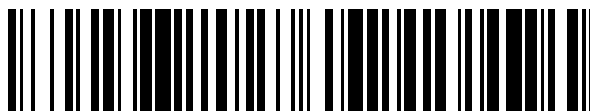


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 643**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.04.2011 PCT/US2011/033192**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2011 WO11133637**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2011 E 11772612 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 2560972**

54 Título: **Compuestos y métodos para la modulación de quinasas, e indicaciones de los mismos**

30 Prioridad:

21.04.2010 US 326626 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.11.2017

73 Titular/es:

**PLEXXIKON, INC. (100.0%)
 91 Bolivar Drive Suite A
 Berkeley, CA 94710, US**

72 Inventor/es:

**ZHANG, JIAZHONG;
 IBRAHIM, PRABHA, N.;
 SPEVAK, WAYNE;
 TSAI, JAMES;
 EWING, TODD;
 ZHANG, YING y
 ZHANG, CHAO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 641 643 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

Compuestos y métodos para la modulación de quinasas, e indicaciones de los mismos

Campo de la invención

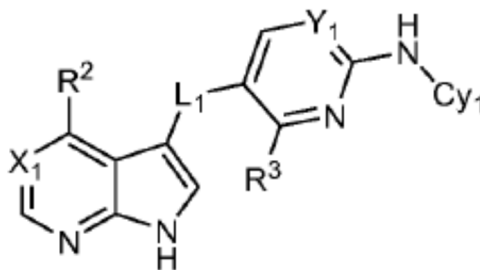
- 5 Se describen nuevos compuestos y usos de éstos. En determinadas realizaciones, los compuestos descritos son inhibidores de quinasa. WO 2007/013896 A2 y US 2009/0076046 A1 describen compuestos activos sobre las proteínas tirosinas quinasas de receptor, c-kit y c-fms.

Resumen de la invención

- 10 En determinados aspectos y realizaciones descritos en la presente memoria, se proporcionan compuestos, así como varias sales de éstos, formulaciones de éstos, conjugados de éstos, derivados de éstos, formas de éstos y usos de éstos. En determinadas realizaciones, los compuestos son activos sobre una o más proteínas quinasas, incluyendo Fms, Kit, Flt3, TrkA, TrkB y/o TrkC, incluyendo cualesquiera mutaciones de éstas. En determinadas realizaciones, los compuestos son activos sobre la quinasa Fms. En determinadas realizaciones, los compuestos son activos sobre la quinasa Fms y Kit. En determinadas realizaciones, los compuestos son selectivamente activos sobre la quinasa Fms respecto a la quinasa Kit. En determinadas realizaciones, los compuestos son activos sobre la quinasa Fms y quinasa Flt3. En determinadas realizaciones, los compuestos son activos sobre la quinasa Fms y una o más de las quinasas TrkA, TrkB y TrkC.

- 20 También se contemplan según la presente invención compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con la regulación de la actividad de una o más de Fms, Kit, Flt3, TrkA, TrkB y TrkC, incluyendo cualesquiera mutaciones de éstas. Así, se proporcionan los compuestos para uso en métodos terapéuticos que implican la modulación de proteínas quinasas. En determinadas realizaciones, los compuestos se usan para métodos terapéuticos que implican el tratamiento de una variedad de indicaciones, incluyendo, pero no limitado a, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteolisis peri-protésica, esclerosis sistémica, trastornos desmielinizantes, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot Marie Tooth, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia global, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, púrpura trombocitopénica inmune, aterosclerosis, lupus sistémico eritematoso, mielopreparación para trasplante autólogo, rechazo de trasplante, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis por lupus, necrosis tubular, nefropatía diabética, hipertrofia renal, diabetes tipo I, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, leucemia mieloide aguda, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, gliomas, glioblastoma, neurofibromatosis, metástasis ósea osteolítica, metástasis de cerebro, tumores estromales gastrointestinales, y tumores de células gigantes. En algunas realizaciones, los compuestos tienen la Fórmula I como se describe a continuación.

En un primer aspecto, se proporcionan compuestos que tienen la estructura según la Fórmula I siguiente:



Fórmula I

- 35 o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

X₁ es -N=;

Y₁ es -N= y R³ es H; o Y₁ es -C(H)= y R³ es flúor o cloro;

L₁ es -C(H₂)- o -C(O)-;

- 40 Cy₁ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁴, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁵ o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R⁶ y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R⁷;

R² es -N(R^{9a})(R^{9b});

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -O- R^{10} , -S- R^{11} , -S(O₂)- R^{12} , y alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o más R^{13} ;

- 5 cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o dos R^6 unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo heteroarilo forman un anillo cicloalquilo fusionado;

R^7 es cicloalquilo, alcoxi C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

- 10 R^{9a} es H y R^{9b} se selecciona del grupo que consiste en (i) H, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más flúor, alquilo C_1-C_6 sustituido con alcoxi C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 sustituido con hidroxilo y (ii) cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados de alquilo C_1-C_6 , haloalquilo, alcoxi C_1-C_6 o flúor; o

- 15 R^{9a} y R^{9b} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 ó 6 miembros que tiene de 0 a 1 heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados de alquilo C_1-C_6 , haloalquilo, alcoxi C_1-C_6 o flúor;

cada R^{10} , R^{11} y R^{12} son independientemente alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

cada R^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, y alcoxi C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

- 20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, R^3 es flúor. En determinadas realizaciones, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

- 25 En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I o cualquiera de las subfórmulas como se describe en la presente memoria, o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste. En otras realizaciones de la invención, se proporcionan compuestos de Fórmula I o cualquiera de las subfórmulas como se describe en la presente memoria, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de éstos. En algunas realizaciones, el solvato es un hidrato.

- 30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, Cy_1 es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^4 , fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^5 , o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R^6 y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R^7 , en el que cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridinilo o pirazolilo.

- 35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I, Cy_1 es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^4 , fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^5 , o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R^6 y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R^7 , en el que cicloalquilo es ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridin-3-ilo o pirazol-4-ilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I, L_1 es -C(H₂)-. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I, L_1 es -C(O)-.

- 40 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I, Y_1 es -N= y R^3 es hidrógeno. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I, Y_1 es -C(H)= y R^3 es flúor.

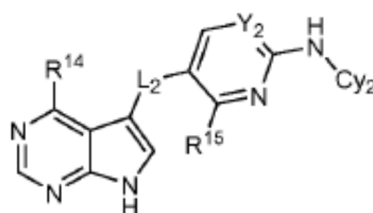
En algunas realizaciones (A) de compuestos de Fórmula I, X_1 es N y todas las demás variables son como se definen en la presente memoria. En las realizaciones (A), en determinados casos, L_1 es CH₂, Y_1 es CH y R^3 es F. En otros casos, L_1 es -C(=O)-, Y_1 es CH y R^3 es F.

- 45 En algunas realizaciones (C) de compuestos de Fórmula I, X_1 es N, R^2 es -N(R^{9a})(R^{9b}), y todas las demás variables son como se definen en la presente memoria.

- 50 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, Cy_1 es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^4 . En determinados casos, Cy_1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 R^4 . Todas las demás variables son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, Cy_1 es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^5 y todas las demás variables son como se definen en la presente memoria.

- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, en el que Cy_1 es heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R^6 y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R^7 . En determinados casos, Cy_1 es 3-piridilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo ó 4-pirazolilo, sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con de 1 a 3 R^6 y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R^7 . En algunas realizaciones, cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con de uno a tres flúor, y alcoxi C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno a tres flúor; o dos R^6 unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo heteroarilo forman un anillo cicloalquilo fusionado. Todas las demás variables son como se definen en la presente memoria.
- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, R^{9a} es H y R^{9b} se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con hidroxilo, alquilo C_1-C_6 sustituido con alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 a 3 grupos flúor, cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 o uno a tres flúor, cicloalquilalquilo sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 o uno a tres sustituyentes fluoro, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilalquilo, arilalquilo sustituido opcionalmente con de 1 a 3 miembros seleccionados de alquilo C_1-C_6 , flúor o haloalquilo y heteroarilalquilo sustituido opcionalmente con de uno a tres miembros seleccionados de alquilo, flúor o haloalquilo. En determinados casos, R^{9a} es H y R^{9b} se selecciona de (i) H, metilo, etilo, t-butilo, propilo, isopropilo, 2-butilo, n-butilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ó 4-metoxibutilo y (ii) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, bencilo, 1-metilbencilo, 4,4-difluorociclohexilo, 2-tetrahidrofuranilmetilo, 4-piperadinilo, 3-piridilo, 2-piridilo ó 4-piridilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 miembros seleccionados de alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , flúor o CF_3 . Todas las demás variables son como se definen en la presente memoria.
- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, $-N(R^{9a})(R^{9b})$ es 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinilo ó 1-pirrolidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados de alquilo C_1-C_6 , haloalquilo, alcoxi C_1-C_6 o flúor. Todas las demás variables son como se definen en la presente memoria.
- En un segundo aspecto, se proporcionan compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula la siguiente:



Fórmula Ia

- o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,
- en el que:
- Y_2 es $-N=$ y R^{15} es hidrógeno; o Y_2 es $-C(H)=$ y R^{15} es flúor o cloro;
- L_2 es $-C(H_2)-$ o $-C(O)-$;
- Cy_2 es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{16} , fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{17} , o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R^{18} y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R^{19} ;
- R^{14} es $-N(R^{9a})(R^{9b})$;
- cada R^{16} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, $-OH$, alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o más flúor;
- cada R^{17} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, $-OR^{22}$, $-SR^{23}$, $-S(O_2)R^{24}$, y alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o más R^{25} ;
- cada R^{18} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o dos R^{18} unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo heteroarilo, forman un anillo cicloalquilo fusionado;
- R^{19} es cicloalquilo, alcoxi C_1-C_6 , o alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o más flúor;
- cada R^{22} , R^{23} y R^{24} son independientemente alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

cada R²⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, y alcoxi C₁-C₆ sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

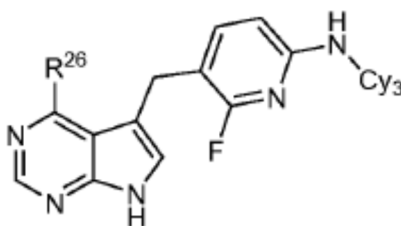
5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ia, Cy₂ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁶, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁷, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R¹⁸ y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R¹⁹, en el que cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridinilo o pirazolilo.

10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ia, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ia, Cy₂ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁶, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁷, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R¹⁸ y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R¹⁹, en el que cicloalquilo es ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridin-3-ilo o pirazol-4-ilo.

15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ia, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ia, L₂ es -C(H₂)-. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ia, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ia, L₂ es -C(O)-.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ia, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ia, Y₂ es -N= y R¹⁵ es hidrógeno. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ia, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ia, Y₂ es -C(H)= y R¹⁵ es flúor.

20 En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Ib siguiente:



Fórmula Ib

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

25 Cy₃ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R²⁷, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R²⁸ o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R²⁹ y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R³⁰;

R²⁶ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R³¹, y -O-R³²;

30 cada R²⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

cada R²⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -O-R³³, -S-R³⁴, -S(O₂)-R³⁵, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R³⁶;

35 cada R²⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o dos R²⁹ unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo heteroarilo, tomados conjuntamente, forman un anillo cicloalquilo fusionado;

R³⁰ es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R³¹ es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

40 R³² es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior;

cada R³³, R³⁴ y R³⁵ son independientemente alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

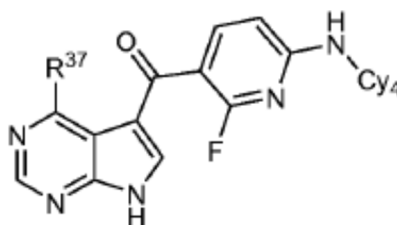
cada R^{36} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ib, R^{26} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización, R^{26} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , y alcoxi C_{1-3} sustituido con alcoxi C_{1-3} . En una realización, R^{26} se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ib, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ib, Cy_3 es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{27} , fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{28} , o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R^{29} y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R^{30} , en el que cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridinilo o pirazolilo.

15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ib, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ib, Cy_3 es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{27} , fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{28} , o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R^{29} y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R^{30} , en el que cicloalquilo es ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridin-3-ilo o pirazol-4-ilo.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Ic siguiente:



20 Fórmula Ic

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

25 Cy_4 es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{38} , fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{39} o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R^{40} y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R^{41} ;

R^{37} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{42} , y -O- R^{43} ;

cada R^{38} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

30 cada R^{39} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -O- R^{44} , -S- R^{45} , -S(O₂)- R^{46} , y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{47} ;

35 cada R^{40} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o dos R^{40} unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo heteroarilo, tomados conjuntamente, forman un anillo cicloalquilo fusionado;

R^{41} es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R^{42} es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

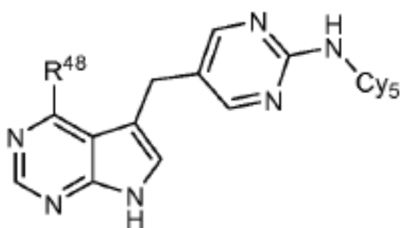
R^{43} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior;

cada R^{44} , R^{45} y R^{46} son independientemente alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

40 cada R^{47} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ic, R^{37} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización, R^{37} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , y alcoxi C_{1-3} sustituido con alcoxi C_{1-3} . En una realización, R^{37} se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

- 5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ic, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ic, Cy_4 es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{38} , fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{39} , o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R^{40} y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R^{41} , en el que cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridinilo o pirazolilo.
- 10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ic, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ic, Cy_4 es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{38} , fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{39} , o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R^{40} y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R^{41} , en el que cicloalquilo es ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridin-3-ilo o pirazol-4-ilo.
- 15 En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Id siguiente:



Fórmula Id

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

- 20 en el que:

Cy_5 es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{49} , fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{50} , o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R^{51} y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R^{52} ;

- 25 R^{48} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{53} , y $-O-R^{54}$;

cada R^{49} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, $-OH$, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

cada R^{50} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, $-O-R^{55}$, $-S-R^{56}$, $-S(O_2)-R^{57}$, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{58} ;

- 30 cada R^{51} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o dos R^{51} unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo heteroarilo, tomados conjuntamente, forman un anillo cicloalquilo fusionado;

R^{52} es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

- 35 R^{53} es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R^{54} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior;

cada R^{55} , R^{56} y R^{57} son independientemente alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

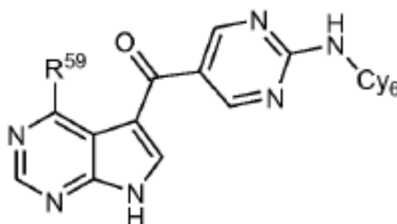
cada R^{58} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, $-OH$, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

- 40 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Id, R^{48} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización, R^{48} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , y alcoxi C_{1-3} sustituido con alcoxi C_{1-3} . En una realización, R^{48} se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Id, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Id, Cy₅ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁴⁹, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁵⁰, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R⁵¹ y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R⁵², en el que cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridinilo o pirazolilo.

10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Id, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Id, Cy₅ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁴⁹, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁵⁰, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R⁵¹ y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R⁵², en el que cicloalquilo es ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridin-3-ilo o pirazol-4-ilo.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Ie siguiente:



Fórmula Ie

15 o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

Cy₆ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁶⁰, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁶¹, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R⁶² y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R⁶³;

20 R⁵⁹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R⁶⁴, y -O-R⁶⁵;

cada R⁶⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

25 cada R⁶¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -O-R⁶⁶, -S-R⁶⁷, -S(O₂)-R⁶⁸, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R⁶⁹;

cada R⁶² se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o dos R⁶² unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo heteroarilo, tomados conjuntamente, forman un anillo cicloalquilo fusionado;

30 R⁶³ es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R⁶⁴ es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R⁶⁵ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior;

cada R⁶⁶, R⁶⁷ y R⁶⁸ son independientemente alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

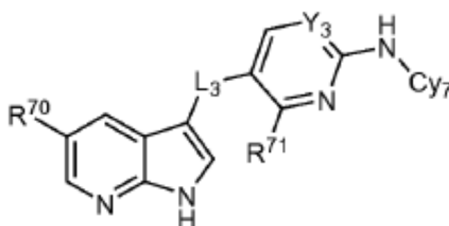
35 cada R⁶⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ie, R⁵⁹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización, R⁵⁹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₃ sustituido con alcoxi C₁₋₃. En una realización, R⁵⁹ se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

40 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ie, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ie, Cy₆ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁶⁰, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁶¹, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R⁶² y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R⁶³, en el que cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridinilo o pirazolilo.

- 5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ie, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ie, Cy₆ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁶⁰, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁶¹, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R⁶² y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R⁶³, en el que cicloalquilo es ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridin-3-ilo o pirazol-4-ilo.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula If siguiente:



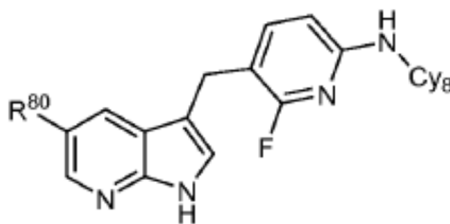
Fórmula If

- 10 o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste, en el que:
- Y₃ es -N= y R⁷¹ es hidrógeno; o Y₃ es -C(H)= y R⁷¹ es flúor;
- L₃ es -C(H₂)- o -C(O)-;
- 15 Cy₇ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁷², fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁷³ o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R⁷⁴ y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R⁷⁵;
- R⁷⁰ es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;
- cada R⁷² se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;
- 20 cada R⁷³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -O-R⁷⁶, -S-R⁷⁷, -S(O₂)-R⁷⁸, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R⁷⁹;
- cada R⁷⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o dos R⁷⁴ unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo heteroarilo, tomados conjuntamente, forman un anillo cicloalquilo fusionado;
- 25 R⁷⁵ es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;
- cada R⁷⁶, R⁷⁷ y R⁷⁸ son independientemente alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y
- cada R⁷⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.
- 30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula If, R⁷⁰ es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R⁷⁰ es hidrógeno, cloro o alquilo C₁₋₃. En una realización, R⁷⁰ es hidrógeno, cloro o metilo.
- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula If, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula If, Cy₇ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁷², fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁷³ o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R⁷⁴ y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R⁷⁵, en el que cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridinilo o pirazolilo.
- 35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula If, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula If, Cy₇ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁷², fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁷³, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R⁷⁴ y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R⁷⁵, en el que cicloalquilo es ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridin-3-ilo o pirazol-4-ilo.
- 40

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula If, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula If, L_3 es $-C(H)_2-$. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula If, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula If, L_3 es $-C(O)-$.

