3K, y/o mTOR). La reducción y/o prevención puede medirse comparando la actividad quinasa en una muestra que contiene un compuesto de la invención y una muestra equivalente de quinasa (PI3K por ejemplo, en particular la clase I de PI3K, y/o mTOR) en ausencia de un compuesto de la invención, como sería evidente para los expertos en la materia. El cambio cuantificable puede ser objetivo (por ejemplo, cuantificable por parte de alguna prueba o marcador, por ejemplo, en un ensayo o prueba *in vitro* o *in vivo*, como se describe en lo sucesivo, o de otro tipo de ensayo o prueba adecuada conocida por los expertos en la materia) o subjetiva (por ejemplo, el paciente da una indicación de o siente un efecto).
- Se puede encontrar que los compuestos de la invención exhiban una inhibición del 50% de una proteína o lípido quinasa (ej. PI3K, tal como clase I de PI3K y/o mTOR) en una concentración de 100 μ M o por debajo (por ejemplo en una concentración debajo de 50 μ M, o incluso inferior a 10 μ M, por ejemplo debajo de 1 μ M), cuando se ensayan en un ensayo (u otra prueba), por ejemplo según lo descrito más abajo, o de otra manera otro ensayo o prueba conveniente conocida por la persona experta.
- Se espera entonces que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de un trastorno en el cual una proteína o lípido quinasa (ej. PI3K, tal como clase I de PI3K y/o mTOR) se sabe que desempeñan un papel y el cual se caracteriza por una actividad elevada total de la quinasa (debido a, por ejemplo, cantidad creciente de la quinasa o actividad catalítica creciente de la quinasa). Por lo tanto, se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de una enfermedad/un trastorno resultante del crecimiento, función o comportamiento celular anormal asociados a la proteína o lípido quinasa (ej. PI3K, tal como clase I de PI3K y/o mTOR). Tales

afecciones/trastornos incluyen el cáncer, trastornos inmunitarios, enfermedades cardiovasculares, infecciones virales (o enfermedad viral), inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos.

Los trastornos y afecciones en que los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento, incluyen por tanto cáncer (como linfomas, tumores sólidos o de un cáncer, tal como se describe más adelante), obstrucción vías respiratorias, las enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias (como asma, alergia y enfermedad de Crohn), inmunosupresión (como el rechazo del trasplante y las enfermedades autoinmunes), trastornos comúnmente relacionados con los trasplante de órganos, las enfermedades relacionadas con el SIDA y otras enfermedades asociadas. Otras enfermedades asociadas que pueden ser mencionados (en particular debido al papel clave de quinasas en la regulación de la proliferación celular) incluyen otros trastornos de proliferación de células y / o enfermedades no malignas, como la hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, trastornos de los huesos, la arterosclerosis, proliferación de células lisas vasculares asociada con la arterosclerosis, la fibrosis pulmonar, artritis y glomerulonefritis y estenosis y reestenosis postquirúrgica. Otras enfermedades que pueden ser mencionados incluyen las enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, la diabetes, la hepatomegalia, la enfermedad de Alzheimer, la fibrosis quística, enfermedades relacionadas con hormonas, los trastornos de inmunodeficiencia, trastornos destructivos óseos, enfermedades infecciosas, afecciones asociadas con la muerte celular, agregación de plaquetas inducida por la trombina, la leucemia mieloide crónica, enfermedad hepática, afecciones inmunitarias patológicas que impliquen la activación de las células T y trastornos del SNC.

Como se indicó anteriormente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer. Más específicamente, los compuestos de la invención puede ser útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres, incluyendo pero no limitado a: el carcinoma como el cáncer de la vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón no microcítico y microcítico), esófago, vesícula biliar, ovarios, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata, piel, carcinoma de células escamosas, testículos, tracto genitourinario, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón no microcítico, carcinoma de pulmón microcítico, adenocarcinoma de pulmón, hueso, adenoma, adenocarcinoma, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y conductos biliares, carcinoma renal, trastornos mieloide, trastornos linfoides, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon, recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, de Hodgkin y leucemia; tumores hematopoyéticos de linaje linfóide, entre ellos la leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemia mieloide crónica y aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

Además, las proteína o lípido quinasas (por ejemplo, PI3K, como PI3K de clase I, y/o mTOR) también pueden estar implicadas en la multiplicación de los virus y parásitos. También pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Por lo tanto, los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones víricas, afecciones parasitarias, así como trastornos neurodegenerativos.

Los compuestos de la invención están indicados para tratamiento terapéutico y/o profiláctico de las afecciones anteriormente citadas.

De acuerdo con un nuevo aspecto de la presente invención, se suministra un compuesto para usar en un método de tratamiento de una enfermedad (por ejemplo el cáncer u otra enfermedad, tal como se menciona en este documento), que se asocia con la inhibición de la proteína o lípido quinasa (por ejemplo, PI3K, como clase I de PI3K y/o mTOR), es decir, donde se desea y/o requiere dicha inhibición (por ejemplo, un método de tratamiento de una enfermedad/trastorno resultante de crecimiento, función o comportamiento celular anómalos asociados con lípido o proteína quinasas, por ejemplo, PI3K, como clase I de PI3K, y/o mTOR), método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, tal como se define anteriormente, a un paciente que sufre o es o susceptible a esa afección.

"Los pacientes" incluyen mamíferos (incluidos seres humanos). Por lo tanto, el método de tratamiento discutido anteriormente puede incluir el tratamiento de un cuerpo humano o animal.

El término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto, que confiere un efecto terapéutico sobre el tratamiento del paciente. El efecto puede ser objetivo (por ejemplo, cuantificable por parte de alguna prueba o marcador) o subjetivo (por ejemplo, el sujeto da una indicación de un efecto o siente un efecto).

Los compuestos de la invención pueden ser administrados por vía oral, intravenosa, subcutánea, bucal, rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, sublingual, por cualquier otra vía parenteral o por inhalación, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable.

- Los compuestos de la invención pueden administrarse solos, pero preferiblemente se administran por medio de formulaciones farmacéuticas conocidas, incluyendo comprimidos, cápsulas o elixires para la administración oral, supositorios para administración rectal, soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral o intramuscular, etc. El tipo de formulación farmacéutica puede ser seleccionada con respecto a la vía de administración deseada y la práctica estándar farmacéutica. Dichos vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser químicamente inertes para los compuestos activos y pueden no tener efectos secundarios perjudiciales o toxicidad en las condiciones de uso.
- Tales formulaciones se pueden preparar de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar y/o aceptada. En caso contrario, la preparación de formulaciones adecuadas se puede lograr de forma no inventiva por la persona experta que utiliza técnicas de rutina y/o de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar y/o aceptada.
- De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, por tanto, se proporciona una fórmula farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, tal como se define anteriormente, en mezcla con un adyuvante, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Dependiendo por ej. de la potencia y de las características físicas del compuesto de la invención (es decir ingrediente activo), las formulaciones farmacéuticas que pueden ser mencionadas incluyen aquellas en las cuales el compuesto activo está presente en por lo menos el 1% (o por lo menos el 10%, por lo menos el 30% o por lo menos el 50%) en peso. Es decir, la relación del compuesto activo respecto a los otros componentes (es decir la adición del adyuvante, del diluyente y del vehículo) de la composición farmacéutica es por lo menos 1:99 (o por lo menos 10:90, por lo menos 30:70 o por lo menos 50:50) en peso.
- La cantidad de compuesto de la invención en la formulación dependerá de la gravedad de la afección, y del paciente, a ser tratado, así como el compuesto (o compuestos) que se emplean, pero los puede determinar de forma no inventiva el experto en la técnica.
- La invención además proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica, según lo arriba definido, cuyo procedimiento comprende la asociación un compuesto de la invención, según lo arriba definido, o un éster, amida, solvato o sal del mismo farmacéuticamente aceptable con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Los compuestos de la invención se pueden también combinar con otros agentes terapéuticos que sean inhibidores de las proteína o lípido quinasas (por ejemplo, PI3K, como la clase I de PI3K, una quinasa de la familia PIM (por ejemplo, PIM-1, PIM-2- y/o PIM-3) y/o mTOR) y/o útiles en el tratamiento de un cáncer y/o de una enfermedad proliferativa. Los compuestos de la invención se pueden también combinar con otras terapias (p. ej., radiación).
- Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más tratamientos seleccionados independientemente de cirugía, uno o más agentes anticáncer/antineoplásico/antitumoral, una o más terapias hormonales, uno o más anticuerpos, una o más inmunoterapias, terapia con yodo radiactivo y radicación.
- Más específicamente, los compuestos de la invención se pueden combinar con un agente que modula la ruta de Ras/Raf/Mek (p. ej., un inhibidor de MEK), la ruta de Jak/Stat (p. ej., un inhibidor de Jak), la ruta de PI3K/Akt (p. ej., un inhibidor de Akt), mecanismos de respuesta a daño al ADN (p. ej., un inhibidor de ATM o ATR) o la ruta de señalización de estrés (un inhibidor de p38 o NF-KB).
- Por ejemplo, los compuestos de la invención se puede combinar con:
- (i) un inhibidor de quinasa dirigido;
 - (ii) un inhibidor de receptor tirosina quinasa (RTK);
 - (iii) un inhibidor de quinasa de la familia PIM, tal como SGI-1776;
 - (iv) un inhibidor de Flt-3;
 - (v) un inhibidor de EGFR o HER2, tal como lapatanib;
 - (vi) un anticuerpo monoclonal terapéutico, tal como trastuzumab inhibidor de HER2;
 - (vii) un inhibidor de MEK, tal como PD-0325901;
 - (viii) una antraciclina, tal como doxorubicina;
 - (ix) un taxano, tal como paclitaxel o, en particular, docetaxel;
 - (x) un compuesto de platino, tal como carboplatino, o en particular, cisplatino;

(xi) un análogo de nucleótido, tal como 5-fluorouracilo ((5-FU) o gemcitabina);

(xii) un agente alquilante, tal como temozolomida;

(xiii) un agente terapéutico hormonal, tal como un antagonista del receptor de estrógenos, p. ej., tamoxifeno;

5 (xiv) un compuesto antitumoral que tiene potenciales efectos de radiosensibilización y/o quimiosensibilización, tal como cloroquina;

(xv) un inhibidor de mTOR, tal como rapamicina;

(xvi) un inhibidor de Akt o PI3-K, tal como GDC-0941;

(xvii) un inhibidor de JAK; y/o

10 (xviii) un agente que modula el mecanismo de respuesta al daño al ADN y/o la ruta de señalización de estrés, p. ej., un inhibidor de ATM o ATR, un inhibidor de p38 y/o NF-KB.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una combinación de productos, que comprende:

(A) un compuesto de la invención, tal como se define anteriormente, y

(B) otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento del cáncer y/o una enfermedad proliferativa,

15 en donde cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esa combinación de productos proporciona la administración de un compuesto de la invención en conjunción con el otro agente terapéutico, por lo que se pueden presentar por separado, ya sea como formulaciones, en el que al menos una estas formulaciones comprende un compuesto de la invención, y al menos uno comprende el otro agente terapéutico, o se pueden presentar (es decir, formular) como una preparación combinada (es decir, presentado como una única formulación que incluye un compuesto de la invención y el otro agente terapéutico).

20

Entonces, se proporciona además:

(1) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, tal como se define anteriormente, otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento del cáncer y/o una enfermedad proliferativa, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y

25 (2) un kit de piezas que comprende los componentes:

(a) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, tal como se define anteriormente, en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y

30 (b) una formulación farmacéutica que incluye otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento del cáncer y/o una enfermedad proliferativa en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable,

cuyos componentes (a) y (b), se proporciona cada uno en una forma que es adecuada para la administración con el otro.

35 En un aspecto particularmente preferido de la invención, los compuestos de la invención se pueden combinar con otros agentes terapéuticos (p. ej. agentes quimioterapéuticos) para usar como medicamentos (p. ej., para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección como se menciona en este documento, tal como una en la que se requiera y/o desee la inhibición del crecimiento de células de cáncer, p. ej., para tratar trastornos hiperproliferativos como el cáncer (p. ej., cánceres específicos que se pueden mencionar en este documento, p. ej., en los ejemplos) en mamíferos, en especial seres humanos). Dichos ingredientes activos en combinaciones pueden actuar de forma sinérgica.

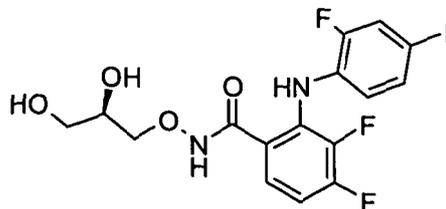
40 En particular, los compuestos de la invención se pueden combinar con agentes quimioterapéuticos conocidos (como se puede demostrar mediante los ejemplos, por ejemplo, cuando un compuesto de los ejemplos se usa en combinación e inhibe la proliferación celular in vitro; dichas combinaciones en particular pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer de pulmón y/o ovario), por ejemplo:

(i) un inhibidor de MEK, tal como PD-0325901;

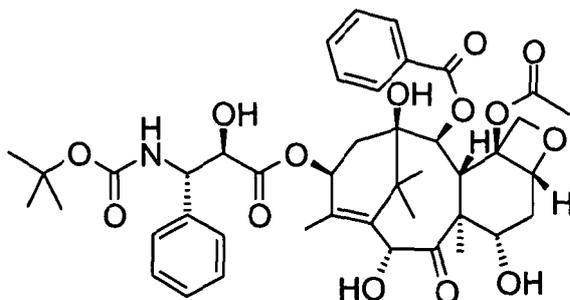
45 (ii) un inhibidor de EGFR, tal como Lapatinib; y/o

(iii) docetaxel (Taxotere®, Sanofi-Aventis).

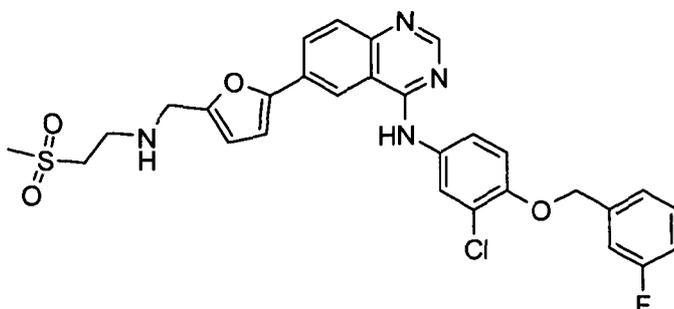
El inhibidor de MEK PD-0325901 (CAS RN 391210-10-9, Pfizer) es un inhibidor de MEK alostérico, no competitivo con ATP, de segunda generación, para el potencial tratamiento del cáncer mediante comprimidos orales (documentos US6960614; US 6972298; US 2004/1147478; US 2005/085550). Se han llevado a cabo ensayos clínicos en fase II para el potencial tratamiento de tumores de mama, tumores de colon y melanoma. PD-0325901 se nombra como (R)-N-(2,3-dihidroxiopropoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzamida, y tiene la estructura:



Docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis) se usa para tratar cánceres de mama, ovario y NSCLC (documentos US 4814470; US 5438072; US 5698582; US 5714512; US 5750561; Mangatal et al. (1989) *Tetrahedron* 45:4177; Ringel et al. (1991) *J. Natl. Cancer Inst.* 83:288; Bissery et al. (1991) *Cancer Res.* 51:4845; Herbst et al. (2003) *Cancer Treat. Rev.* 29:407-415; Davies et al. (2003) *Expert. Opin. Pharmacother.* 4:553-565). Docetaxel se nombra como (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina, éster de N-terc-butilo, 13-éster con 4-acetato 2-benzoato de 5,20-epoxi-1,2,4,7,10,13-hexahidroxitax-11-en-9-ona, trihidrato (documentos US 4814470; EP 253738; N° de registro CAS 114977-28-5) (o nombrado como 4-acetato 2-benzoato 13-((2R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-3-fenilpropanoato) de 1,7β,10β-trihidroxi-9-oxo-5β,20-epoxitax-11-eno-2α,4,13α-triilo) y tiene la estructura:



Lapatinib (TYKERB®, GW572016, Glaxo SmithKline) ha sido aprobado para usar en combinación con capecitabina (XELODA®, Roche) para el tratamiento de pacientes con cánceres de mama avanzados o metastásicos cuyos tumores expresan en exceso HER2 (ErbB2) y que han recibido tratamiento previo que incluía una antraciclina, un tazano y trastuzumab. Lapatinib es un inhibidor de tirosina quinasa doble del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y HER2/neu (ErbB-2) competitivo con ATP (documentos US 6727256; US 6713485; US 7109333; US 6933299; US 7084147; US 7157466; US 7141576) que inhibe la autofosforilación del receptor y activación por unión al bolsillo de unión del ATP del dominio de la proteína quinasa EGFR/HER2. Lapatinib se nombra como N-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenil)-6-(5-((2-(metilsulfonil)etilamino)-metil)furan-2-il)quinazolin-4-amina (o alternativamente nombrado como N-[3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil]-6-[5-[(2-metilsulfoniletilamino)metil]-2-furil]quinazolin-4-amina), y tiene la estructura:



La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de una combinación de productos definidos como anteriormente, que comprende la asociación de un compuesto de la invención, tal como se define anteriormente, o un éster, amida, solvato o sal del mismo farmacéuticamente aceptable con el otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento del cáncer y/o una enfermedad proliferativa, y al menos un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden combinar con un agente quimioterapéutico. Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto biológico (molécula grande) o químico (molécula pequeña) útil en el tratamiento

del cáncer independientemente del mecanismo de acción. Las clases de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de plantas venenos del huso mitótico, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de topoisomerasa, proteínas, anticuerpos, fotosensibilizadores, e inhibidores de quinasa. Los agentes quimioterapéuticos incluyen compuestos usados en "terapia dirigida" y quimioterapia convencional, no dirigida.

5

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen los mencionados, p. ej., en el documento WO 2010/105008, por ejemplo: dexametasona, tioTEPA, doxorubicina, vincristina, rituximab, ciclofosfamida, prednisona, melfalán, lenalidomida, bortezomib, rapamicina y citarabina.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos también incluyen: erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluorouracilo, 5-fluorouracilo, N° CAS 51-21-8), gemcitabina (GEMZAR®, Lilly, PD-0325901 (N° CAS 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino(II), N° CAS 15663-27-1), carboplatino (N° CAS 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology), temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo[4.3.0]nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida, N° CAS 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetil-etanamina, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®), doxorubicina (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, HPPD, rapamicina, y lapatinib (TYKERB®, Glaxo SmithKline).

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Más ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), bortezomib (VELEP CADE®, Millennium Pharm.), sutent (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (inhibidor de MEK, Exelixis, documento WO 2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de MEK, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis), ABT-869 (inhibidor multidirigido de receptores tirosina quinasa de la familia VEGF y PDGF, Abbott Laboratories y Genentech), ABT-263 (inhibidor de Bcl-2/Bcl-xL, Abbott Laboratories y Genentech), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorina (ácido folínico), lonafamib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecán (CAMPOTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), capecitabina (XELODA®, Roche), ABRAXANE™ (sin Cremophor), formulaciones de nanopartículas de albúmina modificada de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), cloranbucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL®, Wyet), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (TELCYTA®, Telik), tioTEpa y ciclofosfamida (CYTOXAN®, NEOSAR®); alquilulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (en especial bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético de topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (en particular criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiostatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloreuro del óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos enodiino (p. ej., caliqueamicina, caliqueamicina gamma II, caliqueamicina omega II, dinemicina, dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una espiamicina; así como cromóforo neocarzinostatina y cromóforos antibióticos enodios cromoproteínas relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carbacina, carminomicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; antiadrenérgicos tales como aminoglutetimidina, mitotano, trilostano; restablecedores de ácido fólico tales como ácido frolínico; aceglatona; aldofosfamida glicósido; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; una eptilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; tiazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (en especial toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazona; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tioTEpa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; tenipósido; edatraxato; daunomicina; aminopterina; ibandronato; CPT-11; inhibidor de

topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables.

También están incluidos en la definición de “agente quimioterapéutico”: (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de hormonas en tumores tales como antiestrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASN® (exemestano; Pfizer), formestania, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de nucleósido citosina 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de proteína quinasa tales como inhibidores de MEK (documento WO 2007/044515); (v) inhibidores de lípido quinasa; (vi) oligonucleótidos de sentido contrario, en particular los que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras, tal como oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (p. ej., ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKN® rIL-2; inhibidores de la topoisomerasa 1 tales como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y sales, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables.

También están incluidos en la definición de “agente quimioterapéutico” anticuerpos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG™, rhuMab 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixia), y el conjugado de anticuerpo-fármaco, gemtuzumab ozogamicin (MYLOTARG®, Wyet).

Los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterapéuticos en combinación con los inhibidores de PI3K de la invención, incluyen: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicina, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resivizumab, rovelizumab, rolizumab, sibrotuzumab, sipilizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetano, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleukin, tucosituzumab, umavizumab, urtoxazumab, y visilizumab.

Por “asociación”, queremos decir que los dos componentes resultan adecuados para la administración el uno con el otro.