- 5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula If, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula If, Y_3 es $-N=$ y R^{71} es hidrógeno. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula If, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula If, Y_3 es $-C(H)=$ y R^{71} es flúor.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Ig siguiente:



10 Fórmula Ig

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

- 15 Cy_8 es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{81} , fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{82} , o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R^{83} y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R^{84} ;

R^{80} es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

cada R^{81} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, $-OH$, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

- 20 cada R^{82} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, $-O-R^{85}$, $-S-R^{86}$, $-S(O_2)-R^{87}$, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{88} ;

cada R^{83} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o dos R^{83} unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo heteroarilo, tomados conjuntamente, forman un anillo cicloalquilo fusionado;

- 25 R^{84} es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

cada R^{85} , R^{86} y R^{87} son independientemente alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

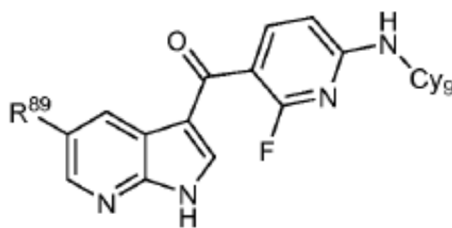
cada R^{88} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, $-OH$, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

- 30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ig, R^{80} es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R^{80} es hidrógeno, cloro o alquilo C_{1-3} . En una realización, R^{80} es hidrógeno, cloro o metilo.

- 35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ig, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ig, Cy_8 es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{81} , fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{82} , o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R^{83} y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R^{84} , en el que cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridinilo o pirazolilo.

- 40 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ig, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ig, Cy_8 es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{81} , fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{82} , o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R^{83} y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R^{84} , en el que cicloalquilo es ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridin-3-ilo o pirazol-4-ilo.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Ih siguiente:



Fórmula Ih

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

- 5 Cy₉ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁹⁰, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁹¹ o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R⁹² y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R⁹³;

R⁸⁹ es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

- 10 cada R⁹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

cada R⁹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -O-R⁹⁴, -S-R⁹⁵, -S(O₂)-R⁹⁶, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R⁹⁷;

- 15 cada R⁹² se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o dos R⁹² unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo heteroarilo, tomados conjuntamente, forman un anillo cicloalquilo fusionado;

R⁹³ es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

cada R⁹⁴, R⁹⁵ y R⁹⁶ son independientemente alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

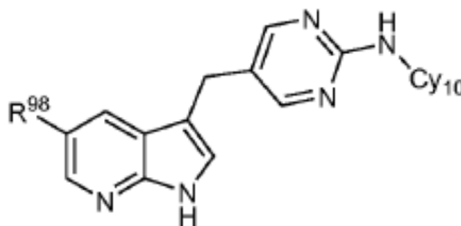
- 20 cada R⁹⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ih, R⁸⁹ es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R⁸⁹ es hidrógeno, cloro o alquilo C₁₋₃. En una realización, R⁸⁹ es hidrógeno, cloro o metilo.

- 25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ih, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ih, Cy₉ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁹⁰, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁹¹, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R⁹² y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R⁹³, en el que cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridinilo o pirazolilo.

- 30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ih, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ih, Cy₉ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁹⁰, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁹¹, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R⁹² y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R⁹³, en el que cicloalquilo es ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridin-3-ilo o pirazol-4-ilo.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula li siguiente:



Fórmula li

35

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

5 Cy_{10} es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{99} , fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{100} , o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R^{101} y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R^{102} ;

R^{98} es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

cada R^{99} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

10 cada R^{100} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -O- R^{103} , -S- R^{104} , -S(O₂)- R^{105} , y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{106} ;

cada R^{101} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o dos R^{101} unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo heteroarilo, tomados conjuntamente, forman un anillo cicloalquilo fusionado;

15 R^{102} es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

cada R^{102} , R^{104} y R^{105} son independientemente alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

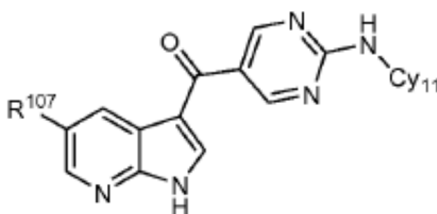
cada R^{106} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula li, R^{98} es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R^{98} es hidrógeno, cloro o alquilo C₁₋₃. En una realización, R^{98} es hidrógeno, cloro o metilo.

25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula li, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula li, Cy_{10} es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{99} , fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{100} , o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R^{101} y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R^{102} , en el que cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridinilo o pirazolilo.

30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula li, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula li, Cy_{10} es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{99} , fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{100} , o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R^{101} y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R^{102} , en el que cicloalquilo es ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridin-3-ilo o pirazol-4-ilo.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula lj siguiente:



Fórmula lj

35 o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

Cy_{11} es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{108} , fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{109} , o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R^{110} y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R^{111} ;

40 R^{107} es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

cada R^{108} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

cada R^{109} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, $-O-R^{112}$, $-S-R^{113}$, $-S(O_2)-R^{114}$, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{115} ;

5 cada R^{110} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o dos R^{110} unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo heteroarilo, tomados conjuntamente, forman un anillo cicloalquilo fusionado;

R^{111} es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

cada R^{112} , R^{113} y R^{114} son independientemente alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

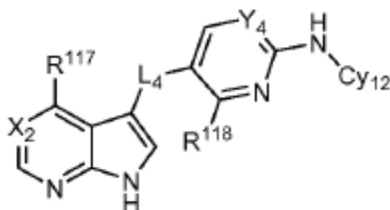
10 cada R^{115} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, $-OH$, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ij, R^{107} es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R^{107} es hidrógeno, cloro o alquilo C_{1-3} . En una realización, R^{107} es hidrógeno, cloro o metilo.

15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ij, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ij, Cy_{11} es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{108} , fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{109} , o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R^{110} y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R^{111} , en el que cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridinilo o pirazolilo.

20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ij, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ij, Cy_{11} es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{108} , fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{109} , o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R^{110} y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R^{111} , en el que cicloalquilo es ciclohexilo, o cicloheptilo, y heteroarilo es piridin-3-ilo o pirazol-4-ilo.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Ik siguiente:



25
 Fórmula Ik

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

X_2 es $-N=$, $-C(H)=$, o $-C(R^{116})=$;

30 Y_4 es $-N=$ y R^{118} es hidrógeno; o Y_4 es $-C(H)=$ y R^{118} es flúor;

L_4 es $-C(H_2)-$ o $-C(O)-$;

Cy_{12} es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{119} ;

cuando X_2 es $-C(R^{116})=$, R^{117} es hidrógeno;

35 cuando X_2 es $-N=$ o $-C(H)=$, R^{117} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{120} , y $-O-R^{121}$;

R^{116} es flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

cada R^{119} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, $-OH$, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R^{120} es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

40 R^{121} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior.

5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ik, X_2 es $-N=$ y R^{117} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{120} , y $-O-R^{121}$. En una realización, X_2 es $-N=$ y R^{117} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización, X_2 es $-N=$ y R^{117} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , y alcoxi C_{1-3} sustituido con alcoxi C_{1-3} . En una realización, X_2 es $-N=$ y R^{117} se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ik, X_2 es $-C(H)=$ o $-C(R^{116})=$ y R^{116} es flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En una realización, X_2 es $-C(H)=$ o $-C(R^{116})=$ y R^{116} es cloro o alquilo inferior. En una realización, X_2 es $-C(H)=$ o $-C(R^{116})=$ y R^{116} es cloro o alquilo C_{1-3} . En una realización, X_2 es $-C(H)=$ o $-C(R^{116})=$ y R^{116} es cloro o metilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ik, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ik, Cy_{12} es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R^{119} , ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R^{119} , o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R^{119} .

15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ik, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ik, Cy_{12} es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 $-OH$, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 $-OH$, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 $-OH$, ó 1 ó 2 alcoxi inferior.

20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ik, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ik, Cy_{12} es ciclopentilo, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 $-OH$, o ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

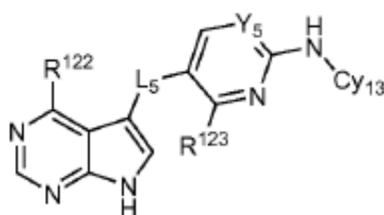
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ik, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ik, Cy_{12} es ciclohexilo, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 $-OH$, o ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ik, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ik, Cy_{12} es cicloheptilo, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 flúor, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 $-OH$, o cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ik, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ik, L_4 es $-C(H_2)-$. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ik, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ik, L_4 es $-C(O)-$.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ik, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ik, Y_4 es $-N=$ y R^{118} es hidrógeno. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ik, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ik, Y_4 es $-C(H)=$ y R^{118} es flúor.

35 En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Im siguiente:



Fórmula Im

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

40 Y_5 es $-N=$ y R^{123} es hidrógeno; o Y_5 es $-C(H)=$ y R^{123} es flúor;

L_5 es $-C(H_2)-$ o $-C(O)-$;

Cy_{13} es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{124} ;

R^{122} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{125} , y $-O-R^{126}$;

cada R^{124} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R^{125} es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R^{126} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior.

- 5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Im, R^{122} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización R^{122} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , y alcoxi C_{1-3} sustituido con alcoxi C_{1-3} . En una realización R^{122} se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

- 10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Im, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Im, Cy_{13} es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R^{124} , ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R^{124} , o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R^{124} .

- 15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Im, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Im, Cy_{13} es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Im, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Im, Cy_{13} es ciclopentilo, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

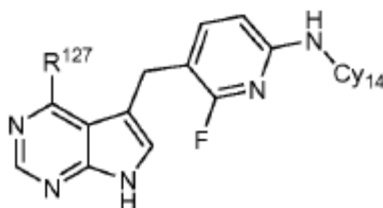
- 20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Im, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Im, Cy_{13} es ciclohexilo, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

- 25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Im, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Im, Cy_{13} es cicloheptilo, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 flúor, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Im, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Im, L_5 es -C(H₂)-. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Im, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Im, L_5 es -C(O)-.

- 30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Im, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Im, Y_5 es -N= y R^{123} es hidrógeno. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Im, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Im, Y_5 es -C(H)= y R^{123} es flúor.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula In siguiente:



- 35 $Fórmula\ In$

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

Cy_{14} es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{128} ;

- 40 R^{127} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{129} , y -O- R^{130} ;

cada R^{128} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R^{129} es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R¹³⁰ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior.

5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula In, R¹²⁷ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización R¹²⁷ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₃ sustituido con alcoxi C₁₋₃. En una realización R¹²⁷ se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula In, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula In, Cy₁₄ es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹²⁸, ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹²⁸, o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹²⁸.

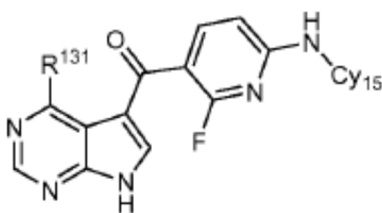
10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula In, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula In, Cy₁₄ es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior.

15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula In, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula In, Cy₁₄ es ciclopentilo, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula In, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula In, Cy₁₄ es ciclohexilo, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula In, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula In, Cy₁₄ es cicloheptilo, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 flúor, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula lo siguiente:



25

Fórmula lo

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

Cy₁₅ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹³²;

30 R¹³¹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R¹³³, y -O-R¹³⁴;

cada R¹³² se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R¹³³ es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

35 R¹³⁴ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lo, R¹³¹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización R¹³¹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₃ sustituido con alcoxi C₁₋₃. En una realización R¹³¹ se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

40 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lo, Cy₁₅ es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹³², ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹³², o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹³².

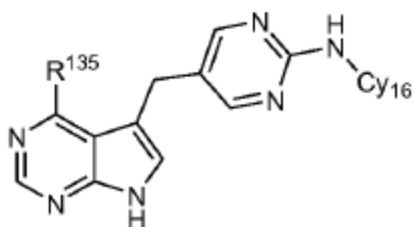
5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I_o, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I_o, Cy₁₅ es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I_o, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I_o, Cy₁₅ es ciclopentilo, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I_o, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I_o, Cy₁₅ es ciclohexilo, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I_o, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I_o, Cy₁₅ es cicloheptilo, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 flúor, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

15 En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula I_p siguiente:



Fórmula I_p

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

20 en el que:

Cy₁₆ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹³⁶;

R¹³⁵ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R¹³⁷, y -O-R¹³⁸;

25 cada R¹³⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R¹³⁷ es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R¹³⁸ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior.

30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I_p, R¹³⁵ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización R¹³⁵ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₃ sustituido con alcoxi C₁₋₃. En una realización R¹³⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I_p, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I_p, Cy₁₆ es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹³⁶, ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹³⁶, o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹³⁶.

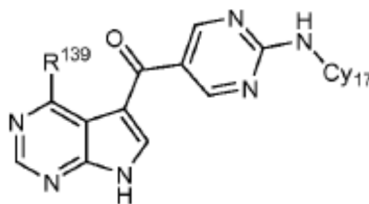
35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I_p, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I_p, Cy₁₆ es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior.

40 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I_p, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I_p, Cy₁₆ es ciclopentilo, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ip, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ip, Cy₁₆ es ciclohexilo, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

- 5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ip, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ip, Cy₁₆ es cicloheptilo, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 flúor, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Iq siguiente:



- 10 Fórmula Iq

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

Cy₁₆ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴⁰;

- 15 R¹³⁹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴¹, y -O-R¹⁴²;

cada R¹⁴⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R¹⁴¹ es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R¹⁴² es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior.

- 20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iq, R¹³⁹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización R¹³⁹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₃ sustituido con alcoxi C₁₋₃. En una realización R¹³⁹ se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

- 25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iq, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iq, Cy₁₇ es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹⁴⁰, ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹⁴⁰, o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹⁴⁰.

- 30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iq, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iq, Cy₁₇ es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior.

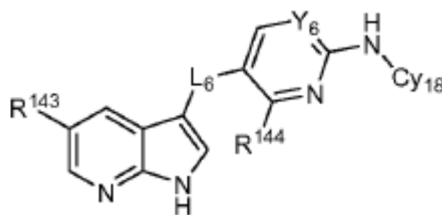
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iq, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iq, Cy₁₇ es ciclopentilo, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

- 35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iq, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iq, Cy₁₇ es ciclohexilo, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

- 40 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iq, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iq, Cy₁₇ es cicloheptilo, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 flúor, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

ES 2 641 643 T3

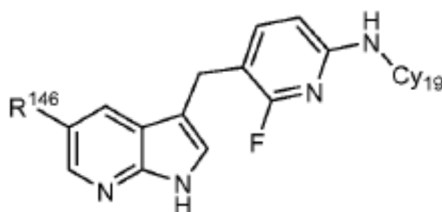
En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Ir siguiente:



Fórmula Ir

- 5 o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste, en el que:
- Y_6 es $-N=$ y R^{144} es hidrógeno; o Y_6 es $-C(H)=$ y R^{144} es flúor;
- L_6 es $-C(H_2)-$ o $-C(O)-$;
- Cy_{18} es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{145} ;
- 10 R^{143} es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y cada R^{145} se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, $-OH$, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.
- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ir, R^{143} es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R^{143} es hidrógeno, cloro o alquilo C_{1-3} . En una realización, R^{143} es hidrógeno, cloro o metilo.
- 15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ir, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ir, Cy_{18} es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R^{145} , ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R^{145} , o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R^{145} .
- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ir, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ir, Cy_{18} es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 $-OH$, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 $-OH$, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 $-OH$, ó 1 ó 2 alcoxi inferior.
- 20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ir, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ir, Cy_{18} es ciclopentilo, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 $-OH$, o ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.
- 25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ir, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ir, Cy_{18} es ciclopentilo, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 $-OH$, o ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.
- 30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ir, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ir, Cy_{18} es cicloheptilo, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 flúor, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 $-OH$, o cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.
- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ir, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ir, L_6 es $-C(H_2)-$. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ir, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ir, L_6 es $-C(O)-$.
- 35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ir, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ir, Y_6 es $-N=$ y R^{144} es hidrógeno. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ir, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ir, Y_6 es $-C(H)=$ y R^{144} es flúor.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Is siguiente:



Fórmula Is

- 5 o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste, en el que:

Cy₁₉ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴⁷;

R¹⁴⁶ es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

- 10 cada R¹⁴⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Is, R¹⁴⁶ es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R¹⁴⁶ es hidrógeno, cloro o alquilo C₁₋₃. En una realización, R¹⁴⁶ es hidrógeno, cloro o metilo.

- 15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Is, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Is, Cy₁₉ es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹⁴⁷, ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹⁴⁷, o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹⁴⁷.

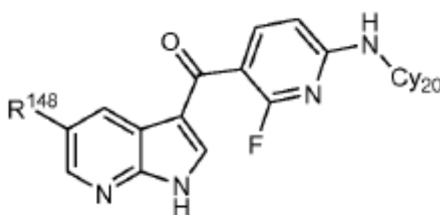
- 20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Is, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Is, Cy₁₉ es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Is, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Is, Cy₁₉ es ciclopentilo, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

- 25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Is, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Is, Cy₁₉ es ciclohexilo, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Is, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Is, Cy₁₉ es cicloheptilo, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 flúor, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

- 30 En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula It siguiente:



Fórmula It

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

- 35 en el que:

Cy₂₀ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴⁹;

R¹⁴⁸ es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

cada R¹⁴⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

- 5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula It, R¹⁴⁸ es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R¹⁴⁸ es hidrógeno, cloro o alquilo C₁₋₃. En una realización, R¹⁴⁸ es hidrógeno, cloro o metilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula It, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula It, Cy₂₀ es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹⁴⁹, ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹⁴⁹, o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹⁴⁹.

- 10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula It, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula It, Cy₂₀ es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior.

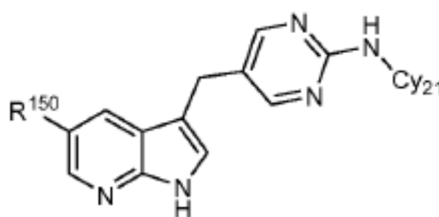
- 15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula It, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula It, Cy₂₀ es ciclopentilo, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula It, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula It, Cy₂₀ es ciclohexilo, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

- 20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula It, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula It, Cy₂₀ es cicloheptilo, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 flúor, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula It, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula It, Cy₂₀ es cicloheptilo, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 flúor, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

- 25 En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula lu siguiente:



Fórmula lu

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

- 30 Cy₂₁ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁵¹;

R¹⁵⁰ es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

cada R¹⁵¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

- 35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lu, R¹⁵⁰ es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R¹⁵⁰ es hidrógeno, cloro o alquilo C₁₋₃. En una realización, R¹⁵⁰ es hidrógeno, cloro o metilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lu, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lu, Cy₂₁ es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹⁵¹, ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹⁵¹, o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹⁵¹.

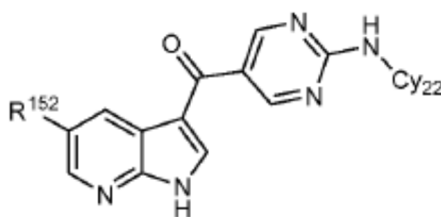
- 40 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lu, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lu, Cy₂₁ es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iu, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iu, Cy₂₁ es ciclopentilo, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

- 5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iu, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iu, Cy₂₁ es ciclohexilo, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iu, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iu, Cy₂₁ es cicloheptilo, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 flúor, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

- 10 En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Iv siguiente:



Fórmula Iv

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

- 15 en el que:

Cy₂₂ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁵³;

R¹⁵² es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

cada R¹⁵³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

- 20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iv, R¹⁵² es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R¹⁵² es hidrógeno, cloro o alquilo C₁₋₃. En una realización, R¹⁵² es hidrógeno, cloro o metilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iv, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iv, Cy₂₂ es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹⁵³, ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹⁵³, o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 R¹⁵³.

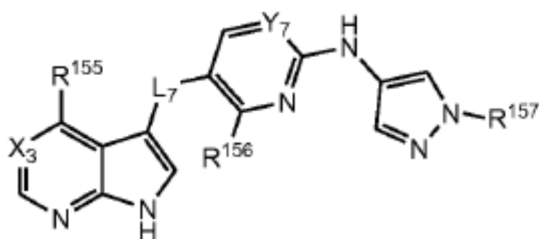
- 25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iv, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iv, Cy₂₂ es ciclopentilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; ciclohexilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior; o cicloheptilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 flúor, ó 1 ó 2 alquilo inferior, ó 1 ó 2 -OH, ó 1 ó 2 alcoxi inferior.

- 30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iv, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iv, Cy₂₂ es ciclopentilo, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iv, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iv, Cy₂₂ es ciclohexilo, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 flúor, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

- 35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iv, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iv, Cy₂₂ es cicloheptilo, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 flúor, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 -OH, o cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 alcoxi inferior.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Iw siguiente:



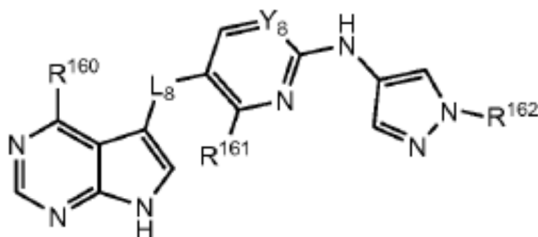
Fórmula Iw

- 5 o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste, en el que:
- X_3 es $-N=$, $-C(H)=$, o $-C(R^{154})=$;
- Y_7 es $-N=$ y R^{156} es hidrógeno; o Y_7 es $-C(H)=$ y R^{156} es flúor;
- L_7 es $-C(H_2)-$ o $-C(O)-$;
- 10 cuando X_3 es $-C(R^{154})=$, R^{155} es hidrógeno;
- cuando X_3 es $-N=$ o $-C(H)=$, R^{155} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{158} , y $-O-R^{159}$;
- R^{154} es flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;
- R^{157} es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;
- 15 R^{158} es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y
- R^{159} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior.
- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iw, X_3 es $-N=$ y R^{155} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{158} , y $-O-R^{159}$. En una realización, X_3 es $-N=$ y R^{155} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo
- 20 C_{3-6} , alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , y alcoxi C_{1-3} sustituido con alcoxi C_{1-3} . En una realización, X_3 es $-N=$ y R^{155} se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.
- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iw, X_3 es $-C(H)=$ o $-C(R^{154})=$ y R^{154} es flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En una realización, X_3 es $-C(H)=$ o $-C(R^{154})=$ y R^{154} es cloro o alquilo inferior. En una realización, X_3 es $-C(H)=$ o $-C(R^{154})=$ y R^{154} es cloro o alquilo C_{1-3} . En una realización, X_3 es $-C(H)=$ o $-C(R^{154})=$ y R^{154} es cloro o metilo.
- 25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iw, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iw, R^{157} es cicloalquilo o alquilo inferior.
- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iw, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iw, R^{157} es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo inferior.
- 30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iw, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iw, R^{157} es ciclopropilo o alquilo inferior.
- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iw, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iw, R^{157} es alquilo inferior.
- 35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iw, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iw, R^{157} es alquilo C_{1-3} .
- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iw, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iw, R^{157} es etilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iw, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iw, L₇ es -C(H₂)-. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iw, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iw, L₇ es -C(O)-.

- 5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iw, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iw, Y₇ es -N= y R¹⁵⁶ es hidrógeno. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iw, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iw, Y₇ es -C(H)= y R¹⁵⁶ es flúor.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Ix siguiente:



- 10 Fórmula Ix

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

Y₈ es -N= y R¹⁶¹ es hidrógeno; o Y₈ es -C(H)= y R¹⁶¹ es flúor;

L₈ es -C(H₂)- o -C(O)-;

- 15 R¹⁶⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁶³, y -O-R¹⁶⁴;

R¹⁶² es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R¹⁶³ es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R¹⁶⁴ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior.

- 20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ix, R¹⁶⁰ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización, R¹⁶⁰ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₃ sustituido con alcoxi C₁₋₃. En una realización, R¹⁶⁰ se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

- 25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ix, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ix, R¹⁶² es cicloalquilo o alquilo inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ix, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ix, R¹⁶² es cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ix, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ix, R¹⁶² es ciclopropilo o alquilo inferior.

- 30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ix, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ix, R¹⁶² es alquilo inferior.

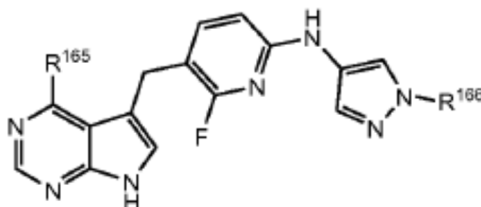
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ix, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ix, R¹⁶² es alquilo C₁₋₃.

- 35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ix, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ix, R¹⁶² es etilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ix, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ix, L₈ es -C(H₂)-. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ix, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ix, L₈ es -C(O)-.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ix, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ix, Y_8 es $-N=$ y R^{161} es hidrógeno. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ix, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ix, Y_8 es $-C(H)=$ y R^{161} es flúor.

5 En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Iy siguiente:



Fórmula Iy

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

10 R^{165} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{167} , y $-O-R^{168}$;

R^{166} es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R^{167} es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R^{168} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior.

15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iy, R^{165} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización, R^{165} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , y alcoxi C_{1-3} sustituido con alcoxi C_{1-3} . En una realización, R^{165} se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iy, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iy, R^{166} es cicloalquilo o alquilo inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iy, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iy, R^{166} es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo inferior.

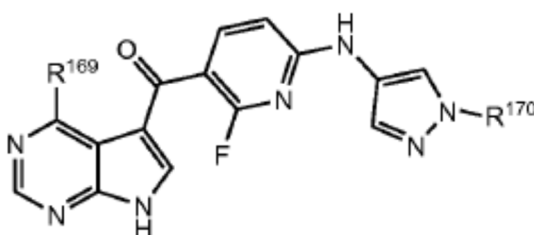
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iy, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iy, R^{166} es ciclopropilo o alquilo inferior.

25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iy, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iy, R^{166} es alquilo inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iy, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iy, R^{166} es alquilo C_{1-3} .

30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iy, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iy, R^{166} es etilo.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Iz siguiente:



Fórmula Iz

35 o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

R¹⁶⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁷¹, y -O-R¹⁷²;

R¹⁷⁰ es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

5 R¹⁷¹ es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R¹⁷² es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior.

10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iz, R¹⁶⁹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización, R¹⁶⁹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₃ sustituido con alcoxi C₁₋₃. En una realización, R¹⁶⁹ se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iz, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iz, R¹⁷⁰ es cicloalquilo o alquilo inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iz, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iz, R¹⁷⁰ es cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo inferior.

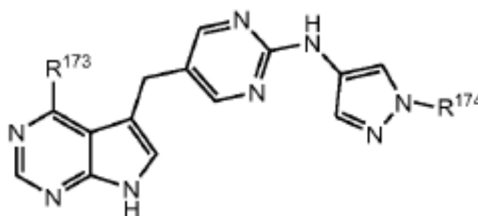
15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iz, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iz, R¹⁷⁰ es ciclopropilo o alquilo inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iz, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iz, R¹⁷⁰ es alquilo inferior.

20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iz, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iz, R¹⁷⁰ es alquilo C₁₋₃.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iz, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iz, R¹⁷⁰ es etilo.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Iaa siguiente:



25

Fórmula Iaa

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

30 R¹⁷³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁷⁵, y -O-R¹⁷⁶;

R¹⁷⁴ es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R¹⁷⁵ es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R¹⁷⁶ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior.

35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iaa, R¹⁷³ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización, R¹⁷³ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₃ sustituido con alcoxi C₁₋₃. En una realización, R¹⁷³ se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iaa, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iaa, R¹⁷⁴ es cicloalquilo o alquilo inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iaa, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iaa, R¹⁷⁴ es cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo inferior.

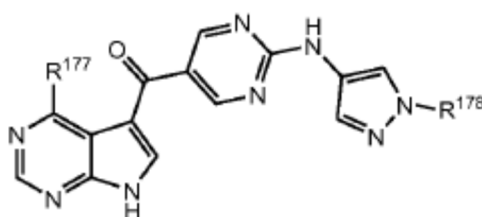
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iaa, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iaa, R¹⁷⁴ es ciclopropilo o alquilo inferior.

- 5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iaa, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iaa, R¹⁷⁴ es alquilo inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iaa, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iaa, R¹⁷⁴ es alquilo C₁₋₃.

- 10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iaa, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iaa, R¹⁷⁴ es etilo.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Ibb siguiente:



Fórmula Ibb

- 15 o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste, en el que:

R¹⁷⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁷⁹, y -O-R¹⁸⁰;

R¹⁷⁸ es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

- 20 R¹⁷⁹ es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R¹⁸⁰ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior.

- 25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ibb, R¹⁷⁷ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización, R¹⁷⁷ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₃ sustituido con alcoxi C₁₋₃. En una realización, R¹⁷⁷ se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ibb, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ibb, R¹⁷⁸ es cicloalquilo o alquilo inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ibb, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ibb, R¹⁷⁸ es cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo inferior.

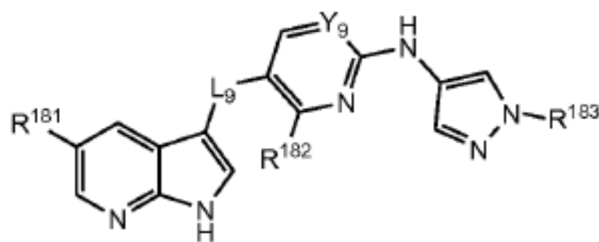
- 30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ibb, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ibb, R¹⁷⁸ es ciclopropilo o alquilo inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ibb, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ibb, R¹⁷⁸ es alquilo inferior.

- 35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ibb, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ibb, R¹⁷⁸ es alquilo C₁₋₃.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ibb, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ibb, R¹⁷⁸ es etilo.

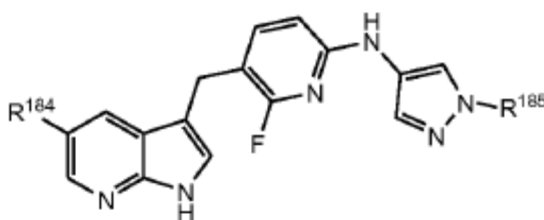
En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Icc siguiente:



Fórmula Icc

- 5 o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste, en el que:
- Y_9 es -N= y R^{182} es hidrógeno; o Y_9 es -C(H)= y R^{182} es flúor;
- L_9 es -C(H₂)- o -C(O)-;
- R^{181} es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y
- 10 R^{183} es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.
- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Icc, R^{181} es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R^{181} es hidrógeno, cloro o alquilo C₁₋₃. En una realización, R^{181} es hidrógeno, cloro o metilo.
- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Icc, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Icc, R^{183} es cicloalquilo o alquilo inferior.
- 15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Icc, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Icc, R^{183} es cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo inferior.
- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Icc, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Icc, R^{183} es ciclopropilo o alquilo inferior.
- 20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Icc, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Icc, R^{183} es alquilo inferior.
- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Icc, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Icc, R^{183} es alquilo C₁₋₃.
- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Icc, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Icc, R^{183} es etilo.
- 25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Icc, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Icc, L_9 es -C(H₂)-. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Icc, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Icc, L_9 es -C(O)-.
- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Icc, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Icc, Y_9 es -N= y R^{182} es hidrógeno. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Icc, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Icc, Y_9 es -C(H)= y R^{182} es flúor.
- 30

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Idd siguiente:



Fórmula Idd

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

R¹⁸⁴ es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R¹⁸⁵ es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

- 5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Idd, R¹⁸⁴ es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R¹⁸⁴ es hidrógeno, cloro o alquilo C₁₋₃. En una realización, R¹⁸⁴ es hidrógeno, cloro o metilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Idd, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Idd, R¹⁸⁵ es cicloalquilo o alquilo inferior.

- 10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Idd, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Idd, R¹⁸⁵ es cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo inferior.

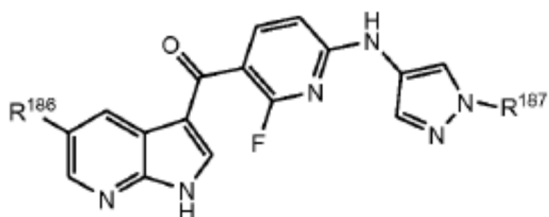
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Idd, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Idd, R¹⁸⁵ es ciclopropilo o alquilo inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Idd, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Idd, R¹⁸⁵ es alquilo inferior.

- 15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Idd, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Idd, R¹⁸⁵ es alquilo C₁₋₃.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Idd, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Idd, R¹⁸⁵ es etilo.

- 20 En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula lee siguiente:



Fórmula Iee

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

- 25 R¹⁸⁶ es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R¹⁸⁷ es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iee, R¹⁸⁶ es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R¹⁸⁶ es hidrógeno, cloro o alquilo C₁₋₃. En una realización, R¹⁸⁶ es hidrógeno, cloro o metilo.

- 30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iee, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iee, R¹⁸⁷ es cicloalquilo o alquilo inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iee, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iee, R¹⁸⁷ es cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo inferior.

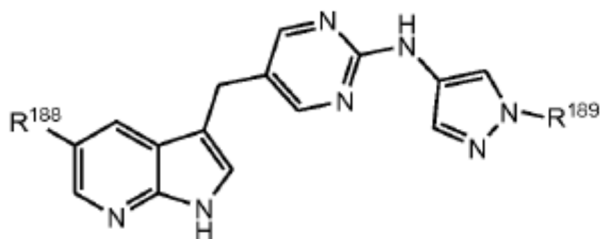
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iee, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iee, R¹⁸⁷ es ciclopropilo o alquilo inferior.

- 35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iee, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iee, R¹⁸⁷ es alquilo inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iee, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iee, R¹⁸⁷ es alquilo C₁₋₃.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I, R^{187} es etilo.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Iff siguiente:



Fórmula Iff

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

R^{188} es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

10 R^{189} es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iff, R^{188} es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R^{188} es hidrógeno, cloro o alquilo C_{1-3} . En una realización, R^{188} es hidrógeno, cloro o metilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iff, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iff, R^{189} es cicloalquilo o alquilo inferior.

15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iff, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iff, R^{189} es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo inferior.

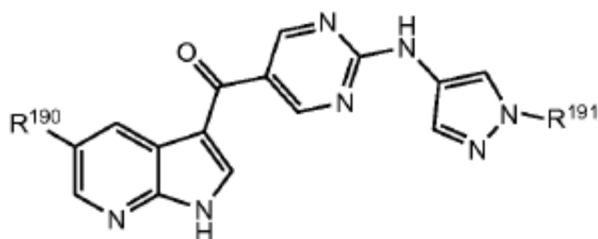
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iff, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iff, R^{189} es ciclopropilo o alquilo inferior.

20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iff, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iff, R^{189} es alquilo inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iff, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iff, R^{189} es alquilo C_{1-3} .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iff, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iff, R^{189} es etilo.

25 En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Igg siguiente:



Fórmula Igg

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

30 en el que:

R^{190} es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R^{191} es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Igg, R¹⁹⁰ es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R¹⁹⁰ es hidrógeno, cloro o alquilo C₁₋₃. En una realización, R¹⁹⁰ es hidrógeno, cloro o metilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Igg, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Igg, R¹⁹¹ es cicloalquilo o alquilo inferior.

- 5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Igg, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Igg, R¹⁹¹ es cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo inferior.

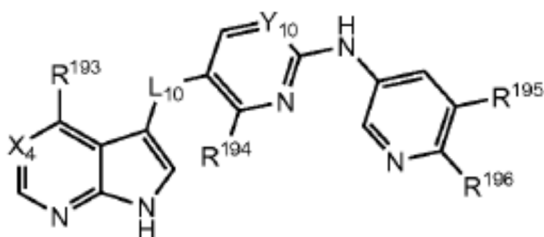
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Igg, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Igg, R¹⁹¹ es ciclopropilo o alquilo inferior.

- 10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Igg, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Igg, R¹⁹¹ es alquilo inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Igg, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Igg, R¹⁹¹ es alquilo C₁₋₃.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Igg, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Igg, R¹⁹¹ es etilo.

- 15 En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Ihh siguiente:



Fórmula Ihh

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

- 20 en el que:

X₄ es -N=, -C(H)=, o -C(R¹⁹²)=;

Y₁₀ es -N= y R¹⁹⁴ es hidrógeno; o Y₁₀ es -C(H)= y R¹⁹⁴ es flúor;

L₁₀ es -C(H₂)- o -C(O)-;

cuando X₄ es -C(R¹⁹²)=, R¹⁹³ es hidrógeno;

- 25 cuando X₄ es -N= o -C(H)=, R¹⁹³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁹⁷, y -O-R¹⁹⁸;

R¹⁹² es flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R¹⁹⁵ es hidrógeno y R¹⁹⁶ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

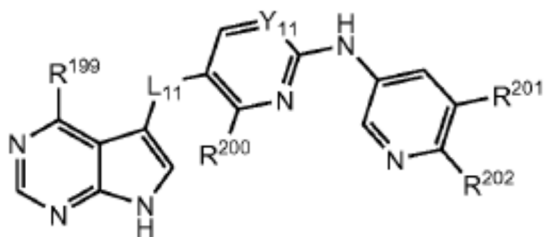
- 30 R¹⁹⁶ es hidrógeno y R¹⁹⁵ es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R¹⁹⁷ es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R¹⁹⁸ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior.