Así, en lo referente al procedimiento para la preparación de un kit de partes según lo arriba definido, juntando los dos compuestos “en la asociación con”, se incluye que los dos componentes del kit se pueden:

(i) proporcionar como formulaciones separadas (es decir independientemente una otra), que se unen posteriormente para el uso conjunto en una terapia de combinación; o

(ii) envasar y presentar conjuntamente como componentes separados de un “paquete de combinación” para el uso conjunto en una terapia de combinación.

Dependiendo de la enfermedad, y del paciente a ser tratado, así como la vía de administración, los compuestos de la invención se pueden administrar en dosis efectivas terapéuticas variables a un paciente en necesidad de ello. Sin embargo, la dosis administrada a un mamífero, particularmente ser humano, en el contexto de la presente invención debe ser suficiente para ejercer una respuesta terapéutica en el mamífero en un tiempo razonable. El experto en la técnica reconocerá que la selección de la dosis y la composición exactas y el régimen más apropiado de suministro también estarán influenciados por entre otras cosas, las características farmacológicas de la formulación, la naturaleza y gravedad de la afección que es tratada, y la condición física y la acuidad mental del paciente, así como la potencia del compuesto específico, la edad, condición, peso corporal, sexo y respuesta del paciente que se tratará, y la etapa/gravedad de la enfermedad.

La administración puede ser continua o intermitente (p. ej. por la inyección de bolo). La dosis se puede también determinar por la sincronización y la frecuencia de la administración. En el caso de la administración oral o parenteral la dosis puede variar desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg por día de un compuesto de la invención.

En cualquier caso, el médico facultativo, u otra persona experta, podrá determinar de forma rutinaria la dosis real, que será la más conveniente para un paciente individual. Las dosis antes dichas son ejemplos del caso medio;

puede, por supuesto, haber casos individuales donde se necesiten rangos de dosis más altas o más bajas de la dosificación, y estas están dentro del alcance de esta invención.

5 Los compuestos de la invención puede tener la ventaja de que son eficaces inhibidores de proteína o lípido quinasas (por ejemplo, PI3K, como la clase I de PI3K, y/o de la mTOR). Ventajosamente, los compuestos de la invención pueden inhibir (por ejemplo, de manera selectiva) ciertas proteína o lípido quinasas (por ejemplo, PI3K, como la clase I de PI3K), sin mostrar inhibición (o inhibición significativa), de otras proteína o lípido quinasas. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden inhibir selectivamente sólo una proteína o lípido quinasa (por ejemplo, PI3K, como la clase I de PI3K).

10 Los compuestos de la invención pueden también tener la ventaja que pueden ser más eficaces que, ser menos tóxicos que, tener una actuación más larga que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, ser absorbido más fácilmente que, y/o tener un mejor perfil farmacocinético (p. ej. mayor biodisponibilidad oral y/o eliminación más baja) que, y/o tienen otras características farmacológicas, físicas, o químicas útiles frente a compuestos conocidos previamente en la materia, tanto para un uso en las indicaciones antes expuestas o de otra manera.

15 Ejemplos / Pruebas biológicas

La determinación de la actividad de la quinasa PI3 de los compuestos de la invención es posible por una serie de métodos de detección directos e indirectos. Algunos compuestos descritos aquí se prepararon, caracterizaron, y se probó su actividad de unión a PI3K y su actividad *in vitro* contra células tumorales. El intervalo de actividades de unión a PI3K fue de menos de 1 nM a alrededor de 10 μ M (es decir, algunos compuestos de los ejemplos/invención 20 tuvieron una actividad de unión a PI3K con valores de CI_{50} de menos de 10 nM). Compuestos de los ejemplos/invención presentaron valores de CI_{50} en actividad basada en células tumorales inferiores a 100 nM (véanse las siguientes tablas).

Ensayo de actividad de PI3K

25 La actividad de la quinasa se midió usando el ensayo ADP Hunter™ Plus comercial disponible por DiscoverX (nº 33-016), que es un ensayo homogéneo para medir la acumulación de ADP, un producto universal de la actividad de la quinasa. La enzima PI3K (p110 α /p85 α se adquirió en Carna Biosciences (nº 07CBS-0402A). El ensayo se hizo siguiendo las recomendaciones del fabricante con modificaciones leves: Principalmente el tampón de la quinasa se substituyó por HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 3 mM, NaCl 100 mM, EGTA 1 mM, CHAPS al 0,04%, TCEP 2 mM y BGG 0,01 mg/ml. La PI3K fue probada en un experimento de valoración para determinar la concentración óptima de la proteína para el ensayo de inhibición. Para calcular la CI_{50} de los compuestos ETP, se añadieron diluciones 30 seriadas 1:5 de los compuestos a la enzima en una concentración fija (2,5 μ g/ml) La enzima se preincubó con el inhibidor y sustrato PIP2 30 μ M (P9763 Sigma) durante 5 min y entonces se añadió ATP hasta dar una concentración final de 50 μ M. La reacción se llevó a cabo durante 1 hora a 25°C. Los reactivos A y B se añadieron secuencialmente a los pocillos y las placas fueron incubadas durante 30 min a 37°C. Los niveles de fluorescencia fueron leídos en instrumento Victor (Perkin Elmer) con los ajustes recomendados (544 y 580 nanómetro como longitudes de onda de excitación y de emisión, respectivamente). Los valores fueron normalizados frente a la actividad control incluida para cada enzima (es decir, actividad de la quinasa PI3 del 100%, sin el compuesto). Estos valores fueron puestos en un diagrama frente a la concentración del inhibidor y fueron ajustados a una curva sigmoidea dosis-respuesta usando el software de Graphad.

40 Modo de acción celular

Cultivo celular: Las líneas celulares se obtuvieron de la American Type Culture Collection (ATCC). U2OS (osteosarcoma humano) se cultivaron en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM). PC3 (carcinoma de próstata humano), MCF7 (carcinoma de mama humano), HCT116 (carcinoma de colon humano), 768-0 (neuroblastoma humano), U251 (glioblastoma humano) se cultivaron en RPMI. Todos los medios se 45 complementaron con suero bovino fetal al 10% (FBS) (Sigma) y antibióticos-antimicóticos. Las células se mantuvieron en una incubadora humidificada a 37°C con 5% de CO₂ y cuando llegaron a confluencia se hicieron pases usando tripsina/EDTA.

Ensayos U2foxRELOC y U2nesRELOC: El ensayo U2nesRELOC y el ensayo U2foxRELOC se han descrito anteriormente (1, 2). Brevemente, las células se sembraron en una densidad de 1,0 \times 10⁵ células/ml en microplacas de 96 pocillos con pared negra y fondo transparente (BD Biosciences). Después de la incubación a 37°C con 5% de CO₂ durante 12 h, se transfirieron 2 μ l de cada compuesto a probar desde las placas madre a las placas de ensayo. Las células se incubaron en presencia de los compuestos durante una hora. A continuación, las células se fijaron y el núcleo se tiñó con DAPI (Invitrogen). Por último, las placas se lavaron dos veces con 1X PBS y se almacenaron a 4°C antes del análisis. Los compuestos de la invención tienen una gama de actividades de potencia celular *in vitro* 55 de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 10 μ M.

Adquisición y procesamiento de imágenes: las placas de ensayo se leyeron en la BD Pathway™ 855 Bioimager equipado con un filtro de excitación 488/10 nm EGFP, un filtro excitación 380/10 nm DAPI, un filtro de emisión 515LP EGFP nm y un filtro de emisión 435LP nm DAPI. Las imágenes fueron adquiridas en los canales DAPI y GFP

de cada pocillo usando un objetivo secado x10. Las placas se expusieron a 0,066 ms (ganancia 31) para adquirir imágenes DAPI y 0,55 ms (ganancia 30) para imágenes GFP.

5 Análisis de datos: La BD Pathway Bioimager muestra sus datos en archivos de texto estándar. Los datos fueron importados al software de análisis de datos de BD Image Data Explorer. Las relaciones de intensidad de fluorescencia nuclear/citoplasmática (NUC / CYT) se determinaron dividiendo la intensidad de fluorescencia del núcleo entre la del citoplasma. Una relación umbral superior a 1,8 se utilizó para definir la acumulación nuclear de la señal fluorescente para cada célula. Basándose en este procedimiento, se calculó el porcentaje de células por pocillo que mostraron translocación nuclear o la inhibición de las exportaciones nucleares. Los compuestos que indujeron acumulación nuclear de la señal de fluorescencia mayor del 60% de la obtenida de los pocillos tratados con LMB 4 nM se consideraron como éxitos. Con el fin de estimar la calidad del ensayo HCS, el factor Z' se calculó mediante la ecuación: $Z' = 1 - [(3 \times \text{desv. est. de controles positivos}) + (3 \times \text{desv. est. de controles negativos}) / (\text{media de los controles positivos}) - (\text{media de los controles negativos})]$.

Señalización de PI3K

15 Inhibición de la fosforilación de AKT. Análisis de transferencia Western: Se incubaron células subconfluentes en condiciones diferentes y se lavaron dos veces con TBS antes de la lisis. Se añadió tampón de lisis que contenía Tris HCl 50 mM, NaCl 150 mM, NP-40 al 1%, Na_3VO_4 2 mM, NaF 100 mM, $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ 20 mM y cóctel de inhibición de proteasa (Roche Molecular Biochemicals). Las proteínas se resolvieron en SDS-PAGE 10% y se transfirieron a membrana de nitrocelulosa (Schleicher y Schuell, Dassel, Alemania). Las membranas se incubaron durante la noche a 4°C con los anticuerpos específicos para Akt, phospho-Ser-473-Akt (Cell Signaling Technology) y α -tubulina (Sigma), se lavaron y luego se incubaron con anticuerpos secundarios de cabra anti-IgG de conejo con Alexa Fluor 680 y anti-IgG de ratón conjugado con IRDye800. Las bandas se visualizaron mediante un sistema de imágenes por infrarrojos Odyssey (Li-Co Biosciences). Los compuestos de la invención tienen un intervalo de potencia de actividad *in vitro* en células de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 10 μM .

Evaluación de la citotoxicidad

25 Los compuestos se probaron en placas de 96 pocillos. Se recogieron células en crecimiento en un matraz justo antes de hacerse confluentes, se contaron utilizando un hemocitómetro y se diluyeron con medio ajustando la concentración al número de células requerido por 0,2 ml (volumen de cada pocillo). Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad entre 1000 y 4000 células/pocillo, dependiendo del tamaño de la célula. Las células se dejaron asentar y crecer durante 24 horas antes de la adición de los fármacos. Los fármacos se pesaron y diluyeron con DMSO para obtener la disolución en una concentración de 10 mM. A partir de ésta, se preparó una "placa madre", con diluciones seriadas de hasta 200 veces la concentración final en el cultivo. La concentración final de DMSO en el medio de cultivo de tejidos no debe superar el 0,5%. El volumen apropiado de la disolución de compuestos (por lo general 2 microlitros) se añadió automáticamente (Beckman FX 96 puntas) al medio hasta alcanzar la concentración final para cada uno de los fármacos. El medio fue retirado de las células y se sustituyó con 35 0,2 ml de medio dosificado con el fármaco. Cada concentración se ensayó por triplicado. Se dejaron en dos conjuntos de pocillos control en cada placa, conteniendo bien el medio sin fármaco o medio con la misma concentración DMSO. Un tercer conjunto de control se obtuvo con las células sin tratar antes de la adición de los fármacos (control de la siembra, número de células de partida en el cultivo). Las células se expusieron a los fármacos durante 72 horas y luego se procesaron para lectura colorimétrica con MTT. Los compuestos de la invención tienen un intervalo de actividad de potencia celular *in vitro* de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 40 10 μM .

Ensayo de mTOR

45 La diana de rapamicina en células de mamíferos (mTOR) se ensayó mediante el seguimiento de la fosforilación de GFP-4EBP usando un formato de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo, homogéneo y los reactivos del ensayo de Invitrogen. En presencia de ATP 10 μM , HEPES 50 mM (pH 7,5), polisorbato 20 al 0,01% (v/v), MnCl_2 10 mM, EGTA 1 mM, y DTT 2,5 mM, se midió la fosforilación mediada por la mTOR de GFP-4E-BP1 200 nM en las condiciones de velocidad inicial. Después de la incubación a temperatura ambiente durante 60 min, la reacción se dio por concluido mediante la adición de EDTA 10 mM, y GFP-4E-BP1 fosforilado se detectó con anticuerpo TB-p4E-BP1 2 nM antes de la lectura en un Perkin-Elmer Wallac 1420 50 Fluorescencia Reader (exc 340; em 490/520).

Actividad celular de PI3K (ensayo ELISA)

55 La actividad se mide como los niveles endógenos de proteína fosfo-Akt1 (Ser473). Se siembran células de osteosarcoma U2OS en placas de cultivo tisular recubiertas con poli-D-lisina de 96 (18.000 células /pocillo). Después del tratamiento con diluciones seriadas del compuesto durante 3 h, las células se fijaron directamente en los pocillos con paraformaldehído al 4%.

Después de fijación, los pocillos individuales pasaron por la misma serie de etapas usadas para una inmunotransferencia convencional: que incluían bloqueo con BSA al 5%, incubación con 1/1000 de anticuerpo primario-AKT (Ser 74) en PBS que contenía BSA al 5% a 4°C durante la noche (Cell Signalling), lavado e incubación

con un segundo anticuerpo anti-IgG de ratón-HRP durante 1 h a t.a. (Amersham). Después de añadir el sustrato de quimioluminiscencia de sensibilidad máxima SuperSignal ELISA Femto (Pierce) los resultados se leyeron en un lector de placa de luminiscencia (Victor).

Ensayos de viabilidad celular y ensayos de combinación

- 5 Se sembraron células a 10000-50000 células/pocillo en placas de 96, durante 16 h. El día 2, se hicieron nueve diluciones seriadas 1:3 del compuesto en DMSO en una placa de 96 pocillos. Los compuestos se añadieron a pocillos por duplicado en placas celulares de 96 pocillos usando un robot FX BECKMAN robot (Beckman Coulter) y se incubaron a 37°C con atmósfera de CO₂. Después de 3 días, se midió el número relativo de células viables mediante MTT (Sigma) según las instrucciones del fabricante y se leyeron en EndVision (Perkin Elmer). Los valores de CE₅₀ se calcularon usando ActivityBase de IDBS. Se administraron los fármacos en ensayos de combinación empezando con concentraciones de 4 x CE₅₀ y continuando con diluciones seriadas 1:2. Los inhibidores de PI3K y agentes quimioterapéuticos se añadieron simultáneamente.

Un ensayo de proliferación celular in vitro de ejemplo adicional incluye las siguientes etapas:

- 15 1. Se depositó una parte alícuota de 200 µl de cultivo celular que contenía la densidad óptima (entre 10⁴ - 5x10⁴ células) (véanse los ejemplos para las líneas celulares y tipo de tumor) en medio en cada pocillo de placas de 96 pocillos de fondo plano.
2. Se prepararon pocillos de control que contenían medio sin células.
3. Se añadió el compuesto a los pocillos experimentales y se incubaron durante 3 días.
- 20 4. Se añadió una cuarta parte de volumen de reactivo MTT con respecto al volumen del medio de cultivo celular presente en cada pocillo y se incubaron 24 h a 37°C con 5% de CO₂.
5. Se añadió una cuarta parte de volumen de tampón de solubilización con respecto al volumen del medio de cultivo celular presente en cada pocillo y se incubó 24 h a 37°C con 5% de CO₂.
6. Se registró la sal de formazán formada y se describió en gráficas como crecimiento relativo frente a células tratadas solo con DMSO.
- 25 Los valores de CE₅₀ individuales medidos contra la célula particular de los compuestos de ejemplo y el agente quimioterapéutico, se compararon con el valor de CE₅₀ de la combinación. La puntuación del índice de combinación (CI) se calcula por el método de Chou y Talay (CalcuSyn software, Biosoft). Un CI menor de 0,8 indica sinergia. Un CI entre 0,8 y 1,2 indica aditividad. Un CI mayor que 1,2 indica antagonismo.

Cuando se dan nombres de compuestos en este documento, por lo general se han generado con ChemDraw.

- 30 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, en los que se pueden usar las siguientes abreviaturas (o símbolos químicos):

"dba" dibencilidenacetona; "DCM" diclorometano; "MeOH" metanol; "EtOH" etanol; "THF" tetrahidrofurano; "DMF" dimetilformamida; "CHCl₃" cloroformo; "DME" dimetoxietano; "Et₂O" éter dietílico; "Hex" hexano; "EtOAc" acetato de etilo; "Pd(PPh₃)₄" Tetrakis(trifenilfosfina)paladio; "KOAc" acetato de potasio; "DIPEA" diisopropiletilamina; 35 "Pd(dppf)Cl₂.DCM" 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) dicloruro-diclorometano, "min" minutos; y "h" horas.

Ejemplos y parte experimental

Procedimiento General

40 La medición de HPLC se realizó utilizando un equipo HP 1100 de Agilent Technologies que comprende una bomba (binario) con desgasificador, un muestreador automático, un horno de columna, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna según se especifica en los respectivos métodos descritos abajo. El flujo de la columna se dividió a un espectrómetro de masas. El detector de MS se ha configurado con una fuente de ionización por electropulverización o API/APCI. El nitrógeno fue utilizado como gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo en 150°C. La adquisición de datos se llevó a cabo con software ChemStation LC/MSD quad.

Método 1

45 La HPLC en fase reversa se llevó a cabo en una columna RP-C18 Gemini (150 x 4,6 mm, 5 µm); 10 min de gradiente lineal de 50 a 100% de acetonitrilo en agua + 100% de acetonitrilo en agua 2 min: 210 nm y 254 nm o DAD.

Método 2

ES 2 627 703 T3

La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna Gemini-NX C18 (100 x 2,0 mm; 5 μ m), Disolvente A: agua con 0,1% de ácido fórmico; Disolvente B: acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico. Gradiente: 5% de B a 100% de B en 8 min a 50°C, DAD.

Método 3

- 5 La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna Gemini-NX C18 (100 x 2,0 mm; 5 μ m), Disolvente A: agua con 0,1% de ácido fórmico; Disolvente B: acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico. Gradiente: 5% de B a 40% de B en 8 min a 50°C, DAD.

Método 4

- 10 La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna Gemini-NX C18 (100 x 2,0 mm; 5 μ m), Disolvente A: agua con 0,1% de ácido fórmico; Disolvente B: acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico. Gradiente: 0% de B a 30% de B en 8 min a 50°C, DAD.

Datos analíticos y actividad en PI3K α – R_t significa el tiempo de retención (en minutos), $[M+H]^+$, significa la masa protonada del compuesto, el método se refiere al método utilizado para (LC)MS.

- 15 La actividad biológica en PI3K β (véanse la prueba biológica anterior) para ciertos ejemplos está representada en las Tablas 3 y 4 en resultados cuantitativos: CI50 (μ M).