- 35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ihh, X₄ es -N= y R¹⁹³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁹⁷, y -O-R¹⁹⁸. En una realización, X₄ es -N= y R¹⁹³ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización, X₄ es -N= y R¹⁹³ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₃ sustituido con alcoxi C₁₋₃. En una realización, X₄ es -N= y R¹⁹³ se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Iii siguiente:



Fórmula Iii

5 o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

Y_{11} es $-N=$ y R^{200} es hidrógeno; o Y_{11} es $-C(H)=$ y R^{200} es flúor;

L_{11} es $-C(H_2)-$ o $-C(O)-$;

10 R^{199} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{203} , y $-O-R^{204}$;

R^{201} es hidrógeno y R^{202} es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

R^{202} es hidrógeno y R^{201} es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

15 R^{203} es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R^{204} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, R^{199} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización, R^{199} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , y alcoxi C_{1-3} sustituido con alcoxi C_{1-3} . En una realización, R^{199} se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{202} es hidrógeno y R^{201} es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{202} es hidrógeno y R^{201} es alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{202} es hidrógeno y R^{201} es alquilo inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{202} es hidrógeno y R^{201} es alquilo C_{1-3} . En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{202} es hidrógeno y R^{201} es metilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{201} es hidrógeno y R^{202} es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{201} es hidrógeno y R^{202} es flúor, cloro, bromo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{201} es hidrógeno y R^{202} es cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{201} es hidrógeno y R^{202} es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{201} es hidrógeno y R^{202} es cicloalquilo o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1, 2, ó 3 flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{201} es hidrógeno y R^{202} es ciclopropilo o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1, 2, ó 3 flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{201} es hidrógeno y R^{202} es ciclopropilo, trifluorometilo, metilo o etilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{201} es hidrógeno y R^{202} es cicloalquilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{201} es hidrógeno y R^{202} es ciclopropilo.

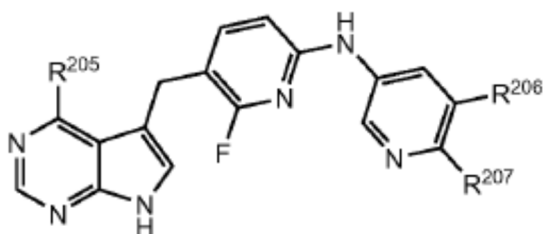
5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{201} es hidrógeno y R^{202} es alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{201} es hidrógeno y R^{202} es alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1, 2, ó 3 flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{201} es hidrógeno y R^{202} es trifluorometilo, metilo o etilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{201} es hidrógeno y R^{202} es trifluorometilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{201} es hidrógeno y R^{202} es metilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{201} es hidrógeno y R^{202} es etilo.

15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{201} es hidrógeno y R^{202} es alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{201} es hidrógeno y R^{202} es alcoxi inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{201} es hidrógeno y R^{202} es alcoxi C_{1-3} . En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{201} es hidrógeno y R^{202} es metoxi o etoxi. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{201} es hidrógeno y R^{202} es metoxi. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, R^{201} es hidrógeno y R^{202} es etoxi.

25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, L_{11} es $-C(H_2)-$. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, L_{11} es $-C(O)-$.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, Y_{11} es $-N=$ y R^{200} es hidrógeno. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iii, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iii, Y_{11} es $-C(H)=$ y R^{200} es flúor.

30 En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Ijj siguiente:



Fórmula Ijj

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

35 en el que:

R^{205} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{208} , y $-O-R^{209}$;

R^{206} es hidrógeno y R^{207} es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

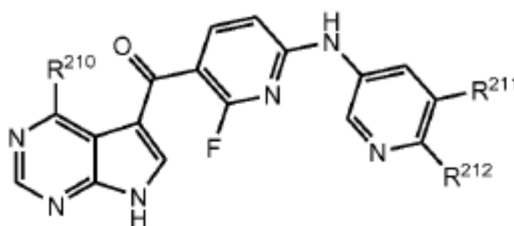
40 R^{207} es hidrógeno y R^{206} es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R^{208} es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R^{209} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior.

45 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ijj, R^{205} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización, R^{205} se selecciona del

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Ikk siguiente:



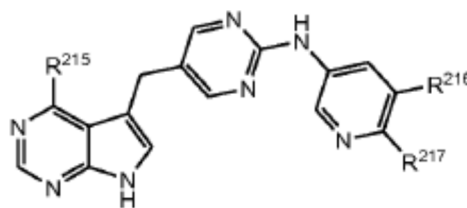
Fórmula Ikk

- 5 o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste, en el que:
- R^{210} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{213} , y $-O-R^{214}$;
- 10 R^{211} es hidrógeno y R^{212} es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o
- R^{212} es hidrógeno y R^{211} es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;
- R^{213} es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y
- R^{214} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior.
- 15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, R^{210} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización, R^{210} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , y alcoxi C_{1-3} sustituido con alcoxi C_{1-3} . En una realización, R^{210} se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.
- 20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{212} es hidrógeno y R^{211} es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{212} es hidrógeno y R^{211} es alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{212} es hidrógeno y R^{211} es alquilo inferior.
- 25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{212} es hidrógeno y R^{211} es alquilo C_{1-3} . En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{212} es hidrógeno y R^{211} es metilo.
- 30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{211} es hidrógeno y R^{212} es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{211} es hidrógeno y R^{212} es flúor, cloro, bromo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{211} es hidrógeno y R^{212} es cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.
- 35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{211} es hidrógeno y R^{212} es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{211} es hidrógeno y R^{212} es cicloalquilo o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1, 2, ó 3 flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{211} es hidrógeno y R^{212} es ciclopropilo o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1, 2, ó 3 flúor.
- 40 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{211} es hidrógeno y R^{212} es ciclopropilo, trifluorometilo, metilo o etilo.
- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de
- 45 Fórmula Ikk, R^{211} es hidrógeno y R^{212} es cicloalquilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{211} es hidrógeno y R^{212} es ciclopropilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{211} es hidrógeno y R^{212} es alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{211} es hidrógeno y R^{212} es alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1, 2, ó 3 flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{211} es hidrógeno y R^{212} es trifluorometilo, metilo o etilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{211} es hidrógeno y R^{212} es trifluorometilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{211} es hidrógeno y R^{212} es metilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{211} es hidrógeno y R^{212} es etilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{211} es hidrógeno y R^{212} es alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{211} es hidrógeno y R^{212} es alcoxi inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{211} es hidrógeno y R^{212} es alcoxi C_{1-3} . En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{211} es hidrógeno y R^{212} es metoxi o etoxi. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{211} es hidrógeno y R^{212} es metoxi. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ikk, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ikk, R^{211} es hidrógeno y R^{212} es etoxi.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Imm siguiente:



Fórmula Imm

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste, en el que:

R^{215} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{218} , y $-O-R^{219}$,

R^{216} es hidrógeno y R^{217} es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

R^{217} es hidrógeno y R^{216} es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

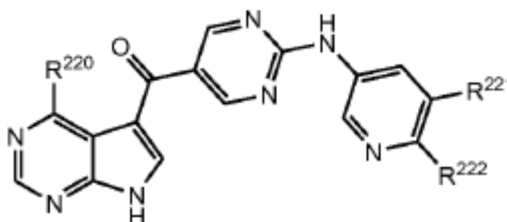
R^{218} es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R^{219} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, R^{215} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización, R^{215} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , y alcoxi C_{1-3} sustituido con alcoxi C_{1-3} . En una realización, R^{215} se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R^{217} es hidrógeno y R^{216} es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R^{217} es hidrógeno y R^{216} es alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R^{217} es hidrógeno y R^{216} es alquilo inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R^{217} es hidrógeno y R^{216} es alquilo C_{1-3} . En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R^{217} es hidrógeno y R^{216} es metilo.

- 5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es flúor, cloro, bromo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.
- 10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es cicloalquilo o alquilo C₁₋₃ sustituido opcionalmente con 1, 2, ó 3 flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es ciclopropilo o alquilo C₁₋₃ sustituido opcionalmente con 1, 2, ó 3 flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es ciclopropilo, trifluorometilo, metilo o etilo.
- 15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es cicloalquilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es ciclopropilo.
- 20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es alquilo C₁₋₃ sustituido opcionalmente con 1, 2, ó 3 flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es trifluorometilo, metilo o etilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es trifluorometilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es metilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es etilo.
- 25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es alcoxi inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es alcoxi C₁₋₃. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es metoxi o etoxi. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es metoxi. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es etoxi.
- 30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es alcoxi C₁₋₃. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es metoxi o etoxi. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es metoxi. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Imm, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Imm, R²¹⁶ es hidrógeno y R²¹⁷ es etoxi.
- 35 En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Inn siguiente:
- 40



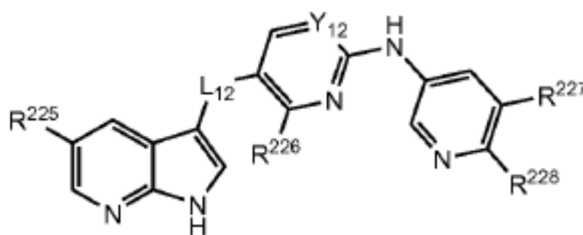
Fórmula Inn

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

- 45 R²²⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R²²³, y -O-R²²⁴;
- R²²¹ es hidrógeno y R²²² es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Ioo siguiente:



Fórmula Ioo

- 5 o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste, en el que:

Y_{12} es $-N=$ y R^{226} es hidrógeno; o Y_{12} es $-C(H)=$ y R^{226} es flúor;

L_{12} es $-C(H_2)-$ o $-C(O)-$;

R^{225} es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

- 10 R^{227} es hidrógeno y R^{228} es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

R^{228} es hidrógeno y R^{227} es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

- 15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, R^{225} es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R^{225} es hidrógeno, cloro o alquilo C_{1-3} . En una realización, R^{225} es hidrógeno, cloro o metilo.

- 20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{228} es hidrógeno y R^{227} es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{228} es hidrógeno y R^{227} es alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{228} es hidrógeno y R^{227} es alquilo inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{228} es hidrógeno y R^{227} es alquilo C_{1-3} . En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{228} es hidrógeno y R^{227} es metilo.

- 30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{227} es hidrógeno y R^{228} es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{227} es hidrógeno y R^{228} es flúor, cloro, bromo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{227} es hidrógeno y R^{228} es flúor, cloro, bromo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{227} es hidrógeno y R^{228} es cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

- 35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{227} es hidrógeno y R^{228} es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{227} es hidrógeno y R^{228} es cicloalquilo o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1, 2, ó 3 flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{227} es hidrógeno y R^{228} es ciclopropilo o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1, 2, ó 3 flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{227} es hidrógeno y R^{228} es ciclopropilo, trifluorometilo, metilo o etilo.

- 40 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{227} es hidrógeno y R^{228} es cicloalquilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{227} es hidrógeno y R^{228} es ciclopropilo.

- 45 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{227} es hidrógeno y R^{228} es alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo,

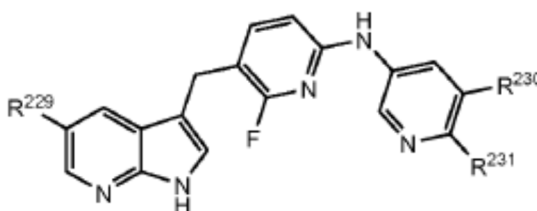
5 R^{227} es hidrógeno y R^{228} es alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1, 2, ó 3 flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{227} es hidrógeno y R^{228} es trifluorometilo, metilo o etilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{227} es hidrógeno y R^{228} es trifluorometilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{227} es hidrógeno y R^{228} es metilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{227} es hidrógeno y R^{228} es etilo.

10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{227} es hidrógeno y R^{228} es alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{227} es hidrógeno y R^{228} es alcoxi inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{227} es hidrógeno y R^{228} es alcoxi C_{1-3} . En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{227} es hidrógeno y R^{228} es metoxi o etoxi. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{227} es hidrógeno y R^{228} es metoxi. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, R^{227} es hidrógeno y R^{228} es etoxi.

20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, L_{12} es $-C(H_2)-$. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, L_{12} es $-C(O)-$.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, Y_{12} es $-N=$ y R^{226} es hidrógeno. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ioo, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ioo, Y_{12} es $-C(H)=$ y R^{226} es flúor.

25 En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Ipp siguiente:



Fórmula Ipp

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

30 R^{229} es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R^{230} es hidrógeno y R^{231} es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

R^{231} es hidrógeno y R^{230} es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, R^{229} es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R^{229} es hidrógeno, cloro o alquilo C_{1-3} . En una realización, R^{229} es hidrógeno, cloro o metilo.

40 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R^{231} es hidrógeno y R^{230} es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R^{231} es hidrógeno y R^{230} es alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R^{231} es hidrógeno y R^{230} es alquilo inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R^{231} es hidrógeno y R^{230} es alquilo C_{1-3} . En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R^{231} es hidrógeno y R^{230} es metilo.

5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R²³⁰ es hidrógeno y R²³¹ es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R²³⁰ es hidrógeno y R²³¹ es flúor, cloro, bromo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R²³⁰ es hidrógeno y R²³¹ es cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

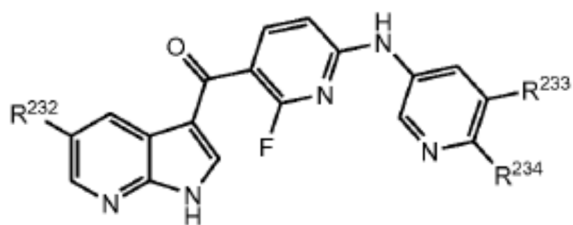
10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R²³⁰ es hidrógeno y R²³¹ es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R²³⁰ es hidrógeno y R²³¹ es cicloalquilo o alquilo C₁₋₃ sustituido opcionalmente con 1, 2, ó 3 flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R²³⁰ es hidrógeno y R²³¹ es ciclopropilo o alquilo C₁₋₃ sustituido opcionalmente con 1, 2, ó 3 flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R²³⁰ es hidrógeno y R²³¹ es ciclopropilo, trifluorometilo, metilo o etilo.

15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R²³⁰ es hidrógeno y R²³¹ es cicloalquilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R²³⁰ es hidrógeno y R²³¹ es ciclopropilo.

20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R²³⁰ es hidrógeno y R²³¹ es alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R²³⁰ es hidrógeno y R²³¹ es alquilo C₁₋₃ sustituido opcionalmente con 1, 2, ó 3 flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R²³⁰ es hidrógeno y R²³¹ es trifluorometilo, metilo o etilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R²³⁰ es hidrógeno y R²³¹ es trifluorometilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R²³⁰ es hidrógeno y R²³¹ es metilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R²³⁰ es hidrógeno y R²³¹ es etilo.

30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R²³⁰ es hidrógeno y R²³¹ es alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R²³⁰ es hidrógeno y R²³¹ es alcoxi inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R²³⁰ es hidrógeno y R²³¹ es alcoxi C₁₋₃. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R²³⁰ es hidrógeno y R²³¹ es metoxi o etoxi. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R²³⁰ es hidrógeno y R²³¹ es metoxi. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ipp, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ipp, R²³⁰ es hidrógeno y R²³¹ es etoxi.

40 En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Iqq siguiente:



Fórmula Iqq

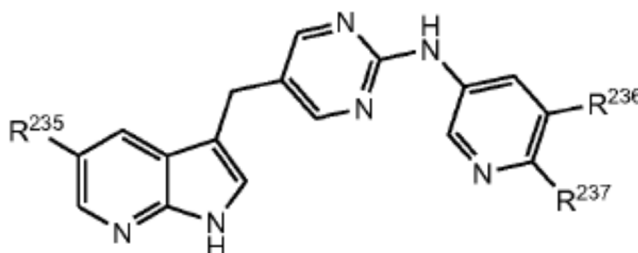
o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

45 R²³² es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R²³³ es hidrógeno y R²³⁴ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Irr siguiente:



Fórmula Irr

5 o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

R^{235} es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R^{236} es hidrógeno y R^{237} es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

10 R^{237} es hidrógeno y R^{236} es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, R^{235} es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R^{235} es hidrógeno, cloro o alquilo C_{1-3} . En una realización, R^{235} es hidrógeno, cloro o metilo.

15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{237} es hidrógeno y R^{236} es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{237} es hidrógeno y R^{236} es alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{237} es hidrógeno y R^{236} es alquilo inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{237} es hidrógeno y R^{236} es alquilo C_{1-3} . En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{237} es hidrógeno y R^{236} es metilo.

25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{236} es hidrógeno y R^{237} es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{236} es hidrógeno y R^{237} es flúor, cloro, bromo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{236} es hidrógeno y R^{237} es cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

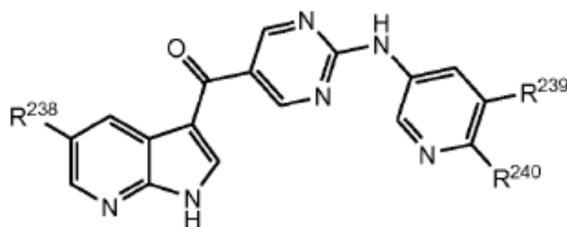
30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{236} es hidrógeno y R^{237} es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{236} es hidrógeno y R^{237} es cicloalquilo o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{236} es hidrógeno y R^{237} es ciclopropilo o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{236} es hidrógeno y R^{237} es ciclopropilo, trifluorometilo, metilo o etilo.

40 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{236} es hidrógeno y R^{237} es cicloalquilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{236} es hidrógeno y R^{237} es ciclopropilo.

45 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{236} es hidrógeno y R^{237} es alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{236} es hidrógeno y R^{237} es alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{236} es hidrógeno y R^{237} es trifluorometilo, metilo o etilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera

de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{236} es hidrógeno y R^{237} es trifluorometilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{236} es hidrógeno y R^{237} es metilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{236} es hidrógeno y R^{237} es etilo.

- 5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{236} es hidrógeno y R^{237} es alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{236} es hidrógeno y R^{237} es alcoxi inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{236} es hidrógeno y R^{237} es alcoxi C₁₋₃. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{236} es hidrógeno y R^{237} es metoxi o etoxi. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{236} es hidrógeno y R^{237} es metoxi. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Irr, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Irr, R^{236} es hidrógeno y R^{237} es etoxi.
- 10
- 15 En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Iss siguiente:



Fórmula Iss

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

- 20 en el que:

R^{238} es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R^{239} es hidrógeno y R^{240} es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

- 25 R^{240} es hidrógeno y R^{239} es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iss, R^{238} es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R^{238} es hidrógeno, cloro o alquilo C₁₋₃. En una realización, R^{238} es hidrógeno, cloro o metilo.

- 30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iss, R^{240} es hidrógeno y R^{239} es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iss, R^{240} es hidrógeno y R^{239} es alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iss, R^{240} es hidrógeno y R^{239} es alquilo inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iss, R^{240} es hidrógeno y R^{239} es alquilo C₁₋₃. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iss, R^{240} es hidrógeno y R^{239} es metilo.
- 35

- 40 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iss, R^{239} es hidrógeno y R^{240} es flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iss, R^{239} es hidrógeno y R^{240} es flúor, cloro, bromo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iss, R^{239} es hidrógeno y R^{240} es cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

- 45 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iss, R^{239} es hidrógeno y R^{240} es cicloalquilo o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iss, R^{239} es hidrógeno y R^{240} es cicloalquilo o alquilo C₁₋₃ sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 flúor. En

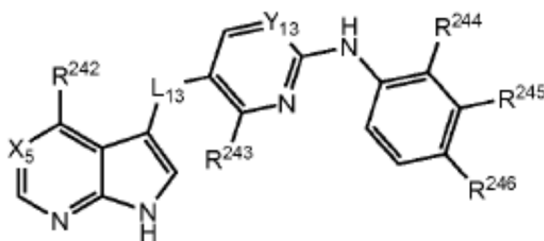
algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I ss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I ss, R²³⁹ es hidrógeno y R²⁴⁰ es ciclopropilo o alquilo C₁₋₃ sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I ss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I ss, R²³⁹ es hidrógeno y R²⁴⁰ es ciclopropilo, trifluorometilo, metilo o etilo.

- 5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I ss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I ss, R²³⁹ es hidrógeno y R²⁴⁰ es cicloalquilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I ss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I ss, R²³⁹ es hidrógeno y R²⁴⁰ es ciclopropilo.

- 10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I ss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I ss, R²³⁹ es hidrógeno y R²⁴⁰ es alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I ss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I ss, R²³⁹ es hidrógeno y R²⁴⁰ es alquilo C₁₋₃ sustituido opcionalmente con 1, 2, ó 3 flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I ss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I ss, R²³⁹ es hidrógeno y R²⁴⁰ es trifluorometilo, metilo o etilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I ss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I ss, R²³⁹ es hidrógeno y R²⁴⁰ es trifluorometilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I ss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I ss, R²³⁹ es hidrógeno y R²⁴⁰ es metilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I ss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I ss, R²³⁹ es hidrógeno y R²⁴⁰ es etilo.

- 20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I ss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I ss, R²³⁹ es hidrógeno y R²⁴⁰ es alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I ss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I ss, R²³⁹ es hidrógeno y R²⁴⁰ es alcoxi inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I ss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I ss, R²³⁹ es hidrógeno y R²⁴⁰ es alcoxi C₁₋₃. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I ss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I ss, R²³⁹ es hidrógeno y R²⁴⁰ es metoxi o etoxi. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I ss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I ss, R²³⁹ es hidrógeno y R²⁴⁰ es metoxi. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I ss, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I ss, R²³⁹ es hidrógeno y R²⁴⁰ es etoxi.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula I tt siguiente:



30

Fórmula I tt

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

X₅ es -N=, -C(H)=, o -C(R²⁴¹)=;

- 35 Y₁₃ es -N= y R²⁴³ es hidrógeno; o Y₁₃ es -C(H)= y R²⁴³ es flúor;

L₁₃ es -C(H₂)- o -C(O)-;

cuando X₅ es -C(R²⁴¹)=, R²⁴² es hidrógeno;

cuando X₅ es -N= o -C(H)=, R²⁴² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R²⁴⁷, y -O-R²⁴⁸;

- 40 R²⁴¹ es flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

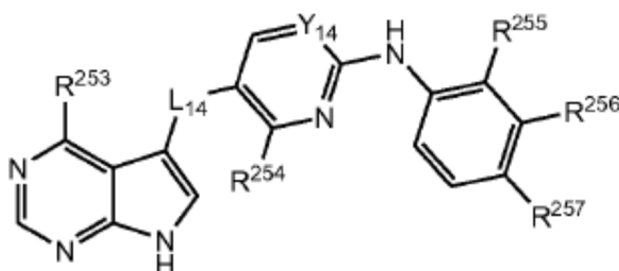
R²⁴⁴ y R²⁴⁵ son hidrógeno y R²⁴⁶ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, -O-R²⁴⁹, -S-R²⁵⁰, -S(O₂)-R²⁵¹, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R²⁵²; o

R²⁴⁴ y R²⁴⁶ son hidrógeno y R²⁴⁵ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

ES 2 641 643 T3

- R^{245} y R^{246} son hidrógeno y R^{244} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o
- R^{244} es hidrógeno, R^{245} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R^{246} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;
- R^{247} es fluoro o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;
- R^{248} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior;
- R^{249} , R^{250} y R^{251} son alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y
- R^{252} es flúor, -OH, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.
- 10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, X_5 es -N= y R^{242} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{247} , y -O- R^{248} . En una realización, X_5 es -N= y R^{242} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización, X_5 es -N= y R^{242} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , y alcoxi C_{1-3} sustituido con alcoxi C_{1-3} . En una realización, X_5 es -N= y R^{242} se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.
- 15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, X_5 es -C(H)= o -C(R^{241})= y R^{241} es flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En una realización, X_5 es -C(H)= o -C(R^{241})= y R^{241} es cloro o alquilo inferior. En una realización, X_5 es -C(H)= o -C(R^{241})= y R^{241} es cloro o alquilo C_{1-3} . En una realización, X_5 es -C(H)= o -C(R^{241})= y R^{241} es cloro o metilo.
- 20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I, R^{244} y R^{245} son hidrógeno y R^{246} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, -O- R^{249} , -S- R^{250} , flúor -S(O₂)- R^{251} , y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{252} . En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I, R^{244} y R^{245} son hidrógeno y R^{246} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor o -OH. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I, R^{244} y R^{245} son hidrógeno y R^{246} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, y alquilo inferior.
- 25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I, R^{244} y R^{246} son hidrógeno y R^{245} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I, R^{244} y R^{246} son hidrógeno y R^{245} es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.
- 30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I, R^{245} y R^{246} son hidrógeno y R^{244} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I, R^{245} y R^{246} son hidrógeno y R^{244} es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.
- 35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I, R^{244} es hidrógeno, R^{245} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R^{246} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I, R^{244} es hidrógeno, R^{245} es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior y R^{246} es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I, R^{244} es hidrógeno, R^{245} es flúor, cloro, o alcoxi inferior y R^{246} es flúor, cloro, o alcoxi inferior.
- 40 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I, L_{13} es -C(H₂)-. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I, L_{13} es -C(O)-.
- 45 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I, Y_{13} es -N= y R^{243} es hidrógeno. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula I, Y_{13} es -C(H)= y R^{243} es flúor.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Iuu siguiente:



Fórmula Iuu

5 o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

Y_{14} es $-N=$ y R^{254} es hidrógeno; o Y_{14} es $-C(H)=$ y R^{254} es flúor;

L_{14} es $-C(H_2)-$ o $-C(O)-$;

10 R^{253} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{258} , y $-O-R^{259}$;

R^{255} y R^{256} son hidrógeno y R^{257} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, $-O-R^{260}$, $-S-R^{261}$, $-S(O_2)-R^{262}$, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{263} ; o

R^{255} y R^{257} son hidrógeno y R^{256} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

15 R^{256} y R^{257} son hidrógeno y R^{255} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

R^{255} es hidrógeno, R^{256} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R^{257} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

20 R^{258} es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R^{259} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior;

R^{260} , R^{261} y R^{262} son alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R^{263} es flúor, $-OH$, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iuu, R^{253} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización, R^{253} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , y alcoxi C_{1-3} sustituido con alcoxi C_{1-3} . En una realización, R^{253} se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iuu, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iuu, R^{255} y R^{256} son hidrógeno y R^{257} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, $-O-R^{260}$, $-S-R^{261}$, $-S(O_2)-R^{262}$, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{263} . En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iuu, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iuu, R^{255} y R^{256} son hidrógeno y R^{257} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilsulfonilo inferior, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor o $-OH$. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iuu, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iuu, R^{255} y R^{256} son hidrógeno y R^{257} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilsulfonilo inferior, y alquilo inferior.

40 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iuu, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iuu, R^{255} y R^{257} son hidrógeno y R^{256} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iuu, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iuu, R^{255} y R^{257} son hidrógeno y R^{256} es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

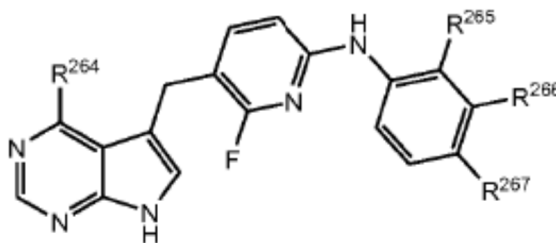
5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iuu, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iuu, R²⁵⁶ y R²⁵⁷ son hidrógeno y R²⁵⁵ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iuu, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iuu, R²⁵⁶ y R²⁵⁷ son hidrógeno y R²⁵⁵ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iuu, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iuu, R²⁵⁵ es hidrógeno, R²⁵⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R²⁵⁷ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iuu, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iuu, R²⁵⁵ es hidrógeno, R²⁵⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior y R²⁵⁷ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iuu, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iuu, R²⁵⁵ es hidrógeno, R²⁵⁶ es flúor, cloro, o alcoxi inferior y R²⁵⁷ es flúor, cloro, o alcoxi inferior.

15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iuu, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iuu, L₁₄ es -C(H₂)-. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iuu, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iuu, L₁₄ es -C(O)-.

20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iuu, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iuu, Y₁₄ es -N= y R²⁵⁴ es hidrógeno. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iuu, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iuu, Y₁₄ es -C(H)= y R²⁵⁴ es flúor.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Ivv siguiente:



Fórmula Ivv

25 o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

R²⁶⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R²⁶⁸, y -O-R²⁶⁹;

30 R²⁶⁵ y R²⁶⁶ son hidrógeno y R²⁶⁷ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, -O-R²⁷⁰, -S-R²⁷¹, -S(O₂)-R²⁷², y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R²⁷³; o

R²⁶⁵ y R²⁶⁷ son hidrógeno y R²⁶⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

R²⁶⁶ y R²⁶⁷ son hidrógeno y R²⁶⁵ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

35 R²⁶⁵ es hidrógeno, R²⁶⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R²⁶⁷ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R²⁶⁸ es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R²⁶⁹ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior;

40 R²⁷⁰, R²⁷¹ y R²⁷² son alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R²⁷³ es flúor, -OH, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ivv, R²⁶⁴ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización, R²⁶⁴ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₃ sustituido con alcoxi C₁₋₃. En una realización, R²⁶⁴ se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

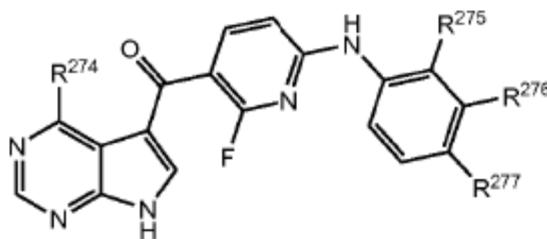
5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ivv, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ivv, R²⁶⁵ y R²⁶⁶ son hidrógeno y R²⁶⁷ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, -O-R²⁷⁰, -S-R²⁷¹, -S(O₂)-R²⁷², y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R²⁷³. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ivv, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ivv, R²⁶⁵ y R²⁶⁶ son hidrógeno y R²⁶⁷ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor o -OH. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ivv, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ivv, R²⁶⁵ y R²⁶⁶ son hidrógeno y R²⁶⁷ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, y alquilo inferior.

15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ivv, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ivv, R²⁶⁵ y R²⁶⁷ son hidrógeno y R²⁶⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ivv, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ivv, R²⁶⁵ y R²⁶⁷ son hidrógeno y R²⁶⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ivv, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ivv, R²⁶⁶ y R²⁶⁷ son hidrógeno y R²⁶⁵ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ivv, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ivv, R²⁶⁶ y R²⁶⁷ son hidrógeno y R²⁶⁵ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ivv, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ivv, R²⁶⁵ es hidrógeno, R²⁶⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R²⁶⁷ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ivv, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ivv, R²⁶⁵ es hidrógeno, R²⁶⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior y R²⁶⁷ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ivv, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ivv, R²⁶⁵ es hidrógeno, R²⁶⁶ es flúor, cloro, o alcoxi inferior y R²⁶⁷ es flúor, cloro, o alcoxi inferior.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Iww siguiente:



35 Fórmula Iww

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

R²⁷⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R²⁷⁸, y -O-R²⁷⁹,

40 R²⁷⁵ y R²⁷⁶ son hidrógeno y R²⁷⁷ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, -O-R²⁸⁰, -S-R²⁸¹, -S(O₂)-R²⁸², y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R²⁸³; o

R²⁷⁵ y R²⁷⁷ son hidrógeno y R²⁷⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

45 R²⁷⁶ y R²⁷⁷ son hidrógeno y R²⁷⁵ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

R²⁷⁵ es hidrógeno, R²⁷⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R²⁷⁷ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R²⁷⁸ es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

5 R²⁷⁹ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior;

R²⁸⁰, R²⁸¹ y R²⁸² son alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R²⁸³ es flúor, -OH, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lww, R²⁷⁴ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización, R²⁷⁴ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₃ sustituido con alcoxi C₁₋₃. En una realización, R²⁷⁴ se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

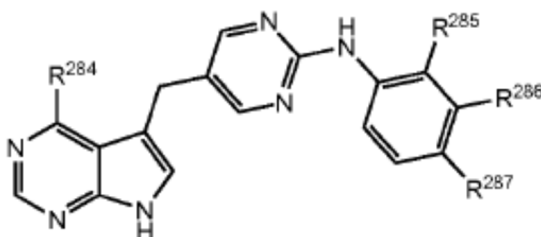
15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lww, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lww, R²⁷⁵ y R²⁷⁶ son hidrógeno y R²⁷⁷ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro -O-R²⁸⁰, -S-R²⁸¹, -S(O₂)-R²⁸², y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R²⁸³. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lww, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lww, R²⁷⁵ y R²⁷⁶ son hidrógeno y R²⁷⁷ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor o -OH. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lww, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lww, R²⁷⁵ y R²⁷⁶ son hidrógeno y R²⁷⁷ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, y alquilo inferior.

20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lww, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lww, R²⁷⁵ y R²⁷⁷ son hidrógeno y R²⁷⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lww, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lww, R²⁷⁵ y R²⁷⁷ son hidrógeno y R²⁷⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lww, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lww, R²⁷⁶ y R²⁷⁷ son hidrógeno y R²⁷⁵ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lww, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lww, R²⁷⁶ y R²⁷⁷ son hidrógeno y R²⁷⁵ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lww, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lww, R²⁷⁵ es hidrógeno, R²⁷⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R²⁷⁷ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lww, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lww, R²⁷⁵ es hidrógeno, R²⁷⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior y R²⁷⁷ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lww, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lww, R²⁷⁵ es hidrógeno, R²⁷⁶ es flúor, cloro, o alcoxi inferior y R²⁷⁷ es flúor, cloro, o alcoxi inferior.

40 En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula lxx siguiente:



Fórmula lxx

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

45 en el que:

R^{284} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{288} , y $-O-R^{289}$,

R^{285} y R^{286} son hidrógeno y R^{287} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, $-O-R^{290}$, $-S-R^{291}$, $-S(O_2)-R^{292}$, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{293} ; o

- 5 R^{285} y R^{287} son hidrógeno y R^{286} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

R^{286} y R^{287} son hidrógeno y R^{285} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

- 10 R^{285} es hidrógeno, R^{286} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R^{287} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R^{288} es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R^{289} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior;

R^{290} , R^{291} y R^{292} son alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

- 15 R^{293} es flúor, $-OH$, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ixx, R^{284} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización, R^{284} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , y alcoxi C_{1-3} sustituido con alcoxi C_{1-3} . En una realización, R^{284} se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.

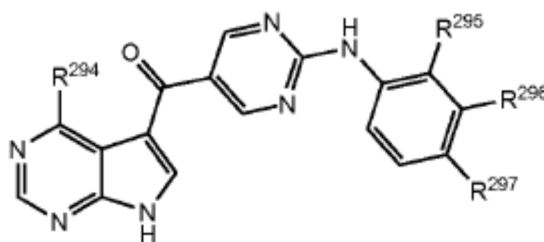
- 20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ixx, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ixx, R^{285} y R^{286} son hidrógeno y R^{287} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, $-O-R^{290}$, $-S-R^{291}$, $-S(O_2)-R^{292}$, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{293} . En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ixx, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ixx, R^{285} y R^{286} son hidrógeno y R^{287} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor o $-OH$. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ixx, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ixx, R^{285} y R^{286} son hidrógeno y R^{287} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, y alquilo inferior.

- 30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ixx, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ixx, R^{285} y R^{287} son hidrógeno y R^{286} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ixx, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ixx, R^{285} y R^{287} son hidrógeno y R^{286} es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

- 35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ixx, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ixx, R^{286} y R^{287} son hidrógeno y R^{285} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ixx, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ixx, R^{286} y R^{287} son hidrógeno y R^{285} es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

- 40 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ixx, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ixx, R^{285} es hidrógeno, R^{286} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R^{287} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ixx, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ixx, R^{285} es hidrógeno, R^{286} es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior y R^{287} es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Ixx, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Ixx, R^{285} es hidrógeno, R^{286} es flúor, cloro, o alcoxi inferior y R^{287} es flúor, cloro, o alcoxi inferior.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Iyy siguiente:

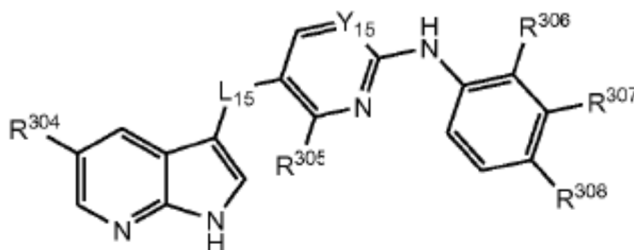


Fórmula Iyy

- 5 o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste, en el que:
- R^{294} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{298} , y $-O-R^{299}$;
- 10 R^{295} y R^{296} son hidrógeno y R^{297} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, $-O-R^{300}$, $-S-R^{301}$, $-S(O_2)-R^{302}$, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{303} ; o
- R^{295} y R^{297} son hidrógeno y R^{296} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o
- R^{296} y R^{297} son hidrógeno y R^{295} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o
- 15 R^{295} es hidrógeno, R^{296} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R^{297} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;
- R^{298} es flúor o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;
- R^{299} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más flúor, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior;
- 20 R^{300} , R^{301} y R^{302} son alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y
- R^{303} es flúor, $-OH$, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.
- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iyy, R^{294} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior. En una realización, R^{294} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , y alcoxi C_{1-3} sustituido con alcoxi C_{1-3} . En una
- 25 realización, R^{294} se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, y 2-metoxi-etoxi.
- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iyy, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iyy, R^{295} y R^{296} son hidrógeno y R^{297} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, $-O-R^{300}$, $-S-R^{301}$, $-S(O_2)-R^{302}$, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{303} . En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iyy, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iyy, R^{295} y R^{296} son hidrógeno y
- 30 R^{297} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilsulfonilo inferior, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor o $-OH$. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iyy, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iyy, R^{295} y R^{296} son hidrógeno y R^{297} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilsulfonilo inferior, y alquilo inferior.
- 35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iyy, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iyy, R^{295} y R^{297} son hidrógeno y R^{296} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iyy, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iyy, R^{295} y R^{297} son hidrógeno y R^{296} es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.
- 40 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iyy, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iyy, R^{296} y R^{297} son hidrógeno y R^{295} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iyy, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iyy, R^{296} y R^{297} son hidrógeno y R^{295} es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iyy, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iyy, R²⁹⁵ es hidrógeno, R²⁹⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R²⁹⁷ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iyy, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iyy, R²⁹⁵ es hidrógeno, R²⁹⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior y R²⁹⁷ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iyy, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iyy, R²⁹⁵ es hidrógeno, R²⁹⁶ es flúor, cloro, o alcoxi inferior y R²⁹⁷ es flúor, cloro, o alcoxi inferior.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Izz siguiente:



Fórmula Izz

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

15 Y₁₅ es -N= y R³⁰⁵ es hidrógeno; o Y₁₅ es -C(H)= y R³⁰⁵ es flúor;

L₁₅ es -C(H₂)- o -C(O)-;

R³⁰⁴ es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R³⁰⁶ y R³⁰⁷ son hidrógeno y R³⁰⁸ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, -O-R³⁰⁹, -S-R³¹⁰, -S(O₂)-R³¹¹, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R³¹²; o

20 R³⁰⁶ y R³⁰⁸ son hidrógeno y R³⁰⁷ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

R³⁰⁷ y R³⁰⁸ son hidrógeno y R³⁰⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

25 R³⁰⁶ es hidrógeno, R³⁰⁷ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R³⁰⁸ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R³⁰⁹, R³¹⁰ y R³¹¹ son alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R³¹² es flúor, -OH, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Izz, R³⁰⁴ es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R³⁰⁴ es cloro o alquilo C₁₋₃. En una realización, R³⁰⁴ es cloro o metilo.