Tabla 1- Compuestos intermedios

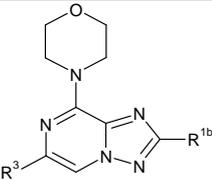
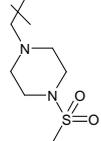
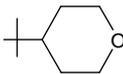
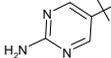
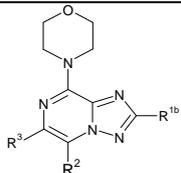
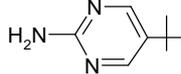
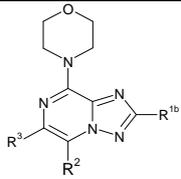
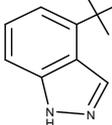
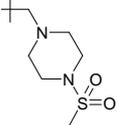
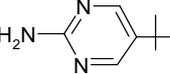
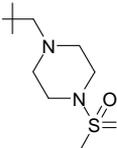
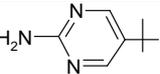
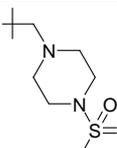
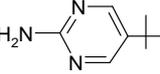
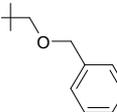
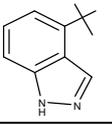
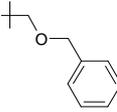
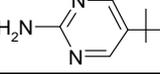
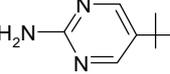
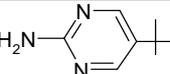
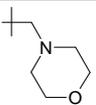
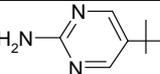
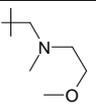
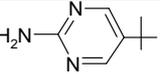
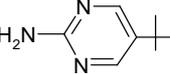
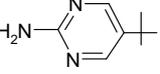
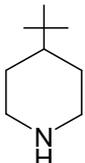
					
Nº	--R3	--R1b			Método. exp.
I-2	--Br	--CH ₂ Cl			A1
I-3	--Br	--CH ₂ OBn			A2
I-4	--Br	--CH ₂ OTBDMS			A2
I-5	--Br	--H			A1
I-6	--Br	--CH ₂ OH			A3
I-7	--Br	--CHO			A4
I-8	--Br				A5
I-9	--Br	--Me			A1
I-10	--Br				A1
I-11	--Br				A6
I-12	--Br				A5
I-13	--Br				A5
I-14	--Br				A5
I-15	--Br				A1
I-16	--Br				A1
I-18	--Br				A1
I-19		--CH ₂ OTBDMS			B1

Tabla 2.-Productos finales

					
Comp. Nº	--R3	--R1b	R2	Exp.	Método
2-1		--Me	-H	B1	2

					
Comp. N°	--R3	--R1b	R2	Exp.	Método
2-2			-H	B1	2
2-3			-H	B1	2
2-4			-Cl	B2	2
2-5			-H	B1	2
2-6			-H	B1	2
2-7			-H	B1	2
2-8			-H	B1	2
2-9			-H	B1	2
2-10			-H	B1	2
2-11			-H	B2	2
2-12			-H	B1	2
2-13			-H	B1	2

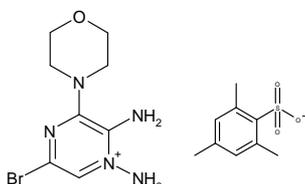
Comp. N°	--R3	--R1b	R2	Exp.	Método
2-14			-H	B1	2
2-15			-H	B1	2

Tabla 3 – Datos analíticos y datos de actividad de PI3Kα (valores de CI₅₀)

Comp. n°	Rt	[M+1] ⁺	RMN	PI3Kα (μM)
2-1	3,534	313,5	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 2H), 8,76 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,86 – 3,69 (m, 3H).	
2-2	3,437	498,2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 13,23 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 3,89 – 3,78 (m, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,17 – 3,07 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,69 – 2,59 (m, 4H).	0,128
2-3	2,192	475,6	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,8 (s, 2H) 3,79 (m, 4 H), 3,11 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,62 (m, 4H).	0,003
2-4	2,955	509,2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ = 8,68 (s, 2H), 7,05 (s, 2H), 4,16 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,81 – 3,72 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,63 (m, 4H).	0,0014
2-5	3,437	498,2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 8,82 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 7,28 (m, 5H), 6,87 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,15 (m, 4H), 3,85 – 3,59 (m, 4H).	0,042
2-6	5,197	442,2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 13,18 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 25,6, 7,7 Hz, 2H), 7,50 – 7,15 (m, 6H), 4,71 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,29 – 4,10 (m, 4H), 3,90 – 3,61 (m, 4H).	
2-7	4,519	341,2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 8,87 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 4,24 – 4,14 (m, 4H), 3,82 – 3,73 (m, 4H), 1,34 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	0,051
2-8	2,319	396,3	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 8,89 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 2,41 (m,4H), 1,48 (m, 4H), 1,32 (m,2 H).	0,195
2-9	2,559	398,5	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,85 – 3,76 (m, 4H), 3,73 (s, 2H), 3,63 – 3,52 (m, 4H), 2,55 (m, 4H).	
2-10	2,796	400,3	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 9,05 (s, 2H), 8,97 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 4,38 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 4,00 – 3,89 (m, 4H), 3,62 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,80 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).	
2-11	2,918	329,2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 8,82 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 6,85 (s,2H), 5,46 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,14 (m, 4H), 3,84 – 3,52 (m, 4H).	0,110
2-12	4,264	339,2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 8,86 (s, 2H), 8,72 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,77 (d, 4H), 2,31 – 1,95 (m, 1H), 1,05 (dd, 2H), 0,96 (dd, 2H).	0,054

Comp. n°	Rt	[M+1] ⁺	RMN	PI3Kα (μM)
2-13	0,381	382,2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 8,80 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,72 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 3,10 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 1,85 – 1,64 (m, 2H), 1,17 (s, 1H).	
2-14	3,932	383,3	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 8,86 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,19 (m, 4H), 3,92 (dd, J = 7,7, 2,8 Hz, 2H), 3,84 – 3,71 (m, 2H), 3,59 – 3,27 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,82 (m, 2H).	
2-15	3,078	343,1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 8,55 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 6,82 (s, 2H), 5,25 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,11 (m, 4H), 3,69 (m, 4H), 1,59 (d, 2H).	

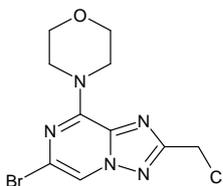
Síntesis de los compuestos intermedios

Preparación del compuesto intermedio I-1

- 5 A una disolución de 2-amino-5-bromo-3-morfolina-4-ylpirazina (CAS: 117719-17-2), (5 g, 19,297 mmol, 1 eq.) en DCM (250 ml) se añadió o-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina, CAS: 36016-40-7, (4,154 g, 19,297 mmol, 1 eq.). Se agitó la mezcla a t.a. durante 18 h. El sólido se filtró y se secó, produciendo: 8 g del compuesto deseado, compuesto intermedio I-1 (87%).

Método A1

- 10 Preparación del compuesto intermedio I-2



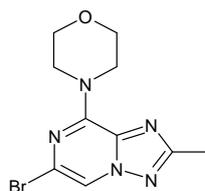
Método A:

- 15 A una disolución del compuesto intermedio I-1 (200 mg, 0,422 mmol, 1 eq.) en 4 ml de DCM seco, se le añadió DBU (0,189 ml, 1,265 mmol, 3 eq.) y cloroacetaldehído (0,268 ml, 4,216 mmol, 10 eq.) y la mezcla se agitó a t.a. en un tubo abierto durante 18 h. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se trató con metanol, y el sólido resultante se filtró y se secó. Rendimiento: 760 mg del compuesto deseado (54%), compuesto intermedio I-2.

Método B:

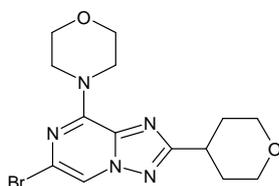
- 20 A una disolución de ácido 2,4,6-trimetil-bencenosulfónico con 3,5-dibromo-2-imino-1 (2H)-pirazinamina (1:1), CAS: 785051-30-1, (0,200 g, 0,549 mmol, 1 eq.) en 2 ml de DCM seco se le añadió morfolina (0,144 ml, 1,648 mmol, 3 eq.). Se agitó la mezcla a t.a. durante 1 h y el disolvente se evaporó a sequedad. Al residuo se recogió en EtOH (2 ml) seguido de adición de cloroacetaldehído (1 ml) y DBU (0,328 ml, 2,198 mmol, 4 eq.) y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó usando un Sep-Pack en un distribuidor, con hexano/EtOAc, 2/1 para dar 27 mg, (15%) del compuesto intermedio I-2.

Preparación del compuesto intermedio I-9



- 5 A una disolución de ácido 2,4,6-trimetil-bencenosulfónico con 3,5-dibromo-2-imino-1(2H)-pirazinamina (1:1), CAS: 785051-30-1, (100 mg, 0,275 mmol, 1 eq.) en 4 ml de DCM seco se le añadió morfolina (0,120 ml, 1,374 mmol, 5 eq.). Se agitó la mezcla a t.a. durante 1h. A continuación se añadieron DBU (0,205 ml, 1,374 mmol, 5 eq.) y acetaldehído (0,308 ml, 5,494 mmol, 20 eq.) y la mezcla se agitó a t.a. en un tubo abierto durante 18 h. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó utilizando un Sep-Pack en un distribuidor, con hexano/EtOAc, 5/1 para dar 17 mg, (20%) del compuesto intermedio I-9.

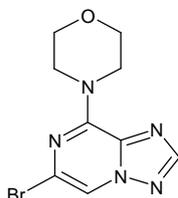
Preparación del compuesto intermedio I-10



- 10 La reacción se llevó a cabo en dos lotes:

- 15 A una disolución de ácido 2,4,6-trimetil-bencenosulfónico con 3,5-dibromo-2-imino-1(2H)-pirazinamina (1:1), CAS: 785051-30-1 (100 mg) en 2 ml de DCM se le añadió morfolina (0,120 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante 1 h. A continuación se añadieron tetrahidropiranocarboxaldehído (0,627 mg, 20 eq.) y DBU (0,205 ml, 5 eq.) y la mezcla se agitó a t.a. en un tubo abierto durante 18 h. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo de los dos lotes se juntó y purificó en ciclohexano/EtOAc 5:1 para dar el producto esperado, el compuesto intermedio I-10.

Preparación del compuesto intermedio I-5

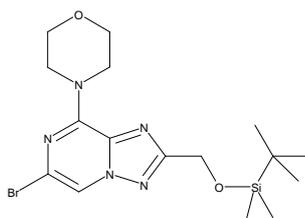


La reacción se llevó a cabo en cinco lotes:

- 20 A una disolución de ácido 2,4,6-trimetil-bencenosulfónico con 3,5-dibromo-2-imino-1(2H)-pirazinamina (1:1), CAS: 785051-30-1 (200 mg, 0,549 mmol, 1 eq.) en 4 ml de DCM seco se le añadió morfolina (0,240 ml, 2,747 mmol, 5 eq.). Se agitó la mezcla a t.a. durante 1 h. A continuación se añadió DBU (0,246 ml, 1,648 mmol, 3 eq.) y paraformaldehído (330 mg, 2,74 mmol, 5 eq.) y la mezcla se agitó a t.a. en un tubo abierto durante 18 h. Después de la evaporación de las cinco reacciones se purificaron juntas utilizando un Sep-Pack en un distribuidor, eluyente: ciclohexano/AcOEt, 5/1 para dar el compuesto intermedio I-5 57 mg (7%).

- 25 Método A2

Preparación del compuesto intermedio I-4

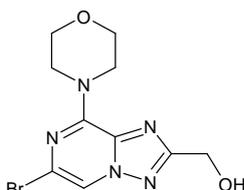


- 30 A una disolución de morfolina (2,4 ml, 27,47 mmol, 10 eq.) en 75 ml de DCM seco, a 0°C, en N₂, se le añadió NaH (604 mg, 15,1 mmol, 5,5 eq.). Se agitó la mezcla a t.a. durante 10 min. y a continuación se añadió en porciones una mezcla del ácido 2,4,6-trimetil-bencenosulfónico con 3,5-dibromo-2-imino-1(2H)-pirazinamina (1:1), CAS: 785051-30

- 5 -1, (1 g, 2,74 mmol, 1 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió terc-butildimetilsililoxiacetaldehído (0,628 ml, 3,29 mmol, 1,2 eq.) y la reacción se agitó a t.a. durante 20 h. Se añadió agua. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó en el biotage: hexano/AcOEt para dar 80 mg del compuesto intermedio I-4, (7%) y 150 mg del compuesto 5-(8-morfolina-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-ilamina, R: 19%.

Método A3

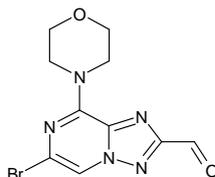
Preparación del compuesto intermedio I-6



- 10 Una disolución del compuesto intermedio I-4 (80 mg, 0,187 mmol, 1 eq.) en fluoruro de tetrabutilamonio (2,8 ml, 2,8 mmol, 15 eq.) se agitó a t.a. durante 1h. El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se utilizó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación como compuesto intermedio I-6.

Método A4

Preparación del compuesto intermedio I-7



- 15 Método A:

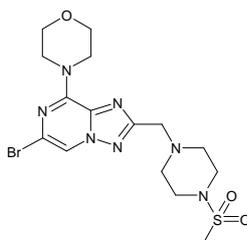
Una mezcla del compuesto intermedio I-6 (0,187 mmol, 1eq.) y dióxido de manganeso (276 mg, 3.179 mmol, 17 eq.) en cloroformo (4 ml) se agitó a reflujo durante 20 h. Después de la filtración a través de Dicalita, el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se utilizó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación como compuesto intermedio I-7.

- 20 Método B:

- 25 A una disolución del compuesto intermedio I-5 (90 mg, 0,317 mmol, 1 eq.) en THF (2 ml) a -78°C se añadió LDA (0,352 ml, 1,8 M en hexanos, 0,634 mmol, 2 eq.). Después de 1 h, se añadió DMF (1 ml) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Una solución saturada de NH₄Cl se añadió a -78°C y se añadió AcOEt. Una vez alcanzada la t.a. la fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad y el residuo se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional como compuesto intermedio I-7.

Método A5

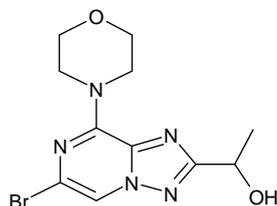
Preparación del compuesto intermedio I-8



- 30 Una mezcla del compuesto intermedio I-7 (0,187 mmol, 1 eq.), 1-(metilsulfonyl)piperazina (40 mg, 0,243 mmol, 1,3 eq.) y ortoformiato de trimetilo (0,205 ml, 1,87 mmol, 10 eq.) en DCE (4 ml) se agitó a t.a. durante 4 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (48 mg, 0,224 mmol, 1,2 eq.) y se agitó a t.a. durante 16 h. Se añadió agua y la reacción se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purifica mediante Sep-Pack en un distribuidor: DCM/MeOH, 96/4. Se recogieron las fracciones deseadas, para dar 48 mg del compuesto intermedio I-8

Método A6

Compuesto intermedio I-11

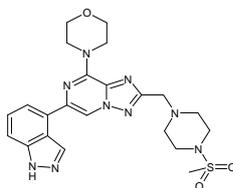


- 5 A una disolución del compuesto intermedio I-7 (0,317 mmol, 1 eq.) en THF (4 ml) a 0°C, se añadió el cloruro de metilmagnesio (3 M en THF) (1,05 ml, 3,17 mmol, 10 eq.). Se agitó la mezcla a t.a. durante 1h. Se añadió NH₄Cl (ac. sat.) y la mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Síntesis de los productos finales

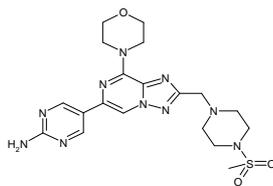
Ejemplo B1

- 10 Preparación del producto final 2-2



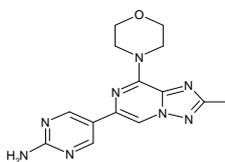
- 15 A una mezcla del compuesto intermedio I-8 (48 mg, 0,104 mmol, 1 eq.), hidrocloreto del ácido indazol-4-borónico (27 mg, 0,136 mmol, 1,3 eq.), PdCl₂(dppf) (9 mg, 0,010 mmol, 0,1 eq.), en DME (1 ml), se añadió una solución saturada de carbonato de potasio (0,1 ml). La mezcla se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se añadió agua. Después de la filtración a través de Dicalite, la fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante Sep-Pack en un distribuidor: DCM:MeOH, 92:8. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por HPLC. Rendimiento: 13 mg, 25%.

Preparación del producto final 2-3



- 20 A una mezcla del compuesto intermedio I-8 (45 mg, 0,098 mmol, 1 eq.), éster de pinacol del ácido 2-aminopiridina-5-borónico (28 mg, 0,127 mmol, 1,3 eq.), PdCl₂(dppf) (8 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq.), en DME (2 ml), se añadió una solución saturada de carbonato de potasio (0,2 ml). La mezcla se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. Después de la filtración a través de Dicalite, la fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por CCTLC en un Chromatotron: DCM:MeOH, 92:8. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se trató con CH₃CN/Et₂O, se filtró y se secó. Rendimiento: 10 mg, 21% del compuesto final 2-3.

Preparación del producto final 2-1

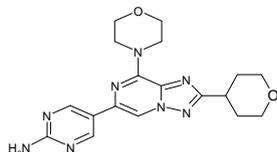


- 30 A una mezcla del compuesto intermedio I-9 (17 mg, 0,057 mmol, 1 eq.), éster de pinacol del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (16 mg, 0,074 mmol, 1,3 eq.), PdCl₂(dppf) (5 mg, 0,006 mmol, 0,1 eq.) en DME (1 ml), se añadió una

ES 2 627 703 T3

5 disolución saturada de carbonato de potasio (0,1 ml). La mezcla se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. Después de la filtración a través de Dicalite, la fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por CCTLC en un Chromatotron, eluyente: DCM / MeOH, 92/8. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. Rendimiento; 17 mg, 40% del compuesto 2-1.

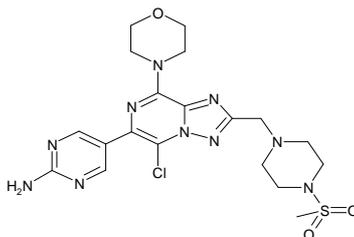
Preparación del producto final 2-14



10 A una mezcla de reacción del compuesto intermedio I-10 (100 mg), 2-aminopirimidina-boronate (72 mg), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (22 mg) en DME (2 ml), se añadió una disolución saturada de carbonato de potasio (1 ml). La mezcla se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. La mezcla se filtró a través de Celite, el filtrado se extrajo con agua. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El residuo precipitó con MeOH y se lavó con Et_2O para obtener el compuesto final impuro, que se purifica por cromatografía en el Sep-Pack en DCM / MeOH de 100 a 98:2 para obtener 5 mg de un sólido blanco después de liofilización como producto final 2-14.

Ejemplo B2

15 Preparación del producto final 2-4



20 El compuesto final 2-3 (0,434 mmol, 1 eq) se suspendió en DCM (4,3 ml) y se añadió NCS (58 mg, 0,434 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 20 h. La suspensión se concentró y el residuo se purificó por biotage (eluyente ciclohexano/ EtOAc: 100/0 a 60:40) para obtener el producto final 2-17 como un sólido blanco, 120 mg, 55%.

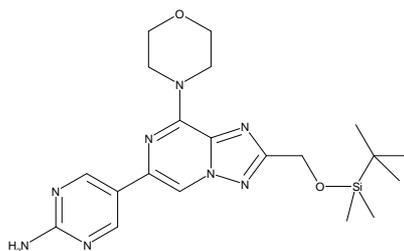
Ejemplo B3

Preparación del producto final 2-11

25 Una disolución del compuesto intermedio I-19 (25 mg, 0,056 mmol, 1 eq.) en fluoruro de tetrabutilamonio (0,847 ml, 0,847 mmol, 15 eq.) se agitó a t.a. durante 1 h. El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se trató con metanol, el sólido se filtró y se purificó por HPLC, dando: 3 mg, R: 16% como el compuesto final 2-11.

Preparación del compuesto intermedio I-19

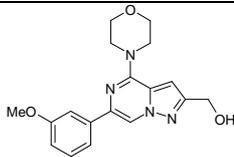
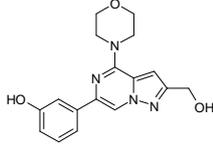
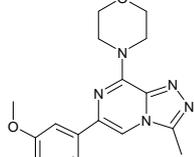
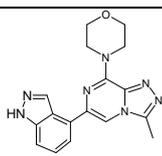
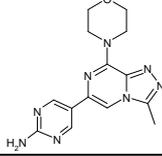
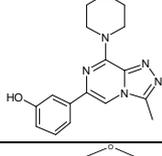
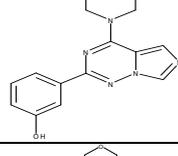
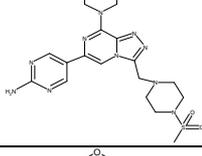
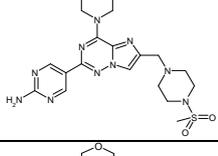
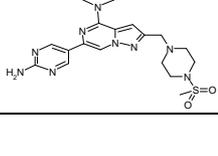
30 El siguiente compuesto intermedio se preparó siguiendo procedimientos descritos en este documento (por ejemplo, a partir del compuesto intermedio I-4 y el 2-aminopurimida-5-boronato (o el correspondiente éster de pinacol del ácido borónico)).

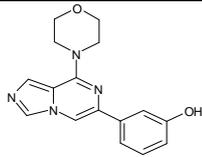
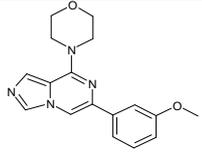


Cualquier otro compuesto de la Tabla 2 se preparó siguiendo procedimientos descritos en este documento.