35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Izz, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Izz, R³⁰⁶ y R³⁰⁷ son hidrógeno y R³⁰⁸ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, -O-R³⁰⁹, -S-R³¹⁰, -S(O₂)-R³¹¹, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R³¹². En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Izz, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Izz, R³⁰⁶ y R³⁰⁷ son hidrógeno y R³⁰⁸ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor o -OH. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Izz, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Izz, R³⁰⁶ y R³⁰⁷ son hidrógeno y R³⁰⁸ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, y alquilo inferior.

40 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Izz, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Izz, R³⁰⁶ y R³⁰⁸ son hidrógeno y R³⁰⁷ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de

Fórmula Izz, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Izz, R³⁰⁶ y R³⁰⁸ son hidrógeno y R³⁰⁷ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

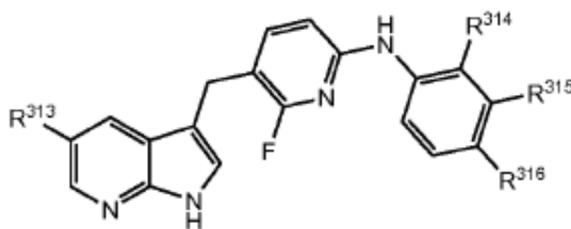
5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Izz, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Izz, R³⁰⁷ y R³⁰⁸ son hidrógeno y R³⁰⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Izz, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Izz, R³⁰⁷ y R³⁰⁸ son hidrógeno y R³⁰⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Izz, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Izz, R³⁰⁶ es hidrógeno, R³⁰⁷ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R³⁰⁸ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Izz, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Izz, R³⁰⁶ es hidrógeno, R³⁰⁷ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior y R³⁰⁸ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Izz, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Izz, R³⁰⁶ es hidrógeno, R³⁰⁷ es flúor, cloro, o alcoxi inferior y R³⁰⁸ es flúor, cloro, o alcoxi inferior.

15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Izz, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Izz, L₁₅ es -C(H₂)-. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Izz, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Izz, L₁₅ es -C(O)-.

20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Izz, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Izz, Y₁₅ es -N= y R³⁰⁵ es hidrógeno. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Izz, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Izz, Y₁₅ es -C(H)= y R³⁰⁵ es flúor.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula lab siguiente:



25 Fórmula lab

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

R³¹³ es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

30 R³¹⁴ y R³¹⁵ son hidrógeno y R³¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, -O-R³¹⁷, -S-R³¹⁸, -S(O₂)-R³¹⁹, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R³²⁰; o

R³¹⁴ y R³¹⁶ son hidrógeno y R³¹⁵ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

R³¹⁵ y R³¹⁶ son hidrógeno y R³¹⁴ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

35 R³¹⁴ es hidrógeno, R³¹⁵ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R³¹⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R³¹⁷, R³¹⁸ y R³¹⁹ son alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R³²⁰ es flúor, -OH, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

40 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lab, R³¹³ es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R³¹³ es cloro o alquilo C₁₋₃. En una realización, R³¹³ es cloro o metilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lab, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lab, R³¹⁴ y R³¹⁵ son hidrógeno y R³¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, -O-R³¹⁷, -S-R³¹⁸, -S(O₂)-R³¹⁹, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R³²⁰. En algunas realizaciones de compuestos

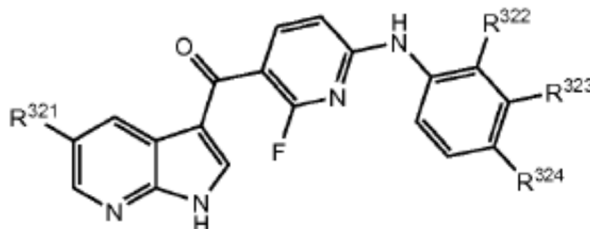
de Fórmula lab, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lab, R³¹⁴ y R³¹⁵ son hidrógeno y R³¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor o -OH. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lab, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lab, R³¹⁴ y R³¹⁵ son hidrógeno y R³¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, y alquilo inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lab, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lab, R³¹⁴ y R³¹⁶ son hidrógeno y R³¹⁵ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lab, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lab, R³¹⁴ y R³¹⁶ son hidrógeno y R³¹⁵ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lab, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lab, R³¹⁵ y R³¹⁶ son hidrógeno y R³¹⁴ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lab, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lab, R³¹⁵ y R³¹⁶ son hidrógeno y R³¹⁴ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lab, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lab, R³¹⁴ es hidrógeno, R³¹⁵ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R³¹⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lab, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lab, R³¹⁴ es hidrógeno, R³¹⁵ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior y R³¹⁶ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lab, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lab, R³¹⁴ es hidrógeno, R³¹⁵ es flúor, cloro, o alcoxi inferior y R³¹⁶ es flúor, cloro, o alcoxi inferior.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula lac siguiente:



Fórmula lac

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste, en el que:

R³²¹ es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R³²² y R³²³ son hidrógeno y R³²⁴ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, -O-R³²⁵, -S-R³²⁶, -S(O₂)-R³²⁷, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R³²⁸; o

R³²² y R³²⁴ son hidrógeno y R³²³ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

R³²³ y R³²⁴ son hidrógeno y R³²² es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

R³²² es hidrógeno, R³²³ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R³²⁴ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R³²⁵, R³²⁶ y R³²⁷ son alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R³²⁸ es flúor, -OH, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iac, R^{321} es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R^{321} es cloro o alquilo C_{1-3} . En una realización, R^{321} es cloro o metilo.

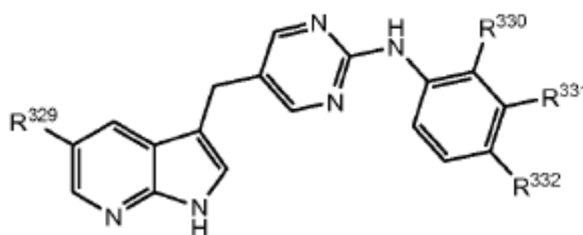
5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iac, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iac, R^{322} y R^{323} son hidrógeno y R^{324} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, $-O-R^{325}$, $-S-R^{326}$, $-S(O_2)-R^{327}$, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{328} . En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iac, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iac, R^{322} y R^{323} son hidrógeno y R^{324} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor o $-OH$. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iac, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iac, R^{322} y R^{323} son hidrógeno y R^{324} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, y alquilo inferior.

15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iac, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iac, R^{322} y R^{324} son hidrógeno y R^{323} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iac, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iac, R^{322} y R^{324} son hidrógeno y R^{323} es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iac, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iac, R^{323} y R^{324} son hidrógeno y R^{322} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iac, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iac, R^{323} y R^{324} son hidrógeno y R^{322} es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iac, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iac, R^{322} es hidrógeno, R^{323} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R^{324} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iac, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iac, R^{322} es hidrógeno, R^{323} es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior y R^{324} es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iac, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iac, R^{322} es hidrógeno, R^{323} es flúor, cloro, o alcoxi inferior y R^{324} es flúor, cloro, o alcoxi inferior.

30 En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Iad siguiente:



Fórmula Iad

35 o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

R^{329} es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R^{330} y R^{331} son hidrógeno y R^{332} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, $-O-R^{333}$, $-S-R^{334}$, $-S(O_2)-R^{335}$, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{336} ; o

40 R^{330} y R^{332} son hidrógeno y R^{331} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

R^{331} y R^{332} son hidrógeno y R^{330} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

45 R^{330} es hidrógeno, R^{331} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R^{332} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R^{333} , R^{334} y R^{335} son alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R^{336} es flúor, -OH, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iad, R^{329} es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R^{329} es cloro o alquilo C₁₋₃. En una realización, R^{329} es cloro o metilo.

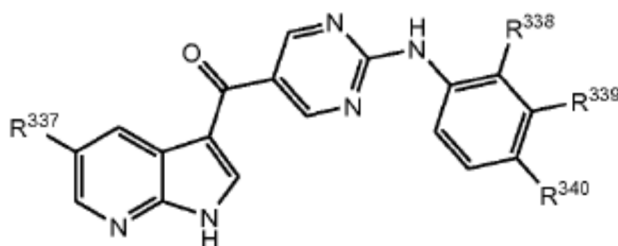
5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iad, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iad, R^{330} y R^{331} son hidrógeno y R^{332} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, -O- R^{333} , -S- R^{334} , -S(O₂)- R^{335} , y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{336} . En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iad, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iad, R^{330} y R^{331} son hidrógeno y R^{332} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor o -OH. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iad, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iad, R^{330} y R^{331} son hidrógeno y R^{332} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, y alquilo inferior.

15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iad, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iad, R^{330} y R^{332} son hidrógeno y R^{331} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iad, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iad, R^{330} y R^{332} son hidrógeno y R^{331} es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iad, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iad, R^{331} y R^{332} son hidrógeno y R^{330} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iad, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iad, R^{331} y R^{332} son hidrógeno y R^{330} es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iad, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iad, R^{330} es hidrógeno, R^{331} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R^{332} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iad, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iad, R^{330} es hidrógeno, R^{331} es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior y R^{332} es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula Iad, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula Iad, R^{330} es hidrógeno, R^{331} es flúor, cloro, o alcoxi inferior y R^{332} es flúor, cloro, o alcoxi inferior.

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I que tienen la estructura según la Fórmula Iae siguiente:



35

Fórmula Iae

o una sal, un profármaco, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

R^{337} es hidrógeno, flúor, cloro, o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

40 R^{338} y R^{339} son hidrógeno y R^{340} se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, -O- R^{341} , -S- R^{342} , -S(O₂)- R^{343} , y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{344} ; o

R^{338} y R^{340} son hidrógeno y R^{339} es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

R³³⁹ y R³⁴⁰ son hidrógeno y R³³⁸ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o

5 R³³⁸ es hidrógeno, R³³⁹ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R³⁴⁰ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor;

R³⁴¹, R³⁴² y R³⁴³ son alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y

R³⁴⁴ es flúor, -OH, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lae, R³³⁷ es hidrógeno, cloro o alquilo inferior. En una realización, R³³⁷ es cloro o alquilo C₁₋₃. En una realización, R³³⁷ es cloro o metilo.

10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lae, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lae, R³³⁸ y R³³⁹ son hidrógeno y R³⁴⁰ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, -O-R³⁴¹, -S-R³⁴², -S(O₂)-R³⁴³, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R³⁴⁴. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lae, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lae, R³³⁸ y R³³⁹ son hidrógeno y R³⁴⁰ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, y

15 alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor o -OH. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lae, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lae, R³³⁸ y R³³⁹ son hidrógeno y R³⁴⁰ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, y alquilo inferior.

20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lae, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lae, R³³⁸ y R³⁴⁰ son hidrógeno y R³³⁹ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lae, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lae, R³³⁸ y R³⁴⁰ son hidrógeno y R³³⁹ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lae, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lae, R³³⁹ y R³⁴⁰ son hidrógeno y R³³⁸ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lae, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lae, R³³⁹ y R³⁴⁰ son hidrógeno y R³³⁸ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lae, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lae, R³³⁸ es hidrógeno, R³³⁹ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor y R³⁴⁰ es flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más flúor. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lae, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lae, R³³⁸ es hidrógeno, R³³⁹ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior y R³⁴⁰ es flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula lae, además de cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula lae, R³³⁸ es hidrógeno, R³³⁹ es flúor, cloro, o alcoxi inferior y R³⁴⁰ es flúor, cloro, o alcoxi inferior.

En una realización de compuestos de Fórmula I, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en aquellos mostrados en la Tabla 1.

40 **Tabla 1**

[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-ciclohexil-amina (**P-3001**) (Ejemplo de Referencia),

[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-ciclopentil-amina (**P-3003**) (Ejemplo de Referencia),

[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4,4-difluoro-ciclohexil)-amina (**P-3004**) (Ejemplo de Referencia),

45 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-ciclopropil-amina (**P-3005**) (Ejemplo de Referencia),

[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-cicloheptil-amina (**P-3006**) (Ejemplo de Referencia),

[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-ciclobutil-amina (**P-3007**),

Ciclohexil-[6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-3008**) (Ejemplo de Referencia),

50 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-metil-ciclohexil)-amina (**P-3009**) (Ejemplo de Referencia),

(4-Fluoro-fenil)-[5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-3010**) (Ejemplo de Referencia),

- (4-Cloro-fenil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-3011**) (Ejemplo de Referencia),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina (**P-3012**) (Ejemplo de Referencia),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(4,4-difluoro-ciclohexil)-amina (**P-3013**) (Ejemplo de Referencia),
 5 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-fluoro-fenil)-amina (**P-3014**) (Ejemplo de Referencia),
 (2-Cloro-fenil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-3015**) (Ejemplo de Referencia),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-metoxi-fenil)-amina (**P-3016**) (Ejemplo de Referencia),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(3-fluoro-fenil)-amina (**P-3017**) (Ejemplo de Referencia),
 10 [5-(5-Metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina (**P-3018**) (Ejemplo de Referencia),
 [6-Fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina (**P-3019**) (Ejemplo de Referencia),
 (6-Metoxi-piridin-3-il)-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-3020**) (Ejemplo de Referencia),
 15 (4-Metoxi-fenil)-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-3021**) (Ejemplo de Referencia),
 (4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-3022**) (Ejemplo de Referencia),
 (3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-3023**) (Ejemplo de Referencia),
 20 [5-(5-Metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-propoxi-fenil)-amina (**P-3024**) (Ejemplo de Referencia),
 (4-Etil-fenil)-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-3025**) (Ejemplo de Referencia),
 (4-Etoxi-fenil)-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-3026**) (Ejemplo de Referencia),
 (6-Etoxi-piridin-3-il)-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-3027**) (Ejemplo de Referencia),
 25 [5-(4-Fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-3028**) (Ejemplo de Referencia),
 (5-terc-Butil-2H-pirazol-3-il)-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-3029**) (Ejemplo de Referencia),
 (4-terc-Butil-fenil)-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-3030**) (Ejemplo de Referencia),
 30 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[4-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil]-propan-2-ol (**P-3031**) (Ejemplo de Referencia),
 (5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-3032**) (Ejemplo de Referencia),
 35 [5-(5-Metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-metilsulfanil-fenil)-amina (**P-3033**) (Ejemplo de Referencia),
 (4-Metanosulfonil-fenil)-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-3034**) (Ejemplo de Referencia),
 (1-Etil-1H-pirazol-3-il)-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-3035**) (Ejemplo de Referencia),
 40 (1-Etil-1H-pirazol-4-il)-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-3036**) (Ejemplo de Referencia),
 [5-(5-Metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-amina (**P-3037**) (Ejemplo de Referencia),

- (5-Isopropoxi-2H-pirazol-3-il)-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-3038**) (Ejemplo de Referencia),
- (6-Etoxi-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-3039**) (Ejemplo de Referencia),
- 5 [2-Fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-3040**) (Ejemplo de Referencia),
- [6-Fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-[6-metil-piridin-3-il]-amina (**P-3041**) (Ejemplo de Referencia),
- 10 [5-(5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-[6-metil-piridin-3-il]-amina (**P-3042**) (Ejemplo de Referencia),
- [2-Fluoro-6-(6-metil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-3043**) (Ejemplo de Referencia),
- (5-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-[2-fluoro-6-(6-metil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-metanona (**P-3044**) (Ejemplo de Referencia),
- 15 [6-(6-Etoxi-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-3045**) (Ejemplo de Referencia),
- (6-Etil-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-3048**) (Ejemplo de Referencia),
- 20 [6-(6-Etil-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-3049**) (Ejemplo de Referencia),
- (6-Ciclopropil-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-3050**) (Ejemplo de Referencia),
- [6-(6-Ciclopropil-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-[5-(5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-3051**) (Ejemplo de Referencia),
- 25 [6-(6-Ciclopropil-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-[1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-metanona (**P-3052**) (Ejemplo de Referencia),
- (6-Ciclopropil-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-3053**) (Ejemplo de Referencia),
- 30 [6-Fluoro-5-(4-metoxi-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-[6-metoxi-piridin-3-il]-amina (**P-4001**) (Ejemplo de Referencia),
- [6-Fluoro-5-(4-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-[6-metoxi-piridin-3-il]-amina (**P-4002**) (Ejemplo de Referencia),
- (6-Cloro-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(4-metoxi-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-4003**) (Ejemplo de Referencia),
- 35 (6-Ciclopropil-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(4-metoxi-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-4004**) (Ejemplo de Referencia),
- (6-Etoxi-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(4-metoxi-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-4005**) (Ejemplo de Referencia),
- 40 (6-Etoxi-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(4-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-4006**) (Ejemplo de Referencia),
- (6-Etil-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(4-metoxi-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-4007**) (Ejemplo de Referencia),
- (6-Etoxi-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-[4-(2-metoxi-etoxi)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-piridin-2-il]-amina (**P-4008**) (Ejemplo de Referencia),
- 45 (6-Etil-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(4-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-4009**) (Ejemplo de Referencia),
- [6-Fluoro-5-(4-metoxi-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-[6-metil-piridin-3-il]-amina (**P-4010**) (Ejemplo de Referencia),

- (1-Etil-1H-pirazol-4-il)-[6-fluoro-5-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-4011**) (Ejemplo de Referencia),
- [5-(4-Etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-amina (**P-4012**) (Ejemplo de Referencia),
- 5 (1-Etil-1H-pirazol-4-il)-[6-fluoro-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-4013**) (Ejemplo de Referencia),
- (1-Etil-1H-pirazol-4-il)-[6-fluoro-5-[4-(2-metoxi-etoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-piridin-2-il]-amina (**P-4014**) (Ejemplo de Referencia),
- 10 {6-Fluoro-5-[4-(2-metoxi-etoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-piridin-2-il}-(6-metil-piridin-3-il)-amina (**P-4015**) (Ejemplo de Referencia),
- (6-Etil-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-[4-(2-metoxi-etoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-piridin-2-il]-amina (**P-4016**) (Ejemplo de Referencia),
- [5-(4-Etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-metil-piridin-3-il)-amina (**P-4017**) (Ejemplo de Referencia),
- 15 [5-(4-Etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina (**P-4018**) (Ejemplo de Referencia),
- {6-Fluoro-5-[4-(2-metoxi-etoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-piridin-2-il}-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina (**P-4019**) (Ejemplo de Referencia),
- 20 (6-Bromo-piridin-3-il)-[5-(4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-amina (**P-4020**) (Ejemplo de Referencia),
- [5-(4-Etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-piridin-3-il-amina (**P-4021**) (Ejemplo de Referencia),
- (4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[2-fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-metanona (**P-4022**) (Ejemplo de Referencia),
- 25 [5-(4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina (**P-4023**) (Ejemplo de Referencia),
- [6-(6-Etoxi-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**P-4024**) (Ejemplo de Referencia),
- (4-Etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[2-fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-metanona (**P-4025**) (Ejemplo de Referencia),
- 30 [5-(4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-etoxi-piridin-3-il)-amina (**P-4026**) (Ejemplo de Referencia),
- (4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[6-(6-etoxi-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-metanona (**P-4027**) (Ejemplo de Referencia),
- 35 [5-(4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-etil-piridin-3-il)-amina (**P-4028**) (Ejemplo de Referencia),
- (4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[6-(6-etil-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-metanona (**P-4029**) (Ejemplo de Referencia),
- [5-(4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-metil-piridin-3-il)-amina (**P-4030**) (Ejemplo de Referencia),
- 40 (4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[2-fluoro-6-(6-metil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-metanona (**P-4031**) (Ejemplo de Referencia),
- [6-(6-Etoxi-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**P-4032**) (Ejemplo de Referencia),
- 45 [5-(4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-amina (**P-4036**) (Ejemplo de Referencia),
- (4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[6-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-metanona (**P-4037**) (Ejemplo de Referencia),

- [5-(4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(5-metil-piridin-3-il)-amina (**P-4038**) (Ejemplo de Referencia),
- (4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[2-fluoro-6-(5-metil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-metanona (**P-4039**) (Ejemplo de Referencia),
- 5 [6-(6-Ciclopropil-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**P-4040**) (Ejemplo de Referencia),
- (6-Ciclopropil-piridin-3-il)-[5-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-amina (**P-4041**) (Ejemplo de Referencia),
- 10 [5-(4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-3-il)-amina (**P-4042**) (Ejemplo de Referencia),
- (4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[6-(6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-metanona (**P-4043**) (Ejemplo de Referencia),
- (6-Ciclopropil-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-4044**) (Ejemplo de Referencia),
- 15 [6-(6-Ciclopropil-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**P-4045**) (Ejemplo de Referencia),
- (4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[2-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-3-piridil]metanona (**P-4046**),
- [2-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(2-metilprop-1-enilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4047**) (Ejemplo de Referencia),
- 20 (4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (**P-4048**),
- [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(2-hidroxi-2-metil-propil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4049**),
- [2-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4050**),
- 25 [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-fluoro-3-piridil]-[4-(etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4051**) (Ejemplo de Referencia),
- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-fluoro-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4052**) (Ejemplo de Referencia),
- [4-(ciclopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-fluoro-3-piridil]metanona (**P-4053**) (Ejemplo de Referencia),
- 30 [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-fluoro-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4054**) (Ejemplo de Referencia),
- [4-(terc-butilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (**P-4055**),
- [4-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (**P-4056**),
- 35 [2-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4057**),
- [2-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4058**),
- [2-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(ciclopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4059**),
- 40 [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4060**),
- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4061**),
- [4-(ciclopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (**P-4062**),
- 45 [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4063**),

- [6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(2-hidroxi-2-metil-propil)amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4064**),
- (4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-[6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (**P-4065**),
- [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(isopropilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4066**),
- 5 [4-(ciclopropilmetilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (**P-4067**),
- [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(propilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4068**),
- [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(1-piperidil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4069**),
- [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(morfolino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (**P-4070**),
- 10 [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4071**),
- [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-[[1-(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4072**),
- 15 [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(tetrahidrofuran-2-ilmetilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4073**),
- [4-[(1-etil-4-piperidil)amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (**P-4074**),
- [4-(ciclopentilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (**P-4075**),
- [4-(ciclobutilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (**P-4076**),
- 20 [4-(1-etilpropilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (**P-4077**),
- [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(sec-butilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4078**),
- [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(3-metoxipropilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4079**),
- [4-(butilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (**P-4080**),
- 25 [4-(etilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (**P-4081**),
- [4-(ciclohexilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (**P-4082**),
- [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4083**),
- [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4084**),
- 30 [2-metoxi-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4085**) (Ejemplo de Referencia),
- [6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(6-metil-3-piridil)amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4086**),
- 35 [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4087**) (Ejemplo de Referencia),
- [4-(ciclopropilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-3-piridil]metanona (**P-4088**) (Ejemplo de Referencia),
- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4089**) (Ejemplo de Referencia),
- 40 [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4090**),
- [4-(ciclopropilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]amino]-3-piridil]metanona (**P-4091**),

- [2-fluoro-6-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]amino]-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4092),
- [4-(ciclopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[[6-(ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4093),
- 5 [6-[[6-(ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4094),
[4-(ciclobutilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[[6-(etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4095),
[4-[[4,4-difluorociclohexil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[[6-(etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4096),
- 10 [6-[[6-(etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4097),
[6-[[6-(etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(3-metoxipropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4098),
[4-(ciclopentilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[[6-(etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4099),
[4-(butilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[[6-(etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4100),
[6-(ciclohexilamino)-2-fluoro-3-piridil]-[4-(isopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4101),
- 15 [6-(ciclohexilamino)-2-fluoro-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4102),
[2-fluoro-6-[[5-metoxi-3-piridil]amino]-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4103),
[4-(ciclohexilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[[5-metoxi-3-piridil]amino]-3-piridil]metanona (P-4104),
[2-fluoro-6-[[5-metoxi-3-piridil]amino]-3-piridil]-[4-(propilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4105),
- 20 [2-fluoro-6-[[5-metoxi-3-piridil]amino]-3-piridil]-[4-(isopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4106),
[4-(ciclopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[[5-metoxi-3-piridil]amino]-3-piridil]metanona (P-4107),
[2-fluoro-6-[[5-metoxi-3-piridil]amino]-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4108),
[2-cloro-6-(ciclohexilamino)-3-piridil]-[4-(isopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4109),
[2-cloro-6-(ciclohexilamino)-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4110),
- 25 [4-(ciclohexilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[[6-metil-3-piridil]amino]-3-piridil]metanona (P-4111),
[2-fluoro-6-[[6-metil-3-piridil]amino]-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4112),
[4-(ciclopropilmetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[[6-metil-3-piridil]amino]-3-piridil]metanona (P-4113),
- 30 [2-fluoro-6-[[6-metil-3-piridil]amino]-3-piridil]-[4-(propilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4114),
[2-fluoro-6-[[6-metil-3-piridil]amino]-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4115),
[6-[[6-(etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4116),
[6-[[6-(etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(isopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4117),
- 35 [4-(ciclopropilmetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[[6-(etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4118),
[6-[[6-(etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(2-metoxietilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4119),
[6-[[6-(etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4120),
[6-[[6-(etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(isobutilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4121),
- 40 [6-[[6-(etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(propilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4122),
[4-(etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[[6-(etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4123),

- [6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4124**),
- [4-(ciclopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (**P-4125**),
- [4-(ciclopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (**P-4126**),
- 5 N-ciclopropil-5-[[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-fluoro-3-piridil]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (**P-4127**)
(Ejemplo de Referencia),
- 5-[[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (**P-4128**),
- N-ciclopropil-5-[[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (**P-4129**),
- 10 5-[[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (**P-4130**),
- 5-[[6-(ciclohexilamino)-2-fluoro-3-piridil]metil]-N-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (**P-4131**),
- [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4132**),
- 15 [6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4133**),
- [2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4134**),
- [4-(etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]metanona (**P-4135**),
- [2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(isopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4136**),
- [4-(ciclopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]metanona (**P-4137**),
- 20 [2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4138**),
- [4-[(1R)-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]metanona (**P-4139**),
- 25 [4-[(1S)-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]metanona (**P-4140**),
- [2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(metoximetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4141**),
- [2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(3-metoxipropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4142**),
- 30 [2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4143**),
- [4-(ciclobutilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]metanona (**P-4144**),
- [6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4145**),
- [6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4146**),
- 35 [6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(propilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4147**),
- [6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(isopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4148**),
- [6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4149**),
- 40 [4-[(1R)-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (**P-4150**),
- [4-[(1S)-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (**P-4151**),

- [6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(metoximetilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4152),
- [6-[(3,3-15difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4153),
- 5 [4-(ciclobutilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4154),
- [6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(3-metoxipropilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4155),
- 10 [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(3-metoxipropilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4156),
- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(2-metoxietilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4157),
- [4-(ciclobutilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4158),
- 15 [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4159),
- [4-[(1R)-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4160),
- 20 [4-[(1S)-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4161),
- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(etilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4162),
- [4-(ciclobutilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-fluoro-3-piridil]metanona (P-4163) (Ejemplo de Referencia),
- 25 [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-fluoro-3-piridil]-[4-(metoximetilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4164) (Ejemplo de Referencia),
- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-fluoro-3-piridil]-[4-(3-metoxipropilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4165) (Ejemplo de Referencia),
- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-fluoro-3-piridil]-[4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4166) (Ejemplo de Referencia),
- 30 [4-[(1R)-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-fluoro-3-piridil]metanona (P-4167) (Ejemplo de Referencia),
- [4-[(1S)-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-fluoro-3-piridil]metanona (P-4168) (Ejemplo de Referencia),
- 35 [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1S)-1-metilpropil]amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4169),
- [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(3-hidroxi-1-metil-propil)amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4170),
- [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1R)-1-(hidroximetil)propil]amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4171),
- 40 4-[[5-[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]pirrolidin-2-ona (P-4172),
- [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1R)-2-hidroxi-1-metil-etil]amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4173),
- 45 [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1R,3R)-3-hidroxiciclohexil]amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4174) (Ejemplo de Referencia),
- [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil]amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4175) (Ejemplo de Referencia),

- 1-[3-[[5-[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]pirrolidin-1-il]etanona (**P-4176**) (Ejemplo de Referencia),
- (2R)-2-[[5-[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]ciclohexanona (**P-4177**) (Ejemplo de Referencia),
- 5 [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1,1-dioxotiolan-3-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4178**),
- [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[[(1R,2R)-2-hidroxiciclohexil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4179**) (Ejemplo de Referencia),
- 10 [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[[(1R)-2-metoxi-1-metil-etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4180**),
- 4-[[5-[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-2-ona (**P-4181**),
- [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4182**),
- 15 4-[[5-[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1-metil-piperidin-2-ona (**P-4183**),
- [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1,1-dioxotian-3-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4184**),
- 20 1-ciclopropil-4-[[5-[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]pirrolidin-2-ona (**P-4185**) (Ejemplo de Referencia),
- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[[(1S)-1-metilpropil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4186**),
- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(3-hidroxi-1-metil-propil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4187**),
- 25 [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[[(1R)-1-(hidroximetil)propil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4188**),
- 4-[[5-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]pirrolidin-2-ona (**P-4189**),
- 30 [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[[(1R)-2-hidroxi-1-metil-etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4190**),
- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[[(1R,3R)-3-hidroxiciclohexil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4191**) (Ejemplo de Referencia),
- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[[(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4192**) (Ejemplo de Referencia),
- 35 1-[3-[[5-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]pirrolidin-1-il]etanona (**P-4193**) (Ejemplo de Referencia),
- (2R)-2-[[5-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]ciclohexanona (**P-4194**) (Ejemplo de Referencia),
- 40 [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1,1-dioxotiolan-3-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4195**),
- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[[(1R,2R)-2-hidroxiciclohexil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4196**) (Ejemplo de Referencia),
- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[[(1R)-2-metoxi-1-metil-etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4197**),
- 45 4-[[5-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-2-ona (**P-4198**),
- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4199**),

4-[[5-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1-metil-piperidin-2-ona (**P-4200**),

[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1,1-dioxotian-3-il)amino]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (**P-4201**),

- 5 1-ciclopropil-4-[[5-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-2-ona (**P-4202**) (Ejemplo de Referencia); y cualquier sal, profármaco, solvato, tautómero, o estereoisómero de éstos. En algunas realizaciones, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

10 En referencia a los compuestos de la presente memoria, a no ser que se indique claramente lo contrario, la especificación de un compuesto o grupo de compuestos incluye sales de dicho(s) compuesto(s) (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables), formulaciones de dicho(s) compuesto(s) (incluyendo formulaciones farmacéuticamente aceptables), conjugados de éste, derivados de éste, formas de éste, y todos los estereoisómeros de éste. En referencia a las composiciones, kits, métodos de uso, etc. de los compuestos de Fórmula I descritos en la presente memoria, se entiende (a no ser que se indique otra cosa) que un compuesto de Fórmula I incluye todas las sub-realizaciones de éste (incluyendo cualesquiera Fórmulas la a lae subgenéricas).

15 En un aspecto adicional, un compuesto de Fórmula I es un inhibidor de la quinasa Fms y tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Fms aceptado generalmente. En algunas realizaciones, el compuesto es selectivo respecto a otras proteínas quinasas, de manera que la relación de CI_{50} para otra quinasa evaluada de manera comparable, dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms es >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100, en el que la otra proteína quinasa incluye, pero no está limitada a, CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. En algunas realizaciones, el compuesto es selectivo respecto a la proteína quinasa Kit de manera que la relación de CI_{50} para la quinasa Kit evaluada comparablemente dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms es >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100.

25 En un aspecto adicional, un compuesto de Fórmula I es un inhibidor selectivo de Fms, es decir, inhibirá selectivamente la quinasa Fms respecto a la quinasa Kit. En algunas realizaciones el compuesto tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Fms aceptado generalmente y cuando se determina en un ensayo de actividad quinasa Kit comparable aceptado generalmente tendrá una relación de CI_{50} para la quinasa Kit dividido por la CI_{50} para la quinasa Fms de >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100. En algunas realizaciones, el compuesto es también selectivo para proteínas quinasas distintas de Kit, de manera que la relación de CI_{50} para otra quinasa evaluada de manera comparable, dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms es >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100, en el que la otra proteína quinasa incluye, pero no está limitada a Flt-3, CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. En una realización, el inhibidor selectivo de Fms no cruza de manera efectiva la barrera hematoencefálica. En una realización, el inhibidor selectivo de Fms cruza de manera efectiva la barrera hematoencefálica.

40 En un aspecto adicional, un compuesto de Fórmula I es un inhibidor dual de Fms/Kit, es decir, será aproximadamente equipotente respecto a la inhibición de la quinasa Fms y quinasa Kit. En algunas realizaciones, el compuesto tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Fms aceptado generalmente y tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Kit aceptado generalmente comparable, en el que la relación de CI_{50} para la quinasa Kit dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms está en el intervalo de 20 a 0,05, también 10 a 0,1, también 5 a 0,2. En algunas realizaciones, el compuesto es selectivo respecto a otras proteínas quinasas, de manera que la relación de CI_{50} para otra quinasa evaluada de manera comparable, dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms (y/o quinasa Kit) es >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100, en el que la otra proteína quinasa incluye, pero no está limitada a, CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR.

50 En un aspecto adicional, un compuesto de Fórmula I es un inhibidor dual de Fms/Flt-3, es decir, será aproximadamente equipotente respecto a la inhibición de la quinasa Fms y quinasa Flt-3. En algunas realizaciones, el compuesto tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Fms aceptado generalmente y tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Flt-3 aceptado generalmente comparable, en el que la relación de CI_{50} para la quinasa Flt-3 dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms está en el intervalo de 20 a 0,05, también 10 a 0,1, también 5 a 0,2. En algunas realizaciones, el compuesto es selectivo respecto a otras proteínas quinasas, de manera que la relación de CI_{50} para otra quinasa evaluada de manera comparable, dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms (y/o quinasa Flt3) es >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100, en el que la otra proteína

quinasa incluye, pero no está limitada a, CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. En algunas realizaciones, el inhibidor dual de Fms/Flt-3 es selectivo respecto a Kit. En algunas realizaciones, el inhibidor dual de Fms/Flt-3 también inhibe Kit.

5 En un aspecto adicional, un compuesto de Fórmula I es un inhibidor dual de Fms/Trk, es decir, será aproximadamente equipotente respecto a la inhibición de la quinasa Fms y quinasa Trk. En algunas realizaciones el compuesto tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Fms aceptado generalmente y tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Trk aceptado
10 generalmente comparable (incluyendo una cualquiera o más de TrkA, TrkB, y TrkC) en el que la relación de CI_{50} para la quinasa Trk (al menos una de TrkA, TrkB, y TrkC) dividido por la CI_{50} para la quinasa Fms está en el intervalo de 20 a 0,05, también 10 a 0,1, también 5 a 0,2. En algunas realizaciones, el compuesto es selectivo respecto a otras proteínas quinastas, de manera que la relación de CI_{50} para otra quinasa evaluada de manera comparable, dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms (y/o quinasa Trk) es >20, también >30, también >40, también >50, también >60,
15 también >70, también >80, también >90, también >100, en el que la otra proteína quinasa incluye, pero no está limitada a CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. En algunas realizaciones, el inhibidor dual de Fms/Trk es selectivo con respecto a Kit. En algunas realizaciones, el inhibidor dual de Fms/Trk también inhibe Kit.

20 Además de cualquiera de los aspectos y realizaciones mencionados anteriormente, un compuesto de Fórmula I también inhibirá los efectos de una mutación de la quinasa, incluyendo, pero no limitado a, una mutación que está relacionada con un estado de enfermedad, tal como un cáncer.