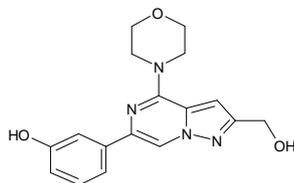
ES 2 627 703 T3

Tabla 4 - Ejemplos adicionales y datos analíticos y de actividad de PI3K α (CI₅₀)

Comp. n°	Compuesto	Rt	[M+1] ⁺	Método	RMN	PI3K α (μ M)
3-1		4,513	341,2	2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 8,75 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,35 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,34 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,65 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,13 – 3,63 (m, 8H), 3,83 (s, 3H)	
3-2		3,822	327,2	2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 9,46 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,22 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,78 – 6,71 (m, 1H), 5,33 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,64 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,80 (m, 8H)	0,174
3-3		4,765	326,2	2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 8,30 (s, 1H), 7,673 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,38 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 7,8, 2,3 Hz, 1H), 4,30 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 3,69 (m, 4H), 2,72 (s, 3H)	
3-4		3,851	335,4	2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 13,22 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,51 – 7,37 (m, 1H), 4,34 (m, 4H), 3,98 – 3,63 (m, 4H), 2,76 (s, 3H)	
3-5		2,849	313,5	2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ = 8,82 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,23 (m, 4H), 3,84 – 3,55 (m, 4H), 2,62 (s, 3H)	0,165
3-6		3,876	312,5	2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ = 9,56 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,73 – 7,43 (m, 2H), 7,31 (t, <i>J</i> =8,1, 1H), 7,02 – 6,72 (m, 1H), 4,37 (m, 4H), 3,99 – 3,69 (m, 4H), 2,78 (s, 3H)	0,952
3-7		4,522	298,1	2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ = 9,56 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,28 (t, <i>J</i> =8,1, 1H), 6,92 – 6,85 (m, 1H), 4,07 (m, 4H), 3,84 – 3,76 (m, 4H), 3,16 (s, 2H)	
3-8		3,104	475,7	2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ = 8,87 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 4,31(m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,89 – 3,67 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,61 (s, 4H)	
3-9					RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ = 8,97 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 4,78 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,94 – 3,72 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,55 (m, 4H)	0,003
3-10		2,990	474,5	2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 8,86 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,77 (s, 8H), 3,72 (s, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,53 (m, 4H)	0,002

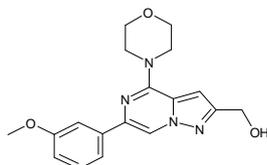
3-11		3,201	297,1	2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) d 9,45 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,40 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 5,1 Hz, 4H), 3,79 (d, J = 4,9 Hz, 4H). RMN ¹³ C (75 MHz, DMSO) d 157,54, 150,27, 138,19, 135,24, 131,37, 129,42, 124,03, 117,66, 115,88, 114,97, 112,48, 104,50, 65,74, 46,29	0,317
3-12		4,217	311,2	2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) d 8,46 (d, J = 0,6, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,54 (m, J = 8,5, 1,8, 2H), 7,36 (t, J = 7,9, 1H), 6,93 (ddd, J = 8,2, 2,5, 0,9, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (m, 4H)	2

Preparación del producto final 3-2



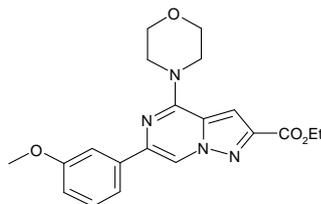
- 5 Se añadió complejo de fluoruro de boro-sulfuro de dimetilo (0,216 ml, 2,057 mmol) a una disolución agitada de producto final 3-1 (70 mg, 0,206 mmol) en DCM (1,2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a t.a. durante 24 h. Se añadió NaHCO₃ sat. y la mezcla se extrajo con DCM/MeOH 90:1. La fase orgánica se separó, secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por biotage (eluyente: DCM/MeOH 100/0 a 60/40) para obtener el producto final 3-2 como un sólido blanco (45 mg, rendimiento 67%).

Preparación del producto final 3-1



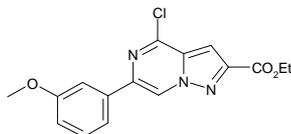
- 10 A una suspensión agitada de LiAlH₄ (52 mg, 1,360 mmol) en THF seco (1 ml) se añadió lentamente una disolución del compuesto intermedio II-24 (5,63 mmol) en THF (1,6 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl sat./NH₄OH sat. y se añadió DCM. La fase orgánica se lavó con NaCl sat. y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por biotage (eluyente: ciclohexano/EtOAc 100/0 a 0/100) para obtener 140 mg de un sólido blanco como producto final 3-1.

Preparación del compuesto intermedio II-24



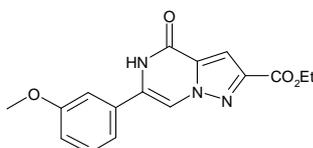
- 20 El compuesto Intermedio II-9 (0,7 g, 2,110 mmol, 1 eq) se disolvió en DCM (7 ml) y se añadió cuidadosamente morfolina (0,185 ml, 2,110 mmol), después de lo cual se observó la aparición de un sólido. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 36 h. A continuación se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por biotage (eluyente: ciclohexano/EtOAc: 100/0 a 60/40) para obtener 680 mg (rendimiento 84%) del intermedio II-24 como un sólido blanco.

Preparación del compuesto intermedio II-9



- 5 Una disolución del compuesto intermedio II-8 (0,100 g, 0,319 mmol) en oxiclورو de fósforo (2 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y la mezcla se neutralizó con carbonato de potasio. El precipitado (sólido blanco) se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para obtener el compuesto esperado como compuesto intermediario II-9 que se utilizó en la etapa siguiente de reacción sin más purificación.

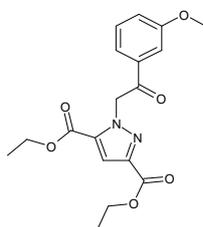
Preparación del compuesto intermedio II-8.



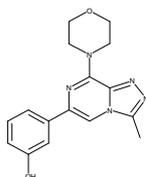
- 10 La reacción se realizó en dos lotes para obtener el compuesto intermedio II-8 (aproximadamente 0,8 g cada uno).

- 15 A una disolución del compuesto intermedio II-7 (0,840 g, 2,914 mmol) en ácido acético (37 ml), se añadió acetato de amonio (1,695 g, 29,136 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 días, se vertió sobre agua con hielo y la mezcla se neutralizó con carbonato de sodio. El precipitado (sólido blanco) se filtró, se lavó con agua fría y se secó. El sólido se disolvió en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener un sólido blanco que se purificó por biotage (eluyente: ciclohexano/EtOAc 100/0 a 80/20 y luego DCM/MeOH 100/0 a 50/50) para obtener un sólido blanco, 840 mg, del compuesto intermedio II-8 (rendimiento 61%).

Preparación del compuesto intermedio II-7

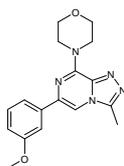


- 20 A una disolución de 3,5-pirazoldicarboxilato de dietilo (1 g, 4,712 mmol) en acetona (20 ml) se añadió 2-bromo-3'-metoxiacetofenona (1,079 g, 4,712 mmol) y carbonato de potasio (0,716 mg, 5,184 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 12 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo, un aceite amarillo, (1,605 g, 95% de rendimiento) se utilizó en la etapa siguiente de reacción sin más purificación como compuesto intermedio II-7.
- 25 Preparación del producto final 3-6



- 30 A una disolución agitada de producto 3-3 (40 mg, 0,123 mmol, 1 eq.) en DCM (2 ml) a t.a. se añadió el $\text{BF}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (0,129 ml, 1,229 mmol, 10 eq.). La mezcla se agitó a t.a. durante 24 h. A continuación se añadió NaHCO_3 (sat.) y la mezcla se extrajo (con DCM/MeOH: 90/10). La fase orgánica se separó, secó (Na_2SO_4) y se evaporó a sequedad. El residuo precipitó en MeOH/Et₂O, se filtró y secó para producir 0,036 g de producto final 3-6 (94%).

Preparación del producto final 3-3

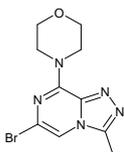


5 A una mezcla del compuesto intermedio II-4 (0,035 g, 0,117 mmol, 1 eq.), ácido 3-metoxifenilborónico (21 mg, 0,141 mmol, 1,2 eq.), PdCl₂(dppf) (10 mg, 0,012 mmol, 0,1 eq.), en DME (2 ml), se añadió una disolución saturada de carbonato de potasio (0,2 ml). La mezcla se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se añadió agua. La fase orgánica se separó, secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por CCTLC en un Chromatotron (eluyente: DCM/MeOH, 96/4), las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Para dar el producto final 3-3: 0,020 g, R: 52%.

10 El compuesto final 3-4 se preparó siguiendo una ruta sintética similar a la del producto final 3-8, utilizando hidrocloreuro del ácido indazol-4-borónico como agente de acoplamiento (CAS: 1023595-17-6) y el compuesto intermedio II-4. Rendimiento: 47%.

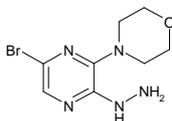
El compuesto final 3-5 se preparó siguiendo la ruta de síntesis similar al compuesto final 3-8, utilizando el éster de pinacol del ácido 2-aminopiridina-5-borónico, como agente de acoplamiento (CAS: 402960-38-7) y el compuesto intermedio II-4. Rendimiento: 7%.

Preparación del compuesto intermedio II-4



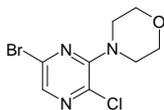
15 Una mezcla del compuesto intermedio II-3 (1,375 mmol, 1 eq.) en ortoacetato de trietilo (4 ml) se calentó a 140 °C durante 2 h. El sólido se filtró y se secó, dando el compuesto intermedio II-4: 0,035 g, 8%.

Preparación del compuesto intermedio II-3



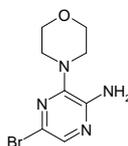
20 El compuesto intermedio II-2 (0,383 g, 1,375 mmol, 1 eq.) y el hidrato de hidrazina (0,535 ml, 5,5 mmol, 4 eq.) se disolvieron en DMSO (4 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se añadieron EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con CH₃CN y agua y se liofilizó. El residuo se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional como compuesto intermedio II-3.

25 Preparación del compuesto intermedio II-2



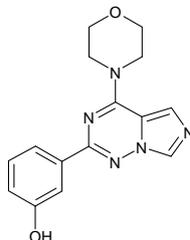
30 A una disolución bien agitada del compuesto intermedio II-1 (0,5 g, 1,930 mmol, 1 eq.) en DCM (5 ml) enfriada a 0°C, se añadió cloruro de titanio(IV) (1 M en DCM) (1,93 ml, 1,93 mmol, 1 eq.). A continuación se añadió gota a gota nitrito de terc-butilo (0,459 ml, 3,859 mmol, 2 eq.). Se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó que continuara a t.a. Se añadió más TiCl₄ (1 M en DCM) (2,31 ml, 2,31 mmol, 1,2 eq.) y la mezcla se agitó durante 1 h. El sólido se filtró y se secó y se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional como compuesto intermedio II-2.

Preparación del compuesto intermedio II-1



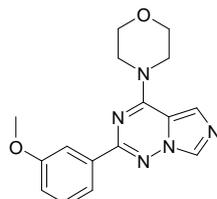
5 Una disolución de 2-amino-3,5-dibromo-4-ilpirazina (CAS: 117719-17-2) (40 g, 158 mmol, 1,0 eq) en morfolina (41,5 ml, 474 mmol de 3,0 eq) se calentó a 120 °C en un reactor Parr durante 24 h. Se observa un sólido marrón. El sólido se suspendió en DCM y se lavó con Na₂CO₃ ac. Sat. (dos veces). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y disolvente se eliminó a vacío para dar un sólido marrón, que se trituró en Et₂O para dar el producto deseado (30,54 g, 74%) como un sólido marrón pálido como compuesto intermedio II-1.

Preparación del compuesto final 3-7



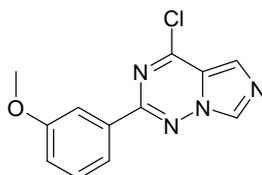
10 Se añadió BF₃-Me₂S a una mezcla a 0 °C del compuesto intermedio II-25 en DCM. La reacción se agitó a t.a. durante 48 h. Se añadió MeOH a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h, después se eliminaron los disolventes a presión reducida, se añadió MeOH adicional (15 ml) y después se evaporó. El residuo se trató con agua y NH₄OH al 32% hasta pH básico. La mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó en gel de sílice (biotage, DCM/MeOH de 5 a 10% de MeOH) para dar el compuesto final 3-7, 17 mg. Rendimiento 66%.

Preparación del compuesto intermedio II-25



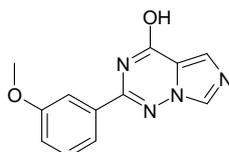
15 Se añadió morfolina a una mezcla del compuesto intermedio II-26 y TEA en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4,5 h. Los disolventes se evaporaron a sequedad. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se utilizó en la reacción siguiente sin purificación adicional. Rendimiento del 100%.

20 Preparación del compuesto intermedio II-26



25 Una mezcla del compuesto intermedio II-27 y N,N-dimetilanilina en oxiclورو de fósforo se agitó en un tubo sellado a 90 °C durante 4 h. El POCl₃ se evaporó y se añadió hielo al residuo. La mezcla se extrajo con CHCl₃ (x3). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó en gel de sílice (biotage, c-Hex/EtOAc al 20% después 30% después 50% de EtOAc) para dar el compuesto intermedio II-26, 23 mg, rendimiento 21%.

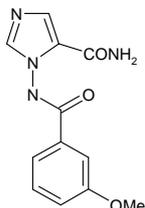
Preparación del compuesto intermedio II-27



30 Una mezcla del compuesto intermedio II-28 y t-BuOK en t-BuOH se calentó a 160 °C en un recipiente cerrado durante 24 h y después se agitó a t.a. durante 2-3 días. La mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante otras 24 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se neutralizó con HCl 1 N, se diluyó con EtOAc y se añadió una pequeña cantidad de agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo blanco era solo parcialmente soluble en MeOH, DCM. El residuo era una mezcla 1:1 del compuesto intermedio II-27 y material de partida (intermedio II-28) y se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación del compuesto intermedio II-28

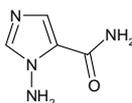


5

Se añadió cloruro de 3-metoxibenzoilo a una mezcla del compuesto intermedio II-29 en piridina. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h y a t.a. toda la noche. Los disolventes se evaporaron a sequedad. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con NaHCO₃ ac. sat. Se formó una emulsión. Se recogió con la capa acuosa. La capa orgánica se secó y se evaporó para dar solo 115 mg. Al reposar, la emulsión empezó a dar un sólido. La filtración, lavado con H₂O y trituración con Et₂O dieron 292 mg de un sólido blanco como compuesto intermedio II-44. El residuo obtenido de esta fase orgánica se trató con agua, el sólido se filtró, se lavó con agua y luego se trituró con Et₂O para dar 40 mg más del compuesto intermedio II-28. Rendimiento 56%

10

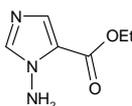
Preparación del compuesto intermedio II-29



Una mezcla del compuesto intermedio II-30 y NH₄Cl en una disolución de NH₃/MeOH 7 N se calentó a 90 °C (baño de arena) en un recipiente cerrado durante 72 h. La reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. Se añadió NH₃/MeOH 7 N (20 ml) de nueva aportación y la reacción se calentó a 120 °C durante 5 h. Los disolventes se evaporaron a sequedad. El residuo se repartió entre EtOAc/agua. La capa orgánica se lavó una vez con agua, se secó y se evaporó para dar sólo 11 mg de residuo. La fase acuosa se evaporó a sequedad para dar 400 mg de un sólido blanco, como una mezcla del producto deseado, el compuesto intermedio II-29, y las sales de NH₄Cl (rendimiento >100%) que se utiliza sin purificación adicional en la siguiente reacción.

20

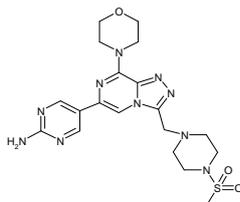
Preparación del compuesto intermedio II-30



Se añadió LiHMDS a una disolución a -10 °C de imidazol-4-carboxilato de etilo en DMF. Después de 15 min, se añadió *o*-difenilfosfinilhidroxilamina (CAS: 72804-96-7) y la mezcla se agitó a t.a. durante 6 h. La reacción se inactivó con agua (reacción exotérmica) hasta que se observa una disolución transparente. Los disolventes se separaron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó a través de gel de sílice (biotage, DCM/MeOH de 0 a 10% de MeOH) para obtener 356 mg de producto deseado, el compuesto intermedio II-30. Rendimiento 65%.

25

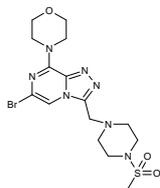
30 Preparación del compuesto final 3-8



A una mezcla del compuesto intermedio II-5 (0,1 g, 0,217 mmol, 1 eq.), éster de pinacol del ácido 2-aminopiridina-5-borónico (48 mg, 0,217 mmol, 1eq.), PdCl₂(dppf) (18 mg, 0,022 mmol, 0,1 eq.), en DME (2 ml), se añadió una disolución saturada de carbonato de potasio (0,2 ml). La mezcla se calentó a 130 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se añadió agua. La fase orgánica se separó, secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por CCTLC en un Chromatotron y a continuación por HPLC para dar 3 mg del compuesto final 3-8. R: 3%.

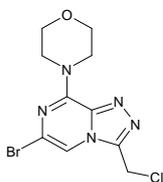
35

Preparación del compuesto intermedio II-5



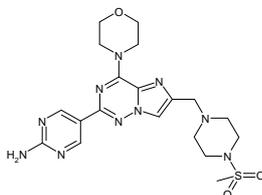
- 5 Una mezcla del producto bruto de reacción II-6 (1,262 mmol, 1 eq.), metilsulfonilpiperazina (0,207 g, 1,262 mmol, 1 eq.) y K_2CO_3 (0,262 g, 1,893 mmol, 1,5 eq.) en AcCN (8 ml) se calentó a 120 °C en un tubo sellado durante 3 h. A continuación se añadieron agua y AcOEt, la fase orgánica se separó, secó (Na_2SO_4), filtró y se evaporó. El residuo se purificó por CCTLC en un Chromatotron: DCM/MeOH, 96/4. Las fracciones deseadas se recogieron, dando: 100 mg.

Preparación del compuesto intermedio II-6

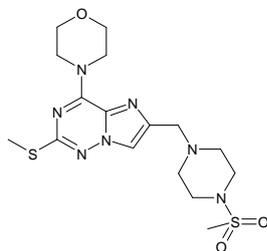


- 10 Una mezcla del compuesto intermedio II-3 (0,346 g, 1,262 mmol, 1 eq.) en 2-cloro-1,1,1-trietoxietano (2 ml) se calentó a 140 °C durante 1 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Preparación del producto final 3-9

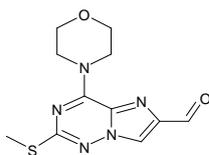


- 15 A una disolución del compuesto intermedio II-10 (0,140 g, 0,327 mmol, 1,0 eq) en DME (5,0 ml) se añadieron éster de pinacol del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (0,145 g, 0,655 mmol, 2,0 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,271 g, 0,327 mmol, 1,0 eq) y Cs_2CO_3 (0,213 g, 0,655 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 18 h. La mezcla bruta se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dar un aceite oscuro que se purificó por cromatografía en columna y luego por HPLC preparativa para dar el producto deseado (0,010 g, 7%) como un sólido blanco.
- 20 Preparación del compuesto intermedio II-10



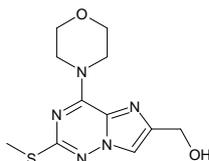
- 25 Una mezcla del compuesto intermedio II-11 (0,091 g, 0,326 mmol, 1,0 eq), 1-(metilsulfonyl) piperazina (0,070 g, 0,424 mmol, 1.3 eq) y ortoformiato de trimetilo (0,356 ml, 0,326 mmol, 10,0 eq) en DCE (10 ml) se agitó a t.a. durante 4 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,090 g, 0,424 mmol, 1,3 eq) a la mezcla de reacción y se agitó a t.a. durante 18 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se volvió a disolver en DCM (50 ml). Después, la mezcla se extrajo con salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para dar el producto deseado (0,140 g, 99%) como un sólido blanco.

Preparación del compuesto intermedio II-11



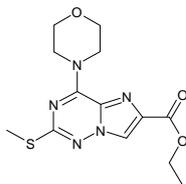
5 A una disolución del compuesto intermedio II-12 (0,160 g, 0,57 mmol, 1,0 eq) en cloroformo (20 ml) se añadió dióxido de manganeso (0,841 g, 9,6 mmol, el 17,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La disolución se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para dar el producto deseado (0,091 g, 57%) como un sólido blanco.

Preparación del compuesto intermedio II-12



10 A una disolución del compuesto intermedio II-13 (0,320 g, 0,990 mmol, 1,0 eq) en THF (20 ml) a 0 °C, se añadió una disolución de hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (2,47 ml, 2,47 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Después, se añadió agua (0,3 ml) y la mezcla bruta se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió NaOH 2 M (0,6 ml) y la mezcla se agitó de nuevo a 0 °C durante 10 min. Por último, se añadió agua de nuevo (0,3 ml) y se agitó durante 10 min más. La mezcla bruta se filtró para separar las impurezas. El disolvente se eliminó a vacío para dar un sólido amarillo que se trituró con MeOH para dar el producto deseado (0,157 g, 56%) como un sólido blanco.

Preparación del compuesto intermedio II-13

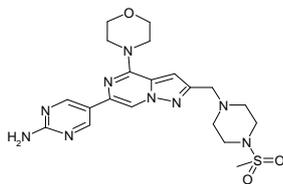


15 A una disolución de 3,5-bis(metiltilio)-1,2,4-triazin-6-amina, CAS :84582-90-1 (0,3 g, 1,59 mmol, 1,0 eq) en tolueno seco (30 ml) se añadió bromopiruvato de etilo (1,0 ml, 7,96 mmol, 5,0 eq) y ácido p-toluenosulfónico (0,048 g, 0,255 mmol, 0,16 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. A continuación, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en DCM (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2x50 ml), secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para dar un aceite oscuro. El residuo resultante se disolvió en MeCN (20 ml) y se añadió morfolina (1,39 ml, 15,9 mmol, 10,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C hasta la finalización de la reacción. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en DCM (150 ml). El disolvente orgánico se lavó con agua (2x50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar un aceite oscuro que se trituró con EtOH para dar el producto deseado (0,325 g, 63%) como un sólido marrón pálido. El residuo resultante se utilizó en la etapa siguiente de reacción sin purificación adicional.

20

25

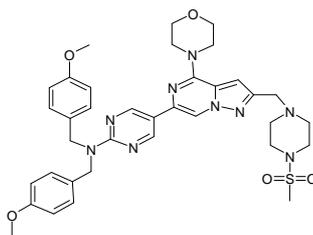
Preparación del producto final 3-10



30 Una disolución del compuesto intermedio II-14 (98 mg, 0,14 mmol) en 1,2-DCE (4 ml) se enfrió a 0 °C. Después, se añadieron ácido trifluoroacético (1,75 ml) y H₂SO₄ al 98%, (dos gotas) y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron a vacío para dar un residuo marrón que se disolvió en agua (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una disolución acuosa de NH₄OH hasta pH~8 y el sólido blanco resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar un sólido blanco que se combinó con un segundo lote para la purificación mediante cromatografía en columna (mezclas de DCM/MeOH 100:1 y 100:5) para dar 5-[2-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il]-pirimidina-2-ilamina como un sólido blanco (41 mg, rendimiento combinado del 52%).

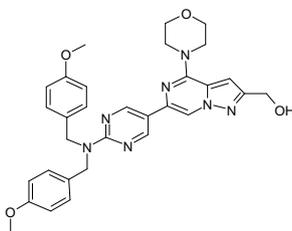
35

Preparación del compuesto intermedio II-14



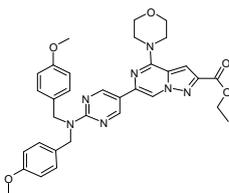
Una disolución del compuesto intermedio II-15 (200 mg, 0,35 mmol) y MnO_2 (500 mg, 5,75 mmol) en 1,2-DCE (10 ml) se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente observando la formación del aldehído y algo de sustancia de partida sobrante. La mezcla se filtró, el filtrado se lavó con DCM y EtOAc y los disolventes se eliminaron a vacío para dar un aceite de color verde (268 mg). Este aceite se disolvió en 1,2-DCE (10 ml) y se añadieron 1-metanosulfonil-piperazina (115 mg, 0,7 mmol), AcOH (2 gotas) y Na_2SO_4 (1 g) se y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (111 mg, 0,52 mmol), la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron a vacío para dar un residuo blanco que se purificó mediante cromatografía en columna (mezclas EtOAc/MeOH) para dar el compuesto deseado como un aceite incoloro (118 mg, rendimiento 47%).

Preparación del compuesto intermedio II-15



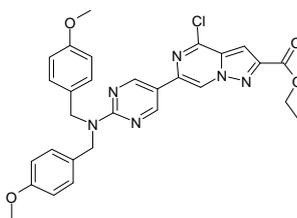
Una disolución del compuesto intermedio II-16 (300 mg, 0,49 mmol) en THF seco (30 ml) se enfrió a $0^\circ C$. Después, se añadió gota a gota una disolución de $LiAlH_4$ (disolución 1 M en THF, 1,0 ml, 1,0 mmol) y la disolución se agitó durante 4 h a $0^\circ C$. La mezcla se inactivó secuencialmente con agua (0,30 ml), NaOH 2 N (0,30 ml) y agua (0,6 ml) y se agitó durante 10 min. El sólido resultante se filtró y se lavó con EtOAc y metanol. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc como eluyente) para dar el producto deseado (208 mg, rendimiento 75%) como un aceite amarillo.

Preparación del compuesto intermedio II-16



Una mezcla del compuesto intermedio II-17 (1,89 g teóricos, 1,19 mmol), morfolina (2,01 ml, 23,8 mmol) y trietilamina (3,36 ml, 23,8 mmol) en dioxano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (usando mezclas hexano/EtOAc como eluyentes) para dar el éster etílico del ácido 6-(2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-4-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxílico, como un sólido blanco (444 mg).

Preparación del compuesto intermedio II-17

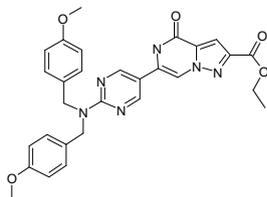


Una mezcla del compuesto intermedio II-18 (650 mg, 1,19 mmol) y N,N-dimetilanilina (0,5 ml) en $POCl_3$ (6 ml) se agitó durante 3 h a $80^\circ C$ y después durante 18 h más a $80^\circ C$. Al enfriar a temperatura ambiente, se añadieron más

ES 2 627 703 T3

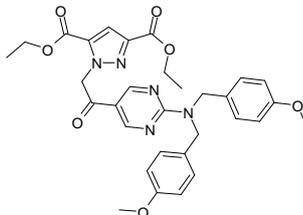
- 5 N,N-dimetilanilina (0,5 ml) y POCl_3 (6 ml) y la mezcla se calentó durante 24 h a 90 °C. Se eliminó el POCl_3 a vacío, el residuo se recogió en DCM (200 ml) y la mezcla se vertió sobre el hielo. Después de agitar durante 15 min, se añadió en porciones NaHCO_3 hasta pH~8 y la fase orgánica se separó, se lavó con agua (25 ml), se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a vacío para dar un aceite de color azul (1,89 g), que se utilizó en la etapa siguiente de reacción sin purificación adicional.

Preparación del compuesto intermedio II-18



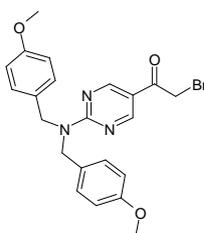
- 10 Una mezcla del compuesto intermedio II-19 (220 mg, 0,37 mmol) y NH_4OAc (0,383 g, 4,96 mmol) en EtOH (5 ml) se calentó durante 1 h a 150 °C bajo irradiación de microondas. Una vez enfriada a 0°C, la mezcla de reacción se combinó con un segundo lote y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua/EtOH (1:1) y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanco (704 mg, 94%, rendimiento conjunto).

Preparación del compuesto intermedio II-19



- 15 Una mezcla de 3,5-pirazoldicarboxilato de dietilo (539 mg, 2,54 mmol), compuesto intermedio II-20 (1,21 g, 2,65 mmol) y K_2CO_3 (440 mg, 3,18 mmol) en acetona (20 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (4 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO_4) y el disolvente se eliminó a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc, 7:3 como eluyente) para dar un aceite que se trituró con éter para dar el producto deseado como un sólido blanco (898 mg, rendimiento 66%).

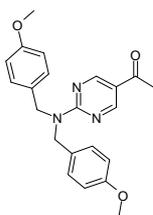
- 20 Preparación del compuesto intermedio II-20



- 25 Una mezcla del compuesto intermedio II-21 (879 mg, 2,33 mmol) y TEA (0,96 ml, 7 mmol) en THF seco (50 ml) se enfrió a 0 °C. Después se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1,27 ml, 7 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C. A continuación se añadió NBS (626 mg, 3,45 mmol) en porciones y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C.

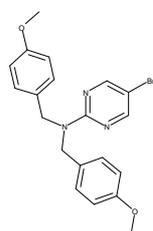
La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secaron (MgSO_4) y el disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto deseado como un aceite marrón (1,21 g). El producto se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

- 30 Preparación del compuesto intermedio II-21



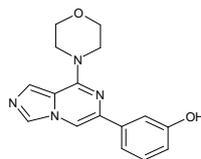
- 5 Una mezcla del compuesto intermedio II-22 (1,81 g, 4,37 mmol), tributil(1-etoxivinil)estaño (1,42 ml, 4,24 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,15 g, 0,21 mmol) en DMF seca (15 ml) se calentó a 100 °C durante 4 h y se continúa calentado a 100 °C durante 18 h. Al enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con éter (300 ml), la mezcla se trató con una disolución acuosa de KF al 15% (100 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h, la capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ sat (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y los disolventes se eliminaron a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (ciclohexano/EtOAc 10:1 como eluyente) para dar 1-(2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidina-5-il)-etanona (997 mg).

Preparación del compuesto intermedio II-22



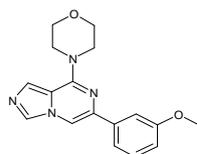
- 10 Una mezcla de 2-cloro-5-bromopiridina (1,0 g, 5,16 mmol), hidrocloreto de N-(4-metoxibencil)(4-metoxifenil)metanamina (CAS 854391-95-0) (1,59 g, 5,418 mmol) y DIPEA (2,68 ml, 15,48 mmol) en dioxano seco (10 ml) se calentó durante 1 h a 160 °C bajo irradiación de microondas. Al enfriar, la mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y la fase orgánica se lavó con disolución de NaHCO₃ acuosa saturada (50 ml) y con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (mezclas hexano/EtOAc -20:1 a 10:1- como eluyente) para dar el producto deseado como un sólido blanco (1,81 g, rendimiento 85%).
- 15

Preparación del producto final 3-11



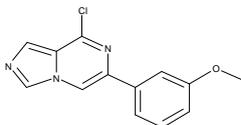
- 20 Una mezcla del producto final 3-12 (50 mg, 0,16 mmol) en DCM seco (2 ml) se enfrió a 0 °C y después se añadió BF₃-SMe₂ (0,5 ml, 3,1 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfría a 0 °C y se añadió MeOH (2 ml) gota a gota y la mezcla se agitó 1 h a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron a vacío, el residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron a vacío para dar un aceite de color marrón que se suspendió en agua (2 ml)
- 25 y en disolución acuosa al 28% de NH₄OH (en una cantidad de modo que el pH se elevara a pH~8). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó (21 mg) para dar el compuesto final 3-11.

Preparación del producto final 3-12



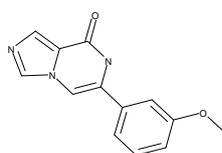
- 30 Una mezcla del compuesto intermedio II-31 (150 mg, 0,58 mmol), morfolina (0,1 ml, 1,16 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 2,12 mmol) en dioxano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (con mezclas de DCM/MeOH como eluyente) para dar el producto final 3-12, 6-(3-metoxi-fenil)-8-morfolina-4-il-imidazo[1,5-a]pirazina (10843040) como un sólido amarillo (159 mg, rendimiento de 89%).

Preparación del compuesto intermedio II-31



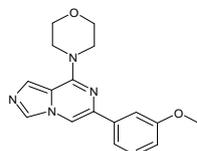
5 Una mezcla del compuesto intermedio II-32 (387 mg, 1,60 mmol) y N,N-dimetilanilina (0,6 ml) en POCl₃ (2,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 h. Al enfriar, el POCl₃ se eliminó a vacío y el residuo se recogió en DCM (100 ml) y se vertió sobre el hielo. Después de agitar durante 15 min, se añadió K₂CO₃ en porciones hasta pH~8, la fase orgánica se separó, se lavó con agua (25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente a vacío para dar un residuo marrón que se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH 100:1 como eluyente) para dar el compuesto intermedio II-31, como un sólido amarillo (156 mg).

Preparación del compuesto intermedio II-32



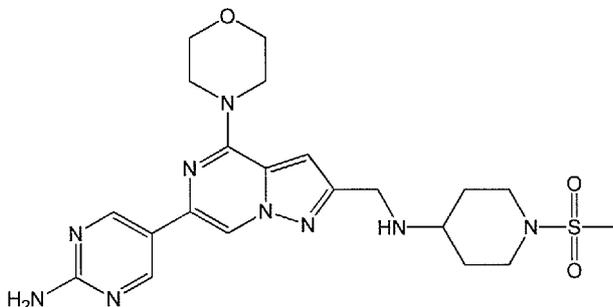
10 Una mezcla del compuesto intermedio II-33 (787 mg, 3,07 mmol) e imidazol (5,22 g, 76,75 mmol) se calentó a 170 °C durante 18 h. Al enfriarse, se añadió agua (25 ml) y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar un sólido marrón que se recristalizó en MeOH para dar 6-(3-metoxi-fenil)-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona, compuesto intermedio II-32, como un sólido marrón (392 mg) que se utilizó en la etapa siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación del compuesto intermedio II-33



20 Una mezcla de 1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (CAS: 129993-47-1) (560 mg, 4,47 mmol, 1 eq) y 2-bromo-3'-metoxiacetofenona (1,124 g, 4,91 mmol, 1,1 eq) en MeCN (10 ml) y DMF (3 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. Una vez enfriada a 0 °C, el sólido resultante se filtró, se lavó con MeCN y se secó para dar el bromuro de 6-(3-metoxi-fenil)-2-metil-8-oxo-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-2-ilo, compuesto intermedio II-33, (796 mg, rendimiento 53%) como un sólido blanco.

Preparación del compuesto 3-13



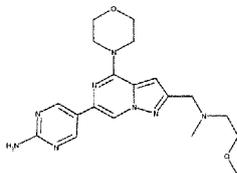
25 Siguiendo un procedimiento similar descrito para la síntesis del producto final 3-10, se obtuvo la 5-{2-[(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilamino)-metil]-4-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il}-pirimidin-2-ilamina como un sólido amarillento (31,2 mg, 64% de rendimiento en la última etapa).

30 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 8,86 (s, 2H), 8,64 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,78 (s, 8H), 3,45 (m, 2H), 2,83 (s, 1 H), 2,82 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,36 (m, 2H),

LC/MS (Método 1): Rt 2,23, [M+1]⁺: 488,3

CI50 PI3K α (μ M): 0,058.

Preparación del compuesto 3-14



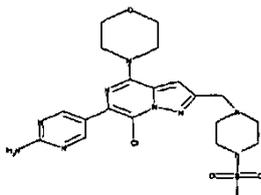
5 Siguiendo un procedimiento similar descrito para la síntesis del producto final 3-10, se obtuvo la 5-(2-((2-metoxietil)-metil-amino)-metil)-4-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il-pirimidin-2-ilamina como un sólido blanco (31,7 mg, 82% de rendimiento en la última etapa).

RMN 1 H (300 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 2H), 8,69 (s, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,86 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,79 (s, 8H), 3,52 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,87 (s, 2H).

LC/MS (Método 3): Rt 0,328, [M+1] $^+$: 399,3

10 CI50 PI3K α (μ M): 0,106

Preparación del compuesto 3-15

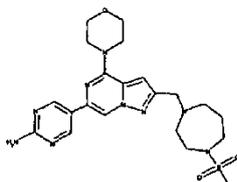


15 Una mezcla del producto final 3-10 (22 mg, 0,046 mmol, 1 eq) y N-clorosuccinimida (6,2 mg, 0,046 mmol) en DCM (2 ml) se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Después, se añadió más NCS (2 mg, 0,015 mmol) y la mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Los disolventes orgánicos se separaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (mezclas de EtOAc/MeOH) para dar la 5-[7-cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina como un sólido blanco, compuesto final 3-15 (3 mg, 23% de rendimiento).

20 RMN 1 H (300 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,12 (s ancho, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,55 (s ancho, 4H).

LC/MS (Método 1): Rt 2,454, [M+1] $^+$: 507,9

Preparación del compuesto 3-16



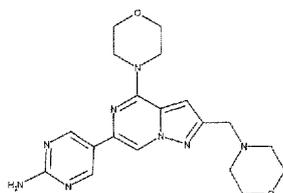
25 Siguiendo un procedimiento similar descrito para la síntesis del producto final 3-10, se obtuvo la 5-[2-(4-metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-pirazolo [1,5-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina como un sólido amarillento (13,6 mg, 33% de rendimiento en la última etapa).

Análisis de RMN 1 H (300 MHz, DMSO) δ 8,86 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,77 (s, 8H), 3,3 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,72 (m, 4H), 1,79 (m, 2H).

LC/MS (Método 1): Rt 2,267, [M+1] $^+$: 488,3

30 CI50 PI3K α (μ M): 0,013

Preparación del compuesto 3-17



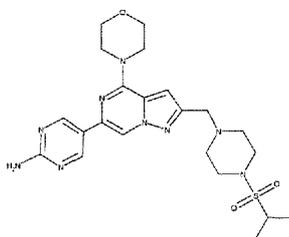
Seguendo un procedimiento similar descrito para la síntesis del producto final 3-10, se obtuvo la 5-(4-morfolin-4-il-2-morfolin-4-ilmetil-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-ilamina como un sólido blanco (27,9 mg, 70% de rendimiento en la última etapa).

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,86 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,77 (s, 8H), 3,64 (s, 2H), 3,58 (t, J = 4,2 Hz, 4H), 2,43 (t, J = 4,2 z, 4H).

LC/MS (Método 1): Rt 2,062, [M+1]⁺: 397,2

CI50 PI3Kα (μM): 0,080

Preparación del compuesto 3-18



10

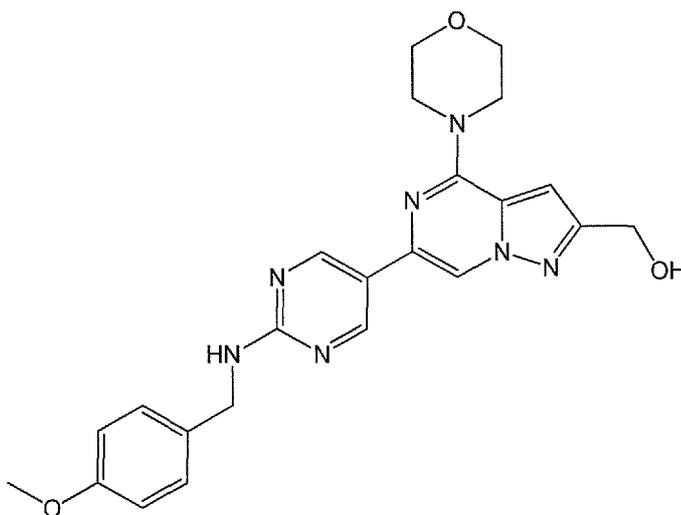
Seguendo un procedimiento similar descrito para la síntesis del producto final 3-10, se obtuvo la 5-{4-morfolin-4-il-2-[4-(propano-2-sulfonyl)-piperazin-1-ilmetil]-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il}-pirimidin-2-ilamina como un sólido amarillento (29,3 mg, 66% de rendimiento en la última etapa),

- 15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,86 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 3,78 (s, 8H), 3,71 (s, 2H), 3,25 (s, 4H), 1,22 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

LC/MS (Método 1): Rt 2,549, [M+1]⁺: 502,3

CI50 PI3Kα (μM): 0,006

Preparación del compuesto 3-19

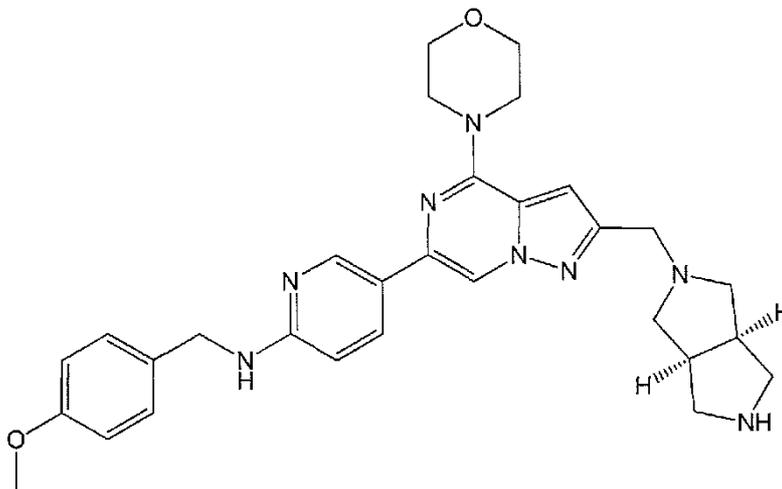


- 20 Seguendo un procedimiento similar descrito para la síntesis del producto final 3-10, se obtuvo el {6-[2-(4-metoxibencilamino)-pirimidin-5-il]-4-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}-metanol como un sólido blanco (18 mg, 46% de rendimiento en la última etapa).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,91 (s, 2H), 8,64 (s, 1 H), 7,89 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,32 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 8H), 3,71 (s, 3H).

LC/MS (Método 1): Rt 4,549, $[\text{M}+1]^+$: 448,3

5 Preparación del compuesto 3-20

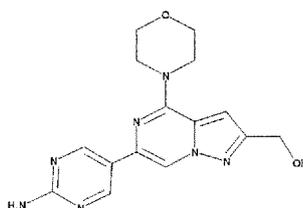


Siguiendo un procedimiento similar descrito para la síntesis del producto final 3-10, se obtuvo la (5-{2-[(3aS,6aR)-1-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)metil]-4-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il}-piridin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-amina como un sólido marrón (13,9 mg, 29% de rendimiento en la última etapa).

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,90 (s, 2H), 8,64 (s, 1H), 7,90 (q, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 8H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,84 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,26 (t, J = 20,2 Hz, 2H).

LC/MS (Método 1): Rt 2,661, $[\text{M}+1]^+$: 542,1

Preparación del compuesto 3-21



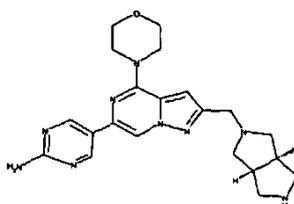
15 Siguiendo un procedimiento similar descrito para la síntesis del producto final 3-10, la desprotección del compuesto 3-19 (14,0 mg, 0,031 mmol) proporcionó, después de purificación de la mezcla de reacción bruta por cromatografía de columna inversa (mezclas de agua/MeCN como eluyente) y después gel de sílice (mezclas de EtOAc/MeOH 7:3), el compuesto deseado 6-(2-amino-pirimidin-5-il)-4-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-metanol (3-21) como un sólido blanco (4,76 mg, 47% de rendimiento).

20

RMN ^1H (DMSO, 300 MHz) δ 8,87 (s, 2H), 8,64 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,78 (s, 8H).

LC/MS (Método 2): Rt 2,907, $[\text{M}+1]^+$: 328,1

Preparación del compuesto 3-21A

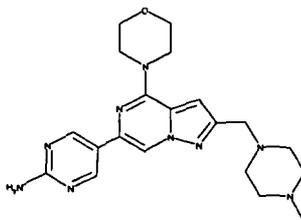


5 Siguiendo un procedimiento similar descrito para la síntesis del producto final 3-10, la desprotección del compuesto 3-20 (11,51 mg, 0,021 mmol) proporcionó la 5-[2-[(3aS,6aR)-1-(hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il)metil]-4-morfolin-4-il]-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina como un sólido amarillento (8,7 mg, 97% de rendimiento) después de purificación de la mezcla de reacción bruta por cromatografía en columna inversa (mezclas de agua/MeCN como eluyente).

RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,48 (s, 2H), 8,06 (s, 2H), 6,72 (s, 1 H), 4,00 (s, 2H), 3,49 (s, 8H), 2,93 (m, 10H).

LC/MS (Método 2): Rt 0,479, [M+1]⁺: 422,2

Preparación del compuesto 3-22

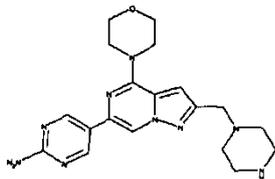


10 Siguiendo un procedimiento similar descrito para la síntesis del producto final 3-10, se obtuvo la 5-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il]-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,71 (s, 2H), 8,51 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 3,62 (s, 8H), 3,48 (s, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,16 (s, 2H), 1,99 (s, 3H).

LC/MS (Método 2): Rt 2,151, [M+1]⁺: 410,2

15 Preparación del compuesto 3-23



Siguiendo un procedimiento similar descrito para la síntesis del producto final 3-10, se obtuvo la 5-(4-morfolin-4-il-2-piperazin-1-ilmetil)-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina como un sólido blanco.

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,86 (s, 2H), 8,66 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,83 (s, 2H), 3,77 (s, 8H), 3,60 (s, 2H), 2,67 (s, 4H), 2,34 (s, 4H).

LC/MS (Método 2): Rt 2,045, [M+1]⁺: 396,2

Ejemplo - Actividad celular

25 Los compuestos de los ejemplos/invencción se ensayaron en el ensayo de señalización celular de PI3K descrito anteriormente (análisis de transferencia Western), que mide la inhibición de la fosforilación de AKT. La actividad celular de compuestos representativos, se representa en la siguiente tabla:

Tabla 5

Compuesto	p-AKT (CI50, WB)
2-3	12 nM
2-4	64 nM
3-10	14 nM
3-9	5 nM

Ejemplo - Terapia de combinación

30 Los valores de CE₅₀ individuales medidos frente a la célula particular de los compuestos de ejemplo y los agentes quimioterapéuticos se comparan con el valor de CE₅₀ de la combinación. La puntuación del índice de combinación (CI) se calcula por el método de Chou y Talay (CalcuSyn software, Biosoft). Un CI menor de 0,8 indica sinergia. Un CI entre 0,8 y 1,2 indica aditividad. Un CI mayor que 1,2 indica antagonismo. Los datos se proporcionan en la siguiente tabla 6.

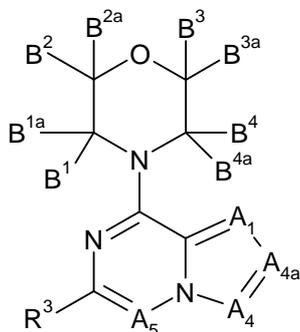
La última columna en la tabla 6 representa el CI, donde (++++) representa un índice de combinación menor que 0,1, (+++) representa un índice de combinación mayor que 0,1 pero menor que 0,3, (++) representa un índice de combinación mayor que 0,3 pero menor que 0,7, (+) representa un índice de combinación mayor que 0,7 pero menor que 1,2, (-) representa un índice de combinación mayor que 1,2.

- 5 Tabla 6. Ensayos de proliferación celular in vitro de la combinación del producto nº 2-4 y diferentes agentes quimioterapéuticos.

Línea celular	Tipos de tumor	Mutación génica	Producto terapéutico (comp. (B))	Agente quimiot. CE ₅₀ µM	Compuesto nº 2-4 (comp. (A)) CE ₅₀ µM	Índice de combinación (CI)	Sinergia
A549	Pulmón	Ras G12S	PD-0325901	1	1	0,27	+++
A549	Pulmón	Ras G12S	Lapatinib	1	1	2,44	-
SKV03	Ovario	PIK3CA, p53	Taxotere	2	1		
HCT 116	Colon	Ras G13D /PI3K H104	PD-0325901				
HCT116	Colon	Ras G13D /PI3K H104	Rapamicina				

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



I

en donde:

5 A_1 representa N o $C(R^1)$;

A_4 representa N o $C(R^{1a})$;

A_{4a} representa N o $C(R^{1b})$;

en donde al menos uno de A_4 y A_{4a} no representa N;

A_5 representa N o $C(R^2)$;

10 en donde cuando A_4 , A_{4a} y A_5 representan respectivamente $C(R^{1a})$, $C(R^{1b})$ y $C(R^2)$, entonces A_1 no representa N;

cada B^1 , B^{1a} , B^2 , B^{2a} , B^3 , B^{3a} , B^4 y B^{4a} representan independientemente hidrógeno o un sustituyente seleccionado de entre halógeno, $-C(=Y)-R^{10a}$, $-C(=Y)-OR^{10a}$, $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, alquilo C_{1-12} , heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre =O y E^1), arilo y/o heteroarilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de E^2); o

15 cualquier par de sustituyentes B^1 , B^{1a} , B^2 , B^{2a} , B^3 , B^{3a} , B^4 y B^{4a} que están unidos al mismo átomo de carbono (es decir, B^1 y B^{1a} , B^2 y B^{2a} , B^3 y B^{3a} y/o B^4 y B^{4a}) pueden formar entre ellos un grupo =O;

o, cualquier par de sustituyentes B^1 , B^{1a} , B^2 , B^{2a} , B^3 , B^{3a} , B^4 y B^{4a} pueden unirse entre sí para formar otro anillo de 3 a 12 miembros, que contiene opcionalmente (además del átomo(s) del anillo de morfolina) uno o más heteroátomos, cuyo anillo opcionalmente contiene uno o más dobles enlaces, y cuyo anillo está el mismo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, =O y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

20 R^1 y R^2 independientemente representan hidrógeno o un sustituyente seleccionado de entre halógeno, $-CN$, $-OR^{10b}$, $-N(R^{10b})R^{11b}$, $-C(O)N(R^{10b})R^{11b}$, alquilo C_{1-12} (p. ej., C_{1-6}) y heterocicloalquilo, cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre E^3 y =O;

25 R^{1b} (cuando está presente) representa:

(i) alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Q^{1a} ;

(ii) heterocicloalquilo (unido a través de un átomo de carbono) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O y Q^{1b} ; o

30 (iii) un fragmento de fórmula IA;

R^{1a} (cuando está presente) representa:

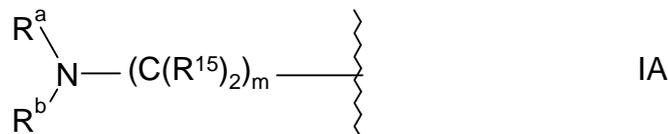
(i) hidrógeno;

(ii) Q^1 ;

(iii) alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N(R^{10a}) y Q^2 ; o

35 (iv) un fragmento de fórmula IA;

el fragmento de fórmula IA representa:



en donde:

m representa 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

- 5 cada R^{15} representa hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de E^4 ; o

los dos grupos R^{15} pueden estar unidos entre sí para formar (junto con el átomo de carbono necesario al que estos grupos R^{15} están necesariamente unidos) un anillo (espiro-cíclico) de 3 a 6 miembros, cuyo anillo opcionalmente contiene uno o más dobles enlaces y opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de E^5 ;

R^a y R^b están unidos entre sí, junto con el átomo de nitrógeno necesario al que están necesariamente unidos, para formar un primer grupo cíclico de 3 a 7 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y cuyo anillo:

15 (a) está condensado con un segundo anillo que es un grupo heterocicloalquilo saturado de 3 a 7 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, azufre y nitrógeno, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 miembros o un anillo heterocíclico o carbocíclico insaturado de 5 a 12 miembros (en donde los heteroátomos se seleccionan preferiblemente de entre azufre y, sobre todo, nitrógeno y oxígeno);

20 (b) comprende un grupo conector $-(C(R^x)_2)_p-$ y/o $-(C(R^x)_2)_r-O-(C(R^x)_2)_s-$ (donde p es 1 o 2; r es 0 o 1; s es 0 o 1; y cada R^x representa de forma independiente hidrógeno o alquilo C_{1-6}), que une entre sí cualquier par de átomos no adyacentes del primer anillo de 3 a 7 miembros (es decir, formando una estructura puente); o

25 (c) comprende un segundo anillo que es o un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 miembros o un grupo heterocicloalquilo saturado de 3 a 7 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre oxígeno y nitrógeno y cuyo segundo anillo está unido con el primer anillo a través de un solo átomo de carbono común a ambos anillos (es decir, formando un espiro-ciclo),

todos dichos grupos cíclicos, definidos por la unión de R^a y R^b , están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre $=O$, $=NOR^{10a}$ y E^6 ;

R^3 representa arilo o heteroarilo (los cuales están ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de E^7);

30 cada Q^{1a} , Q^{1b} , Q^1 y Q^2 independiente representa, en cada ocasión cuando se usa en este documento:

35 halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{10a})R^{11a}$, $-OR^{10a}$, $-C(=Y)-R^{10a}$, $-C(=Y)-OR^{10a}$, $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-C(=Y)N(R^{10a})-OR^{11c}$, $-OC(=Y)-R^{10a}$, $-OC(=Y)-OR^{10a}$, $-OC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-OS(O)_2OR^{10a}$, $-OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a})$, $-OP(OR^{10a})(OR^{11a})$, $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$, $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-SC(=Y)R^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)R^{10a}$, alquilo C_{1-12} , heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$, $=S$, $=N(R^{10a})$ y E^8), arilo o heteroarilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de E^9);

40 cada R^{11c} representa independientemente alquilo C_{1-12} , heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$ y E^{10}), arilo o heteroarilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de E^{11});

cada R^{10a} , R^{11a} , R^{10b} , R^{11b} y R^{12a} representan independientemente, en cada ocasión en que se usan en este documento, hidrógeno, alquilo C_{1-12} , heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$ y E^{10}), arilo o heteroarilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de E^{11}); o

45 cualquier par relevante de sustituyentes R^{10a} y R^{11a} o R^{10b} y R^{11b} pueden estar unidos entre sí para formar un anillo de 4 a 20 miembros, que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos, que contiene opcionalmente una o más insaturaciones, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$ y E^{12} ;

cada $E^1, E^2, E^3, E^4, E^5, E^6, E^7, E^8, E^9, E^{10}, E^{11}$ y E^{12} de forma independiente representa, en cada ocasión cuando se usa en este documento:

(i) Q^4 ;

(ii) alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y Q^5 ; o

5 cualquier par de grupos $E^1, E^2, E^3, E^4, E^5, E^6, E^7, E^8, E^9, E^{10}, E^{11}$ o E^{12} pueden estar unidos entre sí para formar un anillo de 3 a 12 miembros, que opcionalmente contiene uno o más insaturaciones, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y J^1 ;

10 cada Q^4 y Q^5 representan independientemente, en cada ocasión cuando se usa en este documento: halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{20})R^{21}$, $-OR^{20}$, $-C(=Y)-R^{20}$, $-C(=Y)-OR^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-C(=Y)N(R^{20})-O-R^{21a}$, $-OC(=Y)-R^{20}$, $-OC(=Y)-OR^{20}$, $-OC(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-OS(O)_2OR^{20}$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-N(R^{22})C(=Y)R^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)OR^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$, $-NR^{22}S(O)_2N(R^{20})R^{21}$, $-S(O)_2N(R^{20})R^{21}$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y J^2), arilo o heteroarilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de J^3);

15 cada Y de forma independiente representa, en cada ocasión en que se usa en este documento, $=O$, $=S$, $=NR^{23}$ o $=N-CN$;

cada R^{21} representa alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de J^4 y $=O$), arilo o heteroarilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de J^5);

20 cada R^{20}, R^{21}, R^{22} y R^{23} representan independientemente, en cada ocasión en que se usa en este documento, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de J^4 y $=O$), arilo o heteroarilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de J^5); o

25 cualquier par adecuado de R^{20}, R^{21} y R^{22} pueden estar unidos entre sí para formar un anillo de 4 a 20 miembros, que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos, que contiene opcionalmente una o más insaturaciones, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de J^5 y $=O$;

cada J^1, J^2, J^3, J^4, J^5 y J^6 independiente representa, en cada ocasión en que se usa en este documento:

(i) Q^7 ;

30 (ii) alquilo C_{1-6} o heterocicloalquilo, los cuales están ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y Q^8 ;

35 cada Q^7 y Q^8 independiente representa, en cada ocasión en que se usa en este documento: halógeno, $-CN$, $-N(R^{50})R^{51}$, $-OR^{50}$, $-C(=Y^a)-R^{50}$, $-C(=Y^a)-OR^{50}$, $-C(=Y^a)N(R^{50})R^{51}$, $-N(R^{52})C(=Y^a)R^{51}$, $-NR^{52}S(O)_2R^{50}$, $-S(O)_2N(R^{50})R^{51}$, $-N(R^{52})-C(=Y^a)-N(R^{50})R^{51}$, $-S(O)_2R^{50}$, $-SR^{50}$, $-S(O)R^{50}$, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo (cuyos tres últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, $-OR^{60}$ y $-N(R^{61})R^{62}$);

cada Y^a de forma independiente representa, en cada ocasión en que se usa en este documento, $=O$, $=S$, $=NR^{53}$ o $=N-CN$;

40 cada R^{50}, R^{51}, R^{52} y R^{53} representa de forma independiente, en cada ocasión en que se usa en este documento, hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, $-OR^{60}$ y $-N(R^{61})R^{62}$; o

cualquier par adecuado de R^{50}, R^{51} y R^{52} pueden estar unidos entre sí para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, que contiene opcionalmente una o más insaturaciones, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y alquilo C_{1-3} ;

45 cada R^{60}, R^{61} y R^{62} representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,

o un éster, amida, solvato o sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

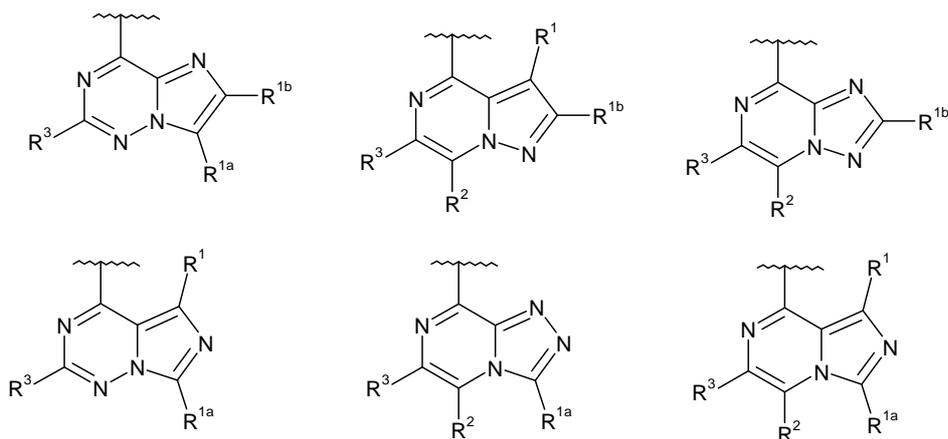
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde E^9 representa Q^4 o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q^5 .

50 3. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde cada Q^{1a}, Q^{1b}, Q^1 y Q^2 representa independientemente, en cada ocasión cuando se usa en este documento:

5 halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$, $-\text{OR}^{10a}$, $-\text{C}(=\text{Y})-\text{R}^{10a}$, $-\text{C}(=\text{Y})-\text{OR}^{10a}$, $-\text{C}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$, $-\text{C}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{10a})-\text{OR}^{11c}$, $-\text{OC}(=\text{Y})-\text{R}^{10a}$, $-\text{OC}(=\text{Y})-\text{OR}^{10a}$, $-\text{OC}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^{10a}$, $-\text{OP}(=\text{Y})(\text{OR}^{10a})(\text{OR}^{11a})$, $-\text{OP}(\text{OR}^{10a})(\text{OR}^{11a})$, $-\text{N}(\text{R}^{12a})\text{C}(=\text{Y})\text{R}^{11a}$, $-\text{N}(\text{R}^{12a})\text{C}(=\text{Y})\text{OR}^{11a}$, $-\text{N}(\text{R}^{12a})\text{C}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$, $-\text{NR}^{12a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10a}$, $-\text{NR}^{12a}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$, $-\text{SC}(=\text{Y})\text{R}^{10a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10a}$, $-\text{SR}^{10a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10a}$, alquilo C_{1-12} , heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{10a})$ y E^8), arilo o heteroarilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde de E^1 a E^{12} representan independientemente Q^4 o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q^5 .

10 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el núcleo bicíclico requerido (que contiene A_1 , A_4 , A_{4a} y A_5) representa uno cualquiera de los siguientes:

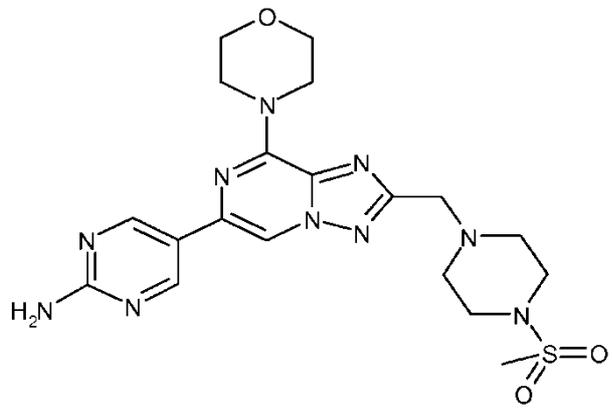
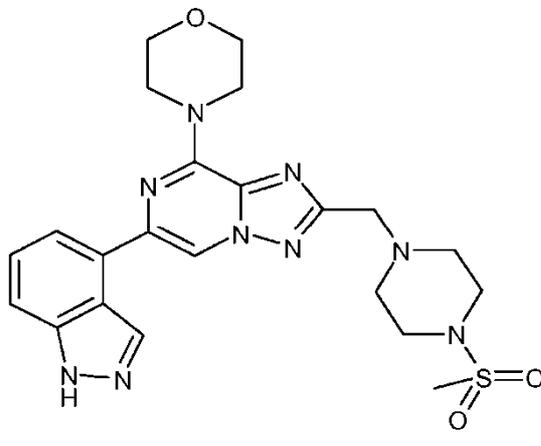
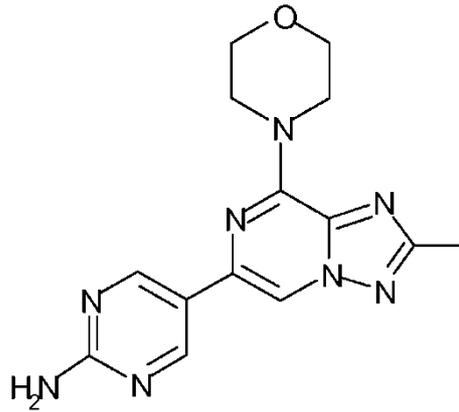


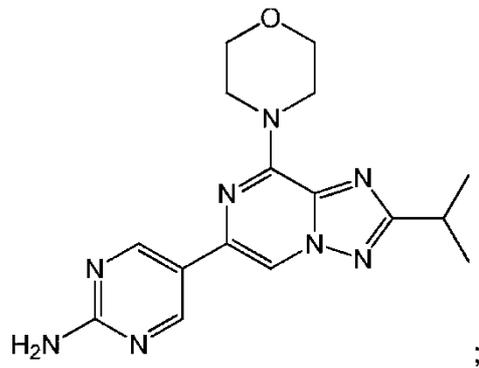
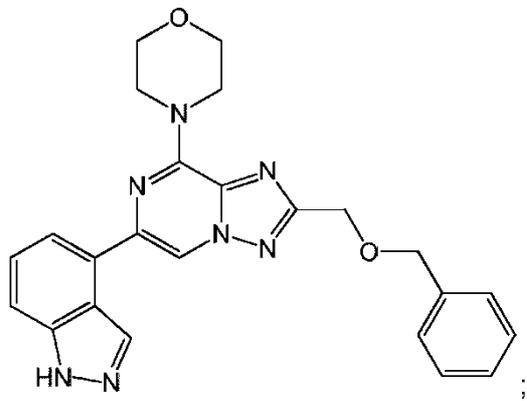
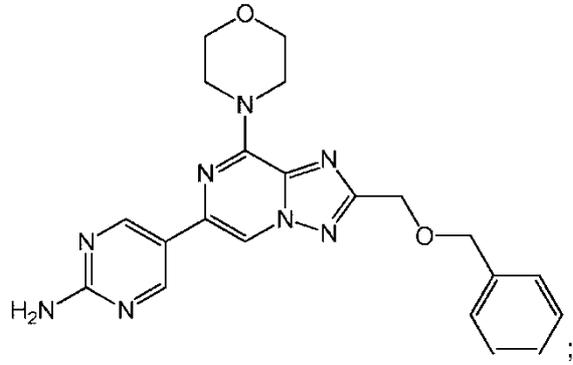
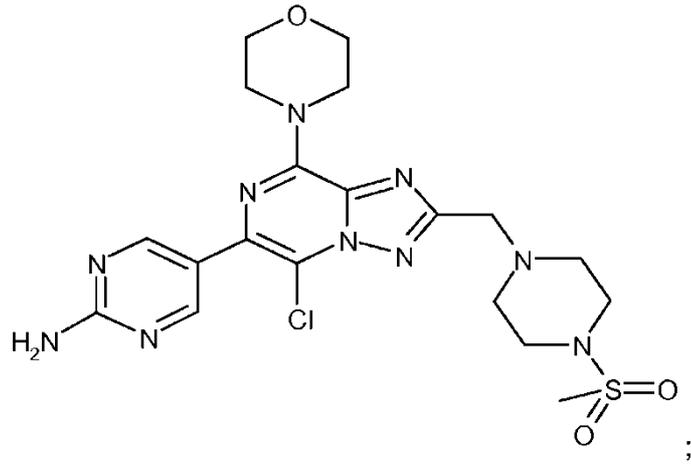
15 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde: R^{1b} (cuando está presente) representa: (i) un fragmento de fórmula IA; (ii) alquilo C_{1-12} (p. ej., C_{1-6}) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Q^{1a} ; o (iii) heterocicloalquilo (unido al biciclo requerido de fórmula I a través de un átomo de carbono) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de $=\text{O}$ y Q^{1b} (pero preferiblemente no sustituido; el grupo heterocicloalquilo es preferiblemente un anillo de 5 o, más preferiblemente, 6 miembros que contiene uno o dos (p. ej., uno) heteroátomo(s) preferiblemente seleccionados de oxígeno y nitrógeno, por ejemplo 4-piperidinilo o 4-tetrahidropiranilo); R^{1a} representa hidrógeno, alquilo C_{1-12} (p. ej., C_{1-6}), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{10a})$, preferiblemente, $=\text{O}$, y, más preferiblemente, Q^2 ; Q^1 (cuando está presente, aunque preferiblemente no está presente) representa $-\text{C}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$ (y Q^1 preferiblemente no representa alquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo); Q^{1a} y Q^2 representan independientemente $-\text{OR}^{10a}$, $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$ o heterocicloalquilo (por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo de 5 o, preferiblemente, 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos preferiblemente seleccionados de entre nitrógeno y oxígeno, por ejemplo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo y tetrahidropiranilo), que está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno) sustituyentes seleccionados de E^8 (más preferiblemente, Q^2 representa heterocicloalquilo tal como se define en este documento); Q^{1b} representa halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{10a}$ o $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$; R^{15} representa hidrógeno; m representa 1; R^a y R^b están conectados entre sí para formar un anillo de 5 o 6 miembros condensado con otro anillo de 5 o 6 miembros; R^2 representa hidrógeno o halógeno (p. ej., cloro); R^3 representa arilo (p. ej., fenilo) o heteroarilo (p. ej., un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un grupo heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros; cuyos grupos pueden contener de uno a cuatro heteroátomos preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), los cuales están ambos opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., dos o, preferiblemente, uno) sustituyentes seleccionados de E^7 ; E^1 a E^{12} representan independientemente alquilo C_{1-6} (p. ej., C_{1-3} , como metilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q^5 , o, preferiblemente, E^1 a E^{12} representan Q^4 ; Q^4 representa $-\text{OR}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, heterocicloalquilo (p. ej., un anillo de 4 a 6 miembros, que contiene preferiblemente uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno), arilo (p. ej., fenilo; opcionalmente sustituido con dos o, preferiblemente, un sustituyente seleccionado de J^3) o heteroarilo (p. ej., un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que preferiblemente contiene uno o dos heteroátomos preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; cuyo grupo puede estar sustituido, pero preferiblemente no está sustituido); Q^5 representa halógeno (p. ej., flúor); y/o Y representa $=\text{O}$.

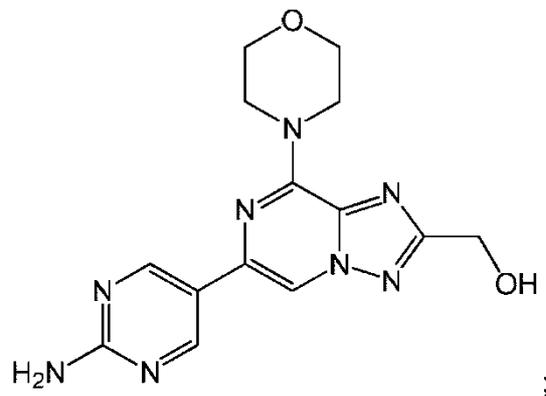
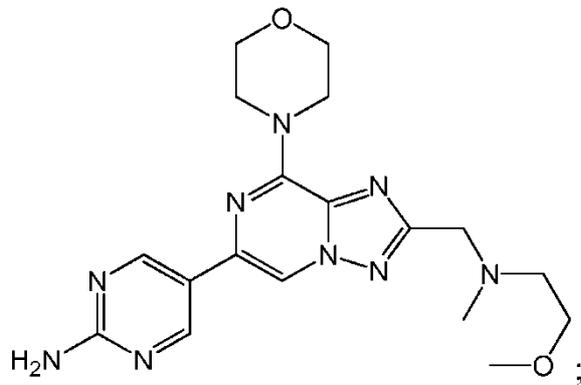
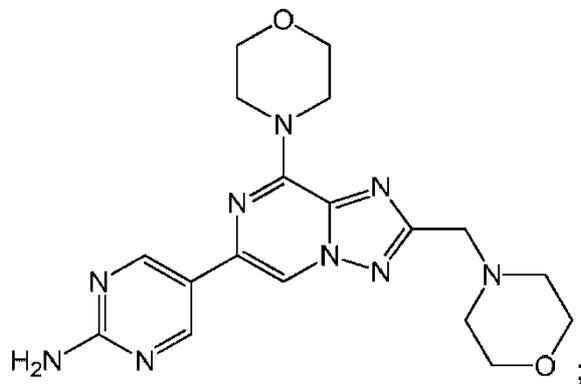
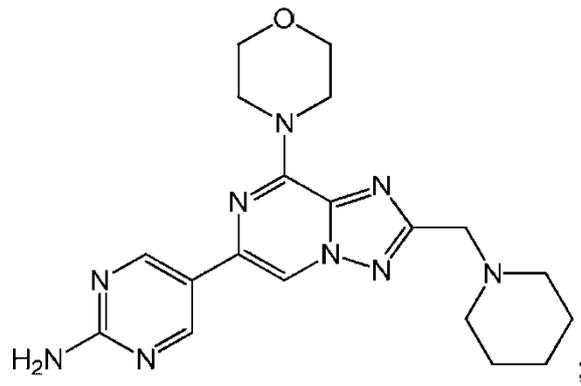
40 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde: R^{20} y R^{21} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo o etilo), cuyo último grupo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno) sustituyente(s) seleccionados de J^4 ; cuando hay un resto $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$ presente, entonces uno de los R^{20} y R^{21} representa hidrógeno y el otro representa hidrógeno, alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo o etilo), cuyo último grupo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno) sustituyente(s) seleccionados de J^4 ; J^3 representa Q^7 ; J^4 representa Q^7 o alquilo C_{1-6} , como alquilo C_{3-6} (especialmente cicloalquilo C_{3-6} , como ciclopropilo);

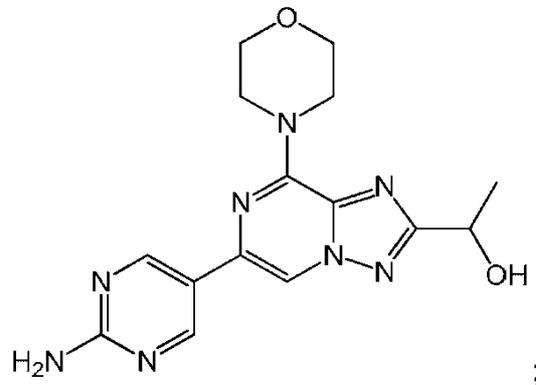
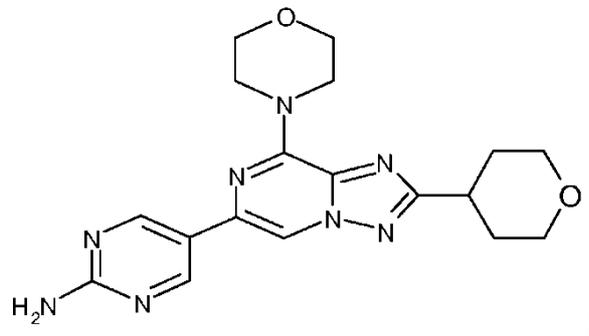
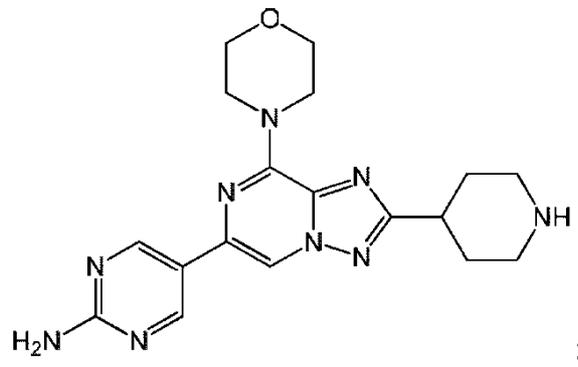
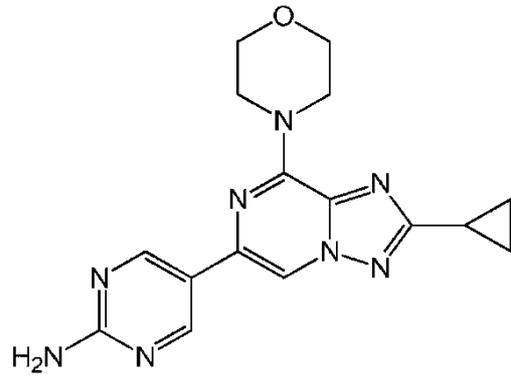
Q⁷ representa arilo (opcionalmente sustituido con -OR⁶⁰) o -S(O)₂R⁵⁰; y/o R⁵⁰ y R⁶⁰ representan independientemente alquilo C₁₋₃ (p. ej., metilo).

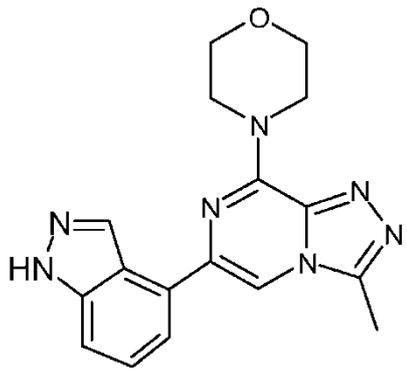
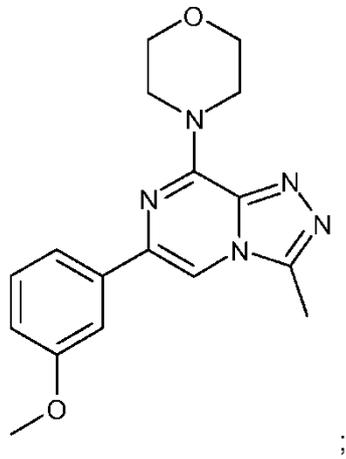
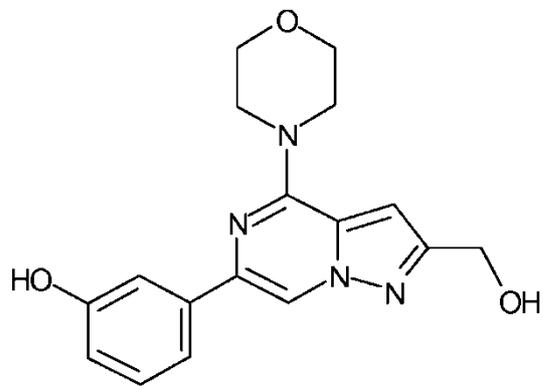
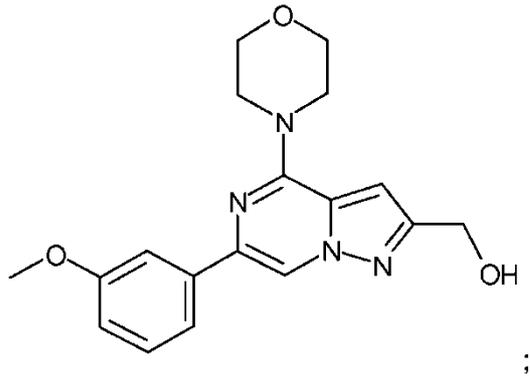
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde: R² representa hidrógeno o cloro; R³ representa hidroxifenilo (p. ej., 3-hidroxifenilo), metoxifenilo (p. ej., 3-metoxifenilo), indazolilo (p. ej., 4-indazolilo), pirimidinilo (p. ej., 5-pirimidinilo, tales como 2-amino-5-pirimidinilo (es decir, 2-[N-(R²⁰)(R²¹)]-pirimidina-5-ilo, tales como 2-NH₂-pirimidin-5-ilo o 2-[N(H)(CH₂-ciclopropil)-pirimidin-5-ilo] o 2-metoxi-5-pirimidinilo), azaindolilo (p. ej., 7-azaindol-5-ilo), indolilo (p. ej., 5-indolilo o 4-indolilo, como 5-fluoro-4-indolilo), piridilo (p. ej., 3-piridilo, tales como 6-NH₂-pirid-3-ilo, 5-OCH₃-pirid-3-ilo o 5-CF₃, 6-NH₂-pirid-3-ilo); y/o B¹, B^{1a}, B², B^{2a}, B³, B^{3a}, B⁴ y B^{4a} representan independientemente hidrógeno.
9. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

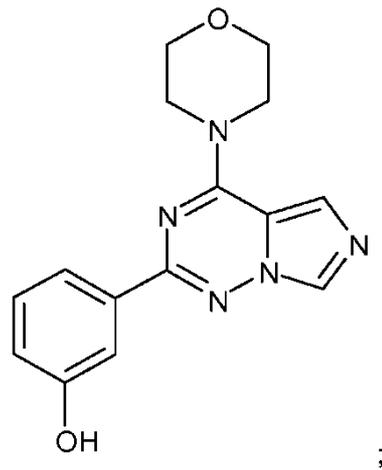
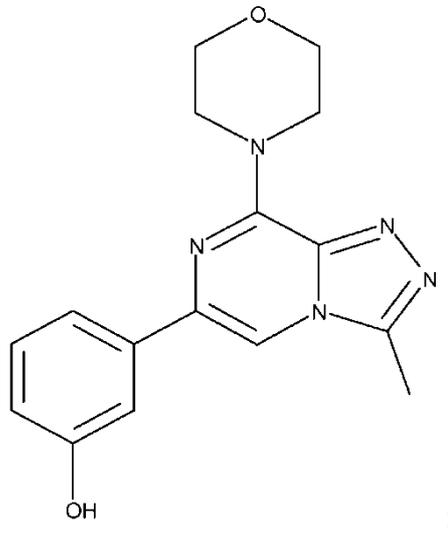
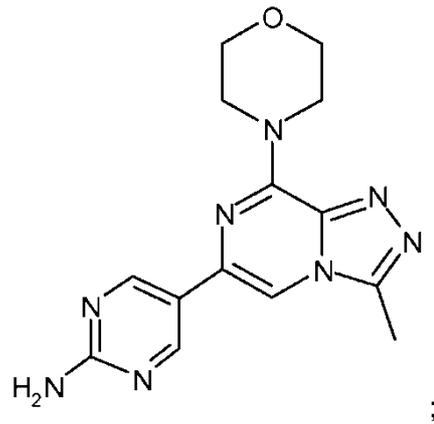


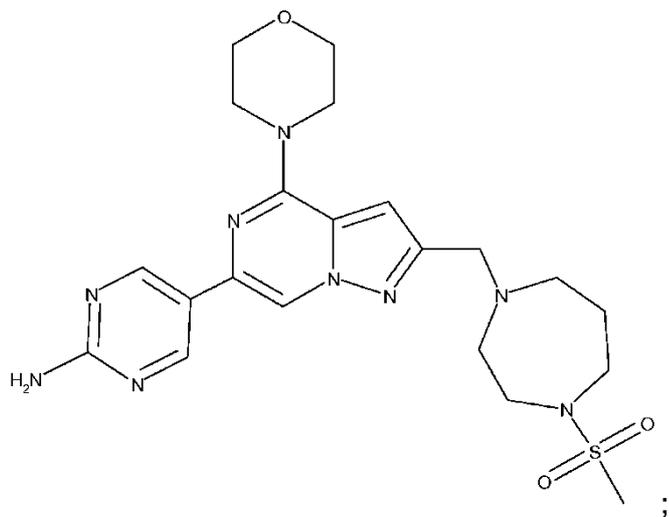
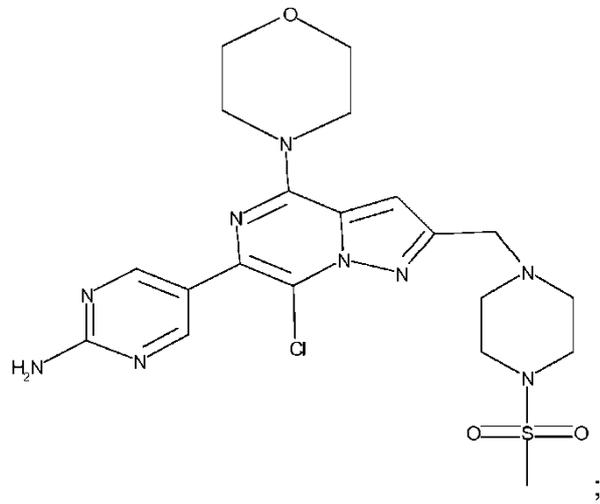
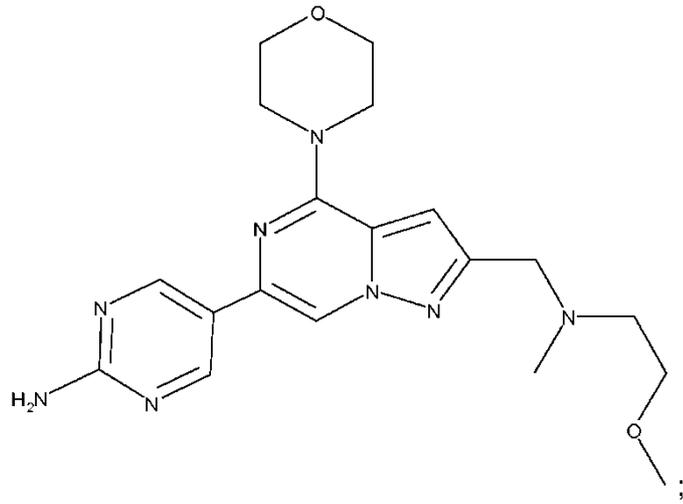


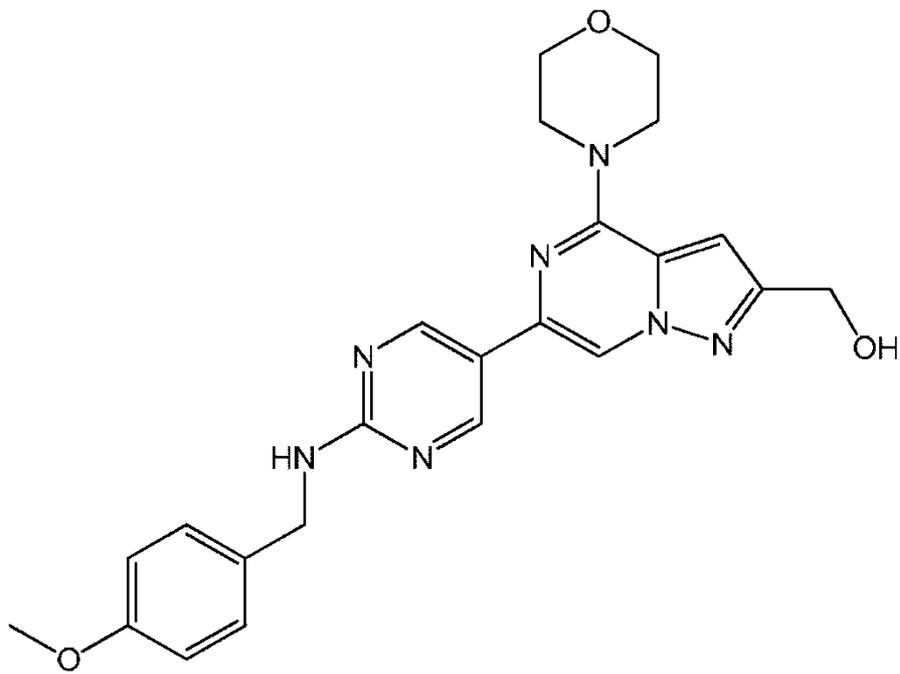
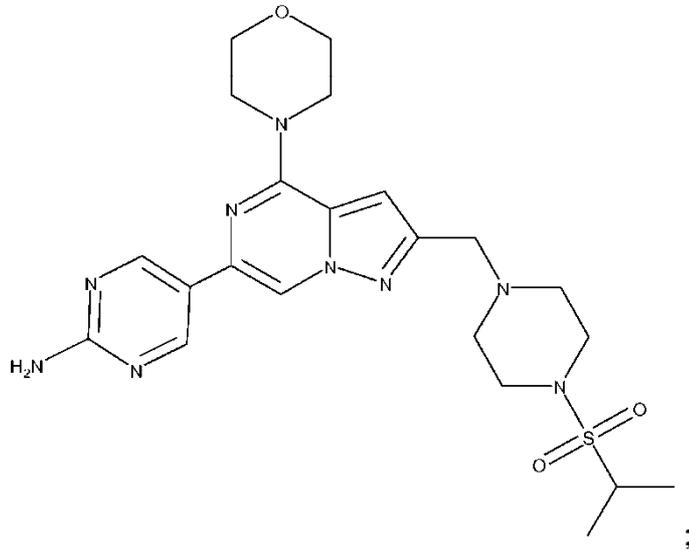
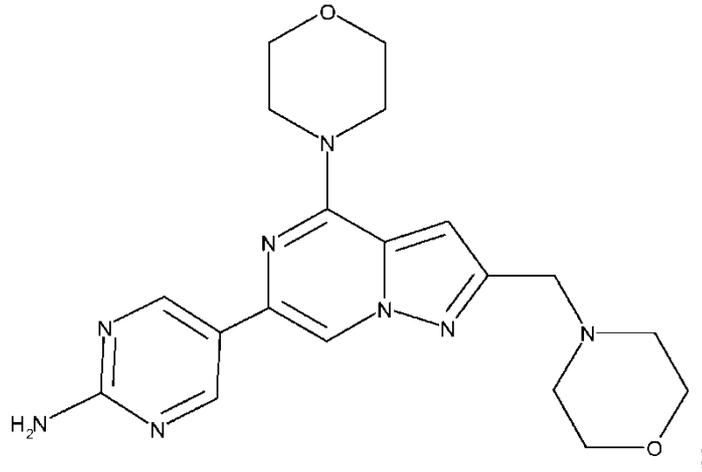


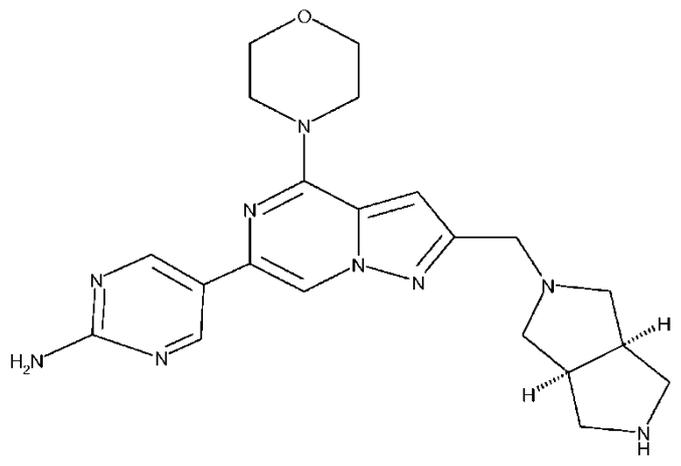
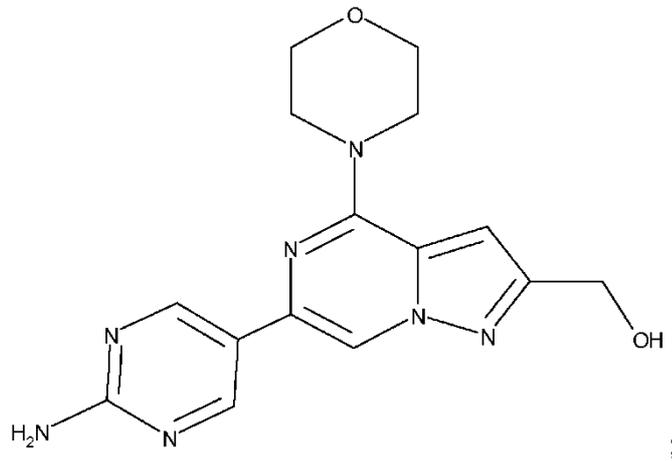
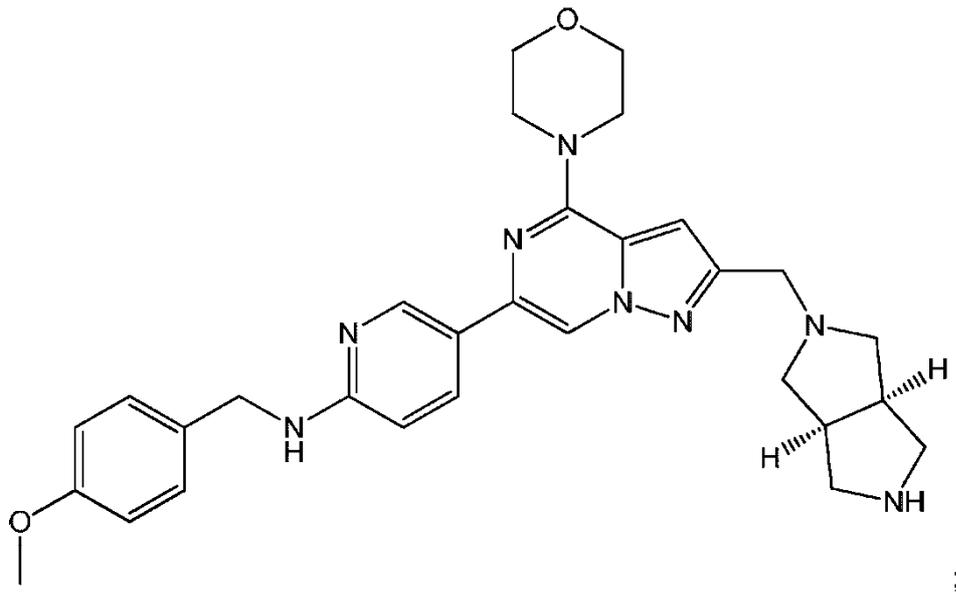


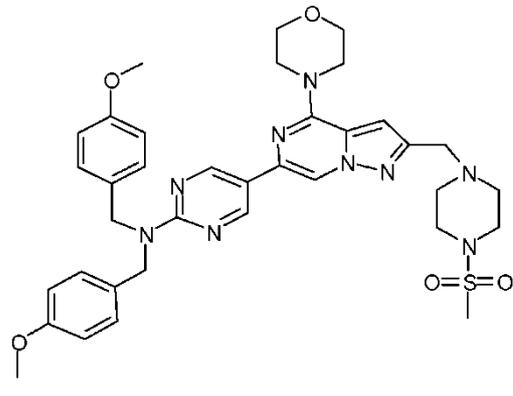
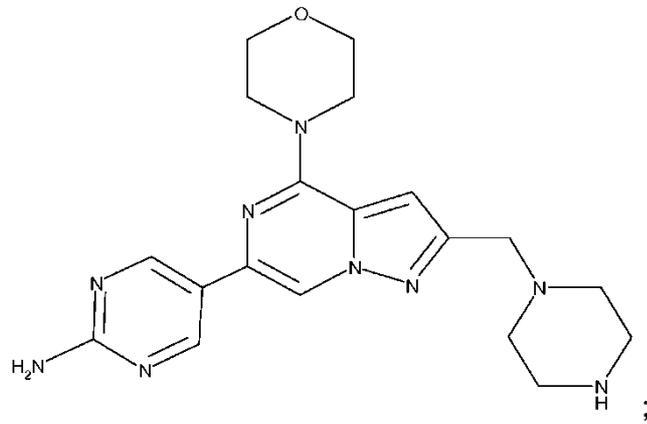
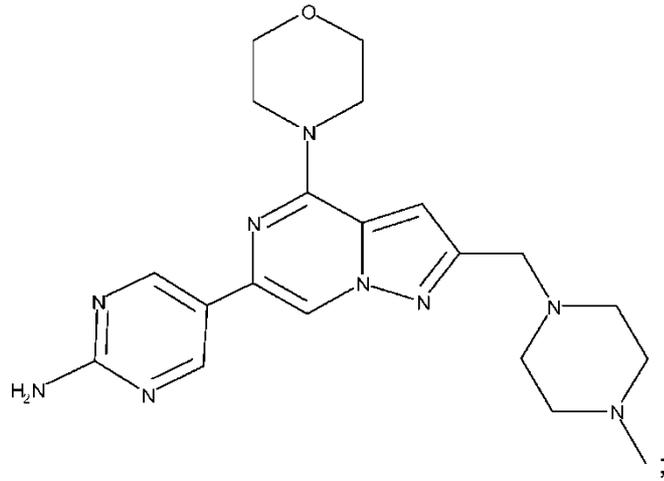


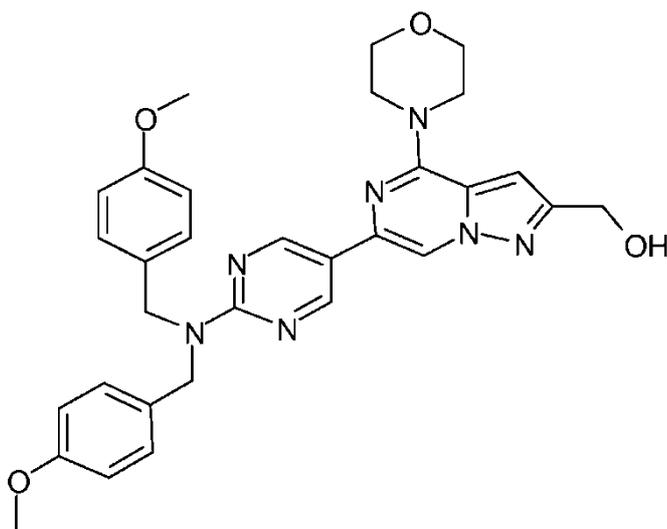




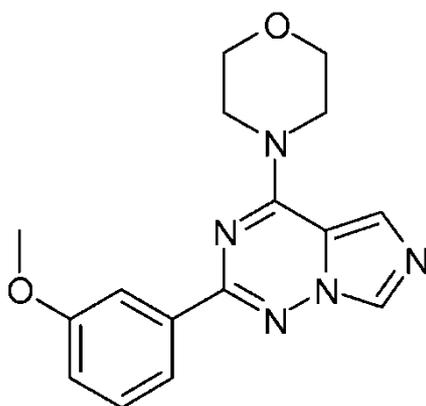








y



y ésteres, amidas, solvatos o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

- 5 10. Un compuesto de fórmula I según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un éster, amida, solvato o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso como producto farmacéutico.
11. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un éster, amida, solvato o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 12. Un compuesto, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un éster, amida, solvato o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cáncer, un trastorno inmunitario, una enfermedad cardiovascular, una infección vírica, inflamación, un trastorno de metabolismo/función endocrina, un trastorno neurológico, una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, una enfermedad alérgica, una enfermedad inflamatoria, inmunosupresión, un trastorno comúnmente relacionado con trasplante de órgano, una enfermedad relacionada con el SIDA, hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, un trastorno de los huesos, arterosclerosis, proliferación de células lisas vasculares asociada con la arterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y reestenosis post-quirúrgica, accidente cerebrovascular, diabetes, hepatomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, una enfermedad relacionada con hormonas, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno destructivo óseo, una enfermedad infecciosa, una afección asociadas con la muerte celular, agregación de plaquetas inducida por la trombina, leucemia mieloide crónica, enfermedad hepática, una afección inmunitaria patológica que implica la activación de las células T, trastornos del SNC y otras enfermedades asociadas.
- 15 20 25 13. Uso de un compuesto de fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un éster, amida, solvato o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cáncer, un trastorno inmunitario, una enfermedad cardiovascular, una infección vírica, inflamación, un trastorno del metabolismo/función endocrina, un trastorno neurológico, una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, una enfermedad alérgica, una enfermedad inflamatoria, inmunosupresión, un trastorno comúnmente relacionado con trasplante de órgano, una enfermedad relacionada con el SIDA, hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis,

neurofibromatosis, psoriasis, un trastorno de los huesos, arterosclerosis, proliferación de células lisas vasculares asociada con la arterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y reestenosis post-quirúrgica, accidente cerebrovascular, diabetes, hepatomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, una enfermedad relacionada con hormonas, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno destructivo óseo, una enfermedad infecciosa, una afección asociada con la muerte celular, agregación de plaquetas inducida por la trombina, leucemia mieloide crónica, enfermedad hepática, una afección inmunitaria patológica que implica la activación de las células T, trastornos del SNC y otras enfermedades asociadas.

14. Un producto de combinación que comprende:

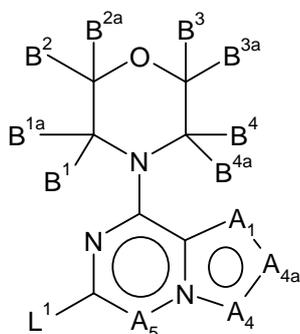
(A) un compuesto de fórmula I según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un éster, amida, solvato o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y

(B) otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento del cáncer y/o de una enfermedad proliferativa,

en donde cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende:

(i) la reacción de un compuesto de fórmula II,



II

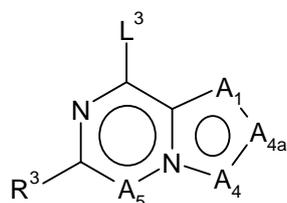
en donde L^1 representa un grupo saliente adecuado, y A_1 , A_4 , A_{4a} , A_5 , B^1 , B^{1a} , B^2 , B^{2a} , B^3 , B^{3a} , B^4 y B^{4a} son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III,



III

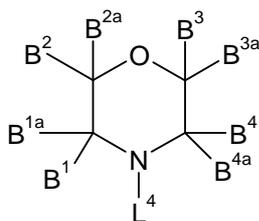
en donde L^2 representa un grupo adecuado y R^3 es como se define en la reivindicación 1;

(ii) la reacción de un compuesto de fórmula IV,



IV

en donde L^3 representa un grupo saliente adecuado, y A_1 , A_4 , A_{4a} , A_5 y R^3 como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula V,



V

en donde L^4 puede representar hidrógeno (formando así un grupo amino) y B^1 , B^{1a} , B^2 , B^{2a} , B^3 , B^{3a} , B^4 y B^{4a} son como se definen en la reivindicación 1;

(iii) para los compuestos de fórmula I en los que (A₅ representa C(R²) y) R² representa halógeno, la reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I, en el que R² representa hidrógeno, con un reactivo que es una fuente de iones haluro (un reactivo halogenante);

5 (iv) para los compuestos de fórmula I en donde R² (si está presente; es decir, si A₅ representa C(R²)) representa un sustituyente distinto del hidrógeno o halógeno, la reacción del compuesto correspondiente de fórmula I, en el que R² representa halógeno, con un compuesto de fórmula VI,



en donde R^{2a} representa R² como se describe en la reivindicación 1, con la condición de que no represente hidrógeno o halógeno, y L⁷ representa un grupo saliente adecuado;

10 (v) para los compuestos de fórmula I en donde A^{4a} representa C(R^{1b}) y R^{1b} representa alquilo C₁₋₁₂ o heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos tal como se define en la reivindicación 1) o R^{1a} está presente, el cual representa -C(O)OR^{10a}, halógeno, alquilo C₁₋₁₂ o heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos tal como se define en la reivindicación 1; y por lo tanto, un grupo -C(O)H es posible) se pueden preparar a partir de compuestos correspondientes de fórmula I en la que R^{1a} o R^{1b} (según el caso) representa hidrógeno, mediante la reacción en presencia de una base adecuada, seguida por la reacción en presencia de un electrófilo que es una fuente de iones haluro, o un compuesto de fórmula VII,



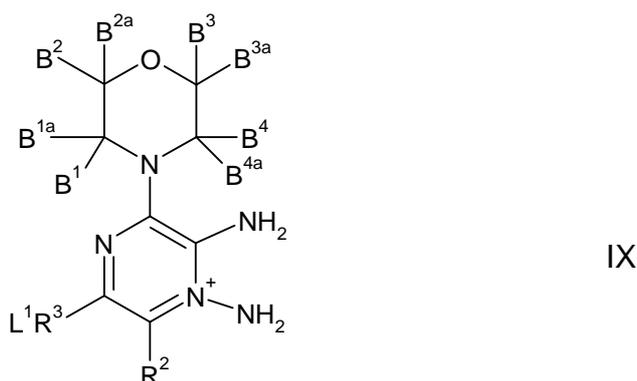
20 en donde L⁸ representa un grupo saliente adecuado, o -N(CH₃)₂, y R^{1b1} representa -C(O)OR^{10a}, alquilo C₁₋₁₂ o heterocicloalquilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en la reivindicación 1; es decir, R^{1b1} puede representar -C(O)H) en donde R^{10a} es como se define en la reivindicación 1;

25 (vi) para los compuestos de fórmula I que contienen un grupo -C(OH)(H)-alquiloC₁₋₁₁ (cuyo grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los definidos en la reivindicación 1, pero preferiblemente no está sustituido), por ejemplo, cuando hay un grupo R¹, R^{1a}, R^{1b} y/o R² presente, que representa tal como un grupo -C(OH)(H)-alquiloC₁₋₁₁, la reacción de un compuesto de fórmula I correspondiente en el que hay un grupo -C(O)H presente (es decir, R¹, R^{1a}, R^{1b} y/o R² representa -C(O)H), con un compuesto de fórmula VIII,



en donde R^{xx} representa alquilo C₁₋₁₁ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los definidos en la reivindicación 1 y X¹ representa halógeno;

30 (vii) compuestos de fórmula I en donde A₁ y A₄, ambos representan N, A₅ representa C(R²) y A_{4a} representa C(R^{1b}) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula IX,

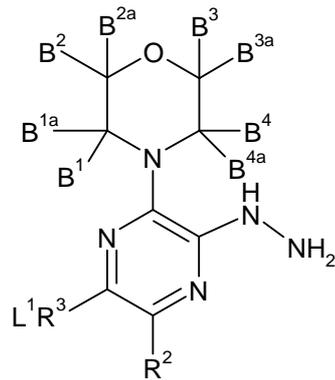


en donde L¹R³ representa o bien L¹ tal como se ha definido antes o R³ tal como se define en la reivindicación 1, y R², B¹, B^{1a}, B², B^{2a}, B³, B^{3a}, B⁴ y B^{4a} son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula X,



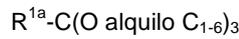
en donde R^{1b} es como se define en la reivindicación 1, y, cuando L¹R³ en el compuesto de fórmula IX representa L¹, entonces esta etapa del procedimiento puede ser precedida por la etapa (i) del procedimiento tal como se ha definido antes; o

40 (viii) los compuestos de fórmula I en los que A₁ representa N, A₄ representa C(R^{1a}), A_{4a} representa N y A₅ representa C(R²) también se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XI,



XI

en donde L^1R^3 es como se ha definido antes y R^2 , B^1 , B^{1a} , B^2 , B^{2a} , B^3 , B^{3a} , B^4 y B^{4a} son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula XII,



XII

5 o, un compuesto de fórmula XIII



XIII

o, los derivados de ambos, en donde R^{1a} es como se define en la reivindicación 1 y cuando L^1R^3 en el compuesto de fórmula XI representa L^1 , entonces esta etapa del procedimiento puede ser precedida por la etapa (i) del procedimiento tal como se ha definido antes.

- 10 16. Un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica según se define en la reivindicación 11, cuyo procedimiento comprende asociar un compuesto de fórmula I, tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un éster, amida, solvato o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 17. Un procedimiento para la preparación de un producto de combinación según se define en la reivindicación 14, cuyo procedimiento comprende asociar un compuesto de fórmula I, tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un éster, amida, solvato o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, con el otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento del cáncer y/o una enfermedad proliferativa, y al menos un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.