25 En un aspecto adicional, se proporcionan composiciones que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I y al menos un vehículo, excipiente, y/o diluyente farmacéuticamente aceptable, incluyendo combinaciones de cualquier dos o more compuestos de Fórmula I. La composición puede incluir además una pluralidad de diferentes compuestos farmacológicamente activos, que pueden incluir una pluralidad de compuestos de Fórmula I. En determinadas realizaciones, la composición puede incluir uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I junto con uno o más compuestos que son terapéuticamente efectivos para la misma indicación de enfermedad. En un aspecto, la composición incluye uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I junto con uno o más compuestos que son terapéuticamente efectivos para la misma
30 indicación de enfermedad, en el que los compuestos tienen un efecto sinérgico en la indicación de enfermedad. En una realización, la composición incluye uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I efectivos para tratar un cáncer y uno o más otros compuestos que son efectivos para tratar el mismo cáncer, además en el que los compuestos son efectivos sinérgicamente para tratar el cáncer.

35 En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos para uso en métodos para tratar una enfermedad o afección relacionada con uno cualquiera o más de proteína quinasa Fms, proteína quinasa Kit, proteína quinasa Flt3, y proteína quinasa Trk en un sujeto animal que lo necesite, en el que el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I. En determinadas realizaciones, el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una composición que comprende un compuesto de Fórmula I
40 en combinación con una o más otras terapias para la enfermedad o afección.

45 En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos para uso en métodos para tratar una enfermedad o afección relacionada con la proteína quinasa Fms en un sujeto animal que lo necesita, en el que el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I. En determinadas realizaciones, el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una composición que comprende un compuesto de Fórmula I en combinación con una o más otras terapias para la enfermedad o afección.

50 En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos para uso en métodos para tratar una enfermedad o afección relacionada con la proteína quinasa Trk en un sujeto animal que lo necesita, en el que el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I. En determinadas realizaciones, el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una composición que comprende un compuesto de Fórmula I en combinación con uno o más otras terapias para la enfermedad o afección.

55 En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos para uso en métodos para tratar una enfermedad o afección relacionada con la proteína quinasa Kit en un sujeto animal que lo necesita, en el que el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I. En determinadas realizaciones, el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una composición que comprende un compuesto de Fórmula I en combinación con uno o más otras terapias para la enfermedad o afección.

En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos para uso en métodos para tratar una enfermedad o afección relacionada con la proteína quinasa Flt3 en un sujeto animal que lo necesita, en el que el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I. En determinadas realizaciones, el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una composición que comprende un compuesto de Fórmula I en combinación con uno o más otras terapias para la enfermedad o afección.

En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos para uso en métodos para tratar una enfermedad o afección relacionada con la proteína quinasa Fms y proteína quinasa Kit en un sujeto animal que lo necesita, en el que el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más inhibidores duales de Fms/Kit de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más inhibidores duales de Fms/Kit de Fórmula I. En determinadas realizaciones, el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva un inhibidor dual de Fms/Kit de Fórmula I o una composición que comprende un inhibidor dual de Fms/Kit de Fórmula I en combinación con uno o más otras terapias para la enfermedad o afección.

En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos para uso en métodos para tratar una enfermedad o afección relacionada con proteína quinasa Fms y proteína quinasa Flt-3 en un sujeto animal que lo necesita, en el que el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más inhibidores duales de Fms/Flt-3 de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más inhibidores duales de Fms/Flt-3 de Fórmula I. En determinadas realizaciones, el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un inhibidor dual de Fms/Flt-3 de Fórmula I o una composición que comprende un inhibidor dual de Fms/Flt-3 de Fórmula I en combinación con uno o más otras terapias para la enfermedad o afección.

En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos para uso en métodos para tratar una enfermedad o afección relacionada con proteína quinasa Fms y proteína quinasa Trk en un sujeto animal que lo necesita, en el que el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más inhibidores duales de Fms/Trk de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más inhibidores duales de Fms/Trk de Fórmula I. En determinadas realizaciones, el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un inhibidor dual de Fms/Trk de Fórmula I o una composición que comprende un inhibidor dual de Fms/Trk de Fórmula I en combinación con uno o más otras terapias para la enfermedad o afección.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto para uso en un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I, en combinación con una o más otras terapias o procedimientos médicos efectivos en el tratamiento del cáncer. Otras terapias o procedimientos médicos incluyen terapia anticáncer adecuada (por ejemplo, terapia con fármacos, terapia con vacunas, terapia génica, terapia fotodinámica) o procedimiento médico (por ejemplo, cirugía, tratamiento con radiación, calentamiento de hipertermia, trasplante de médula ósea o células madre). En una realización, la una o más terapias anticáncer o procedimientos médicos adecuados se seleccionan de tratamiento con un agente quimioterapéutico (por ejemplo, fármaco quimioterapéutico), tratamiento con radiación (por ejemplo, rayos x, rayos γ , o haz de electrones, protones, neutrones, o de partículas), calentamiento de hipertermia (por ejemplo, ablación con microondas, ultrasonidos, radiofrecuencia), terapia con vacunas (por ejemplo, vacuna de carcinoma hepatocelular de gen AFP, vacuna de vector adenoviral AFP, AG-858, vacuna de cáncer de mama de secreción de GM-CSF alogénico, vacunas de péptido de células dendríticas), terapia génica (por ejemplo, vector Ad5CMV-p53, adenovector que codifica MDA7, adenovirus 5-factor de necrosis tumoral alfa), terapia fotodinámica (por ejemplo, ácido aminolevulínico, motexafina luteo), cirugía, o trasplante de médula ósea y células madre.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto para uso en un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I, en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos adecuados. En una realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos adecuados se seleccionan de un agente alquilante, incluyendo, pero no limitado a, adozelesina, altretamina, bendamustina, bizelesina, busulfán, carboplatino, carbocina, carmofur, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, etoglucido, fotemustina, hepsulfam, ifosfamida, improsulfán, irofulveno, lomustina, manosulfán, mecloretamina, melfalán, mitobronitol, nedaplatino, nimustina, oxaliplatino, piposulfán, prednimustina, procarbazona, ranimustina, satraplatino, semustina, estreptozocina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, triazicuona, trietilenmelamina, tetranitrato de triplatino, trofosfamida, y uramustina; un antibiótico, incluyendo, pero no limitado a, aclarubicina, amrubicina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, idarubicina, menogarilo, mitomicina, neocarzinostatino, pentostatina, pirarubicina, plicamicina, valrubicina, y zorubicina; un antimetabolito, incluyendo, pero no limitado a, aminopterina, azacitidina, azatioprina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, decitabina, floxuridina, fludarabina, 5-fluorouracilo, 2'-F-ara-deoxiuridina, gemcitabina, hidroxiurea, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, raltitrexed, tegafur-uracilo, tioguanina, trimetoprim, trimetrexato, y vidarabina; una inmunoterapia, incluyendo, pero no limitado a, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, denileukin difitox, galiximab, gemtuzumab, ofatumumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, y 90 Y ibritumomab tixetán, ipilimumab, y tremelimumab; una hormona o antagonista de hormona, incluyendo, pero no limitado a, anastrozol, andrógenos, bicalutamida, buserelina, Degarelix, dietilstilbestrol, exemestano, flutamida, fulvestrant, goserelina,

5 idoxifeno, letrozol, leuprólido, megestrol, nilutamida, raloxifeno, tamoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, toremifeno, y triptorelina; un taxano, incluyendo, pero no limitado a, DJ-927, docetaxel, TPI 287, larotaxel, ortataxel, paclitaxel, DHA-paclitaxel, y tesetaxel; un retinoide, incluyendo, pero no limitado a, alitretinoína, bexaroteno, fenretinida, isotretinoína, y tretinoína; un alcaloide, incluyendo, pero no limitado a, demecolcina, homoharringtonina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, y vinorelbina; un agente antiangiogénico, incluyendo, pero no limitado a, AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomida, y talidomida; un inhibidor de topoisomerasa, incluyendo, pero no limitado a, amsacrina, belotecán, edotecarina, etopósido, fosfato de etopósido, exatecán, irinotecán (también metabolito activo SN-38 (7-etil-10-hidroxi-camptotecina)), lucantona, mitoxantrona, pixantrona, rubitecán, tenipósido, topotecán, y 9-aminocamptotecina; un inhibidor de quinasa, incluyendo, pero no limitado a, axitinib (AG 013736), dasatinib (BMS 354825), erlotinib, gefitinib, flavopiridol, mesilato de imatinib, lapatinib, difosfato de motesanib (AMG 706), nilotinib (AMN107), pazopanib, seliciclib, sorafenib, malato de sunitinib, AEE-788, BMS-599626, UCN-01 (7-hidroxiestaurosporina), PLX4032, vatalanib, inhibidores de mTOR (por ejemplo, temsirolimus, everolimus, deforolimus, rapamicina), inhibidores de PI3K (por ejemplo, BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765, CAL-101, PX-866, BGT226, GSK1059615), inhibidores de Cdk4 (por ejemplo, PD-332991, AG-024322), inhibidores de Akt (por ejemplo, GSK2110183, SR13668), inhibidores de MEK (por ejemplo, PD0325901, AZD8330, GSK1120212, R04987655, RDEA119, XL518); un inhibidor de la transducción de la señal dirigido incluyendo, pero no limitado a, bortezomib, y geldanamicina; un modificador de la respuesta biológica, incluyendo, pero no limitado a, imiquimod, interferón- α , e interleuquina-2; y otros quimioterapéuticos, incluyendo, pero no limitado a 3-AP (3-amino-2-carboxialdehído tiosemicarbazona), altrasentán, aminoglutetimida, anagrelida, asparaginasa, briostatina-1, cilengitida, elesclomol, mesilato de eribulina (E7389), ixabepilona, lonidamina, masoprocol, mitoguanazona, oblimersenol, sulindac, testolactona, tiazofurina, inhibidores de COX-2 (por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib), inhibidores de Hsp90 (por ejemplo, tanespimicina) e inhibidores de farnesiltransferasa (por ejemplo, tipifarnib).

25 En un aspecto adicional, la invención proporciona kits que incluyen uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I. En algunas realizaciones, el compuesto o composición se envasa, por ejemplo, en un vial, botella, matraz, que puede envasarse adicionalmente, por ejemplo, en una caja, cubierta, o bolsa; el compuesto o composición está aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los EEUU o agencia reguladora similar para administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano; el compuesto o composición está aprobado para administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, para una enfermedad o afección mediada por proteína quinasa; el kit de la invención incluye instrucciones escritas para uso y/o otra indicación de que el compuesto o composición es adecuado o está aprobado para administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, para una enfermedad o afección mediada por proteína quinasa; y el compuesto o composición está envasado en forma de una dosis unitaria o múltiples dosis, por ejemplo, píldoras, cápsulas de única dosis, o sementales.

35 En aspectos y realizaciones que implican tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección con uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I, la invención proporciona compuestos para uso en métodos para tratar una enfermedad o afección relacionada con Kit en un sujeto animal que lo necesita (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales de deportes, animales de interés comercial tal como ganado, animales de granja tal como caballos, o mascotas tal como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por actividad anormal de Kit (por ejemplo, actividad quinasa). En algunas realizaciones, los compuestos para uso en métodos pueden implicar administrar al sujeto que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección relacionada con Kit una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I. En una realización, la enfermedad relacionada con Kit se selecciona del grupo que consiste en malignidades, incluyendo, pero no limitado a, tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer testicular, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma de células merkel, carcinomas del tracto genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma in situ, tumores estroma les gastrointestinales (GIST), mieloma múltiple, angiogénesis tumoral, metástasis en cerebro, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, neuro fibromatosis (incluyendo neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica, mastocitosis, melanoma, y tumores de mastocitos caninos; enfermedad cardiovascular, incluyendo pero no limitado a aterosclerosis, cardiomiopatía, fallo cardíaco, hipertensión arterial pulmonar y fibrosis pulmonar; indicaciones inflamatorias y autoinmunes, incluyendo, pero no limitado a, alergia, anafilaxis, asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplante, hipereosinofilia, urticaria y dermatitis; indicaciones gastrointestinales, incluyendo pero no limitado a enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), esofagitis, y úlceras del tracto gastrointestinal; indicaciones oftálmicas, incluyendo pero no limitado a uveitis y retinitis; e indicaciones neurológicas, incluyendo pero no limitado a migraña.

60 En aspectos y realizaciones que implican tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección con uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I, la invención proporciona compuestos para uso en métodos para tratar una enfermedad o afección relacionada con Fms en un sujeto animal que lo necesita (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales de deportes, animales de interés comercial tal como ganado, animales de granja tal como

caballos, o mascotas tal como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por actividad anormal de Fms (por ejemplo, actividad quinasa). En algunas realizaciones, los compuestos para uso en métodos pueden implicar administrar al sujeto que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección relacionada con Fms una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I. En una realización, la enfermedad relacionada con Fms se selecciona del grupo que consiste en indicaciones inflamatorias y autoinmunes, incluyendo, pero no limitado a, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, dermatitis, espondilitis anquilosante, polimiositis, dermatomiositis, esclerosis sistémica, artritis idiopática juvenil, poli mialgia reumática, enfermedad de Sjogren, histiocitosis de células de Langerhan (LCH), enfermedad de Still, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, lupus sistémico eritematoso (SLE), púrpura trombocitopénica inmune (ITP), mielopreparación para trasplante autólogo, rechazo de trasplante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico (síndrome de activación de macrófagos), reticulohistiocitosis multicéntrica, y aterosclerosis; trastornos metabólicos, incluyendo, pero no limitado a, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a insulina, hiperglucemia, obesidad, y lipolisis; trastornos de la estructura ósea, mineralización y formación y resorción ósea, incluyendo, pero no limitado a, osteoporosis, osteodistrofia, riesgo incrementado de fractura, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteolisis mediada por infección (por ejemplo, osteomielitis), y osteolisis peri-protésica o mediada por restos de desgaste; enfermedades renales y genitourinarias, incluyendo, pero no limitado a, endometriosis, nefritis (por ejemplo, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis por lupus), necrosis tubular, complicaciones renales asociadas con diabetes (por ejemplo, nefropatía diabética), e hipertrofia renal; trastornos del sistema nervioso, incluyendo, pero no limitado a, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot Marie Tooth), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), miastenia grave, polineuropatía desmielinizante crónica, otros trastornos desmielinizantes, ictus, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson; dolor, incluyendo, pero no limitado a, dolor crónico, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor óseo; malignidades, incluyendo, pero no limitado a, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, neuroblastoma, sarcoma, osteosarcoma, tumores de células gigantes, (por ejemplo, tumor de células gigantes del hueso, tumor de células gigantes de vaina tendinosa (TGCT)), sinovitis vilonodular pigmentada (PVNS), angiogénesis tumoral, melanoma, glioblastoma multiforme, glioma, otros tumores del sistema nervioso central, metástasis de cerebro, metástasis ósea osteolítica, metástasis de tumores en otros tejidos, y otras enfermedades mieloproliferativas crónicas tal como mielofibrosis; vasculitis, incluyendo pero no limitado a enfermedad vascular de colágeno, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar, vasculitis de Churg-Strauss, arteritis temporal, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu; indicaciones oftálmicas, incluyendo pero no limitado a uveitis, escleritis, retinitis, degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización corooidal, retinopatía diabética; trastornos heredados, incluyendo pero no limitado a querubismo, neurofibromatosis; indicaciones de enfermedades infecciosas, incluyendo pero no limitado a infecciones asociadas con el virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, anaplasmosis granulocítica humana; trastornos de almacenamiento lisosomal, incluyendo pero no limitado a enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Niemann-Pick; indicaciones gastrointestinales, incluyendo pero no limitado a cirrosis hepática; indicaciones pulmonares, incluyendo pero no limitado a fibrosis pulmonar, daño pulmonar agudo (por ejemplo, inducido por ventilador, inducido por humo o toxinas); isquemia global, e indicaciones quirúrgicas, incluyendo pero no limitado a cirugía de bypass (cardiopulmonar), cirugía vascular, e injertos vasculares.

En aspectos y realizaciones que implican tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección con el uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I, la invención proporciona compuestos para uso en métodos para tratar una enfermedad o afección relacionada con Flt-3 en un sujeto animal que lo necesita (por ejemplo, a mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales de deportes, animales de interés comercial tal como ganado, animales de granja tal como caballos, o mascotas tal como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por actividad anormal de Flt-3 (por ejemplo, actividad quinasa). En algunas realizaciones, los compuestos para uso en métodos pueden implicar administrar al sujeto que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección relacionada con Flt-3 una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I. En una realización, la enfermedad relacionada con Flt-3 se selecciona del grupo que consiste en malignidades, incluyendo, pero no limitado a, glioma, glioblastoma, metástasis en cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer esofágico, cáncer pancreático, cáncer de ovario, linfoma no de Hodgkin, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda con mielodisplasia trilineal, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia neutrofilica crónica, leucemia no diferenciada aguda, linfoma de células grandes anaplásica, leucemia promielocito, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia linfocítica aguda de células T de adulto, leucemia linfocítica aguda de tipo de células T, leucemia linfocítica aguda de tipo de célula B, leucemia de linaje mixto, mieloma múltiple, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mielomonocítica crónica; otras enfermedades incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, degeneración axonal, mielitis aguda transversal, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal infantil, atrofia muscular espinal juvenil, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, panencefalitis esclerosante subaguda, rechazo de órganos, rechazo de trasplante de médula ósea, rechazo de trasplante de médula ósea no mieloablatoivo, espondilitis anquilosante, anemia aplásica, enfermedad de Behcet, enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedad de Graves, anemia hemolítica autoinmune, granulomatosis de

Wegener, síndrome de hiper IgE, trombocitopenia púrpura idiopática, miastenia grave, diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, síndrome mielodisplásico, trombocitemia, trombocitosis esencial, metaplasia mieloide angiogénica, mielofibrosis, mielofibrosis con metaplasia mieloide, mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, granulocitopenia, y pancitopenia.

En aspectos y realizaciones que implican tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección con el uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I, la invención proporciona compuestos para uso en métodos para tratar una enfermedad o afección relacionada con Trk en un sujeto animal que lo necesita (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales de deportes, animales de interés comercial tal como ganado, animales de granja tal como caballos, o mascotas tal como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por actividad anormal de Trk (por ejemplo, actividad quinasa). En algunas realizaciones, los compuestos para uso en métodos pueden implicar administrar al sujeto que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección relacionada con Trk una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I. En una realización, la enfermedad relacionada con Trk se selecciona del grupo que consiste en malignidades, incluyendo, pero no limitado a, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumores de Wilms, nefroma mesoblástico, fibrosarcoma infantil, neuroblastoma, cáncer de cerebro, cáncer de células escamosas, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de ovario, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, cáncer de cuello uterino, tumor de ewing, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, y leucemia mieloide; neuropatías, incluyendo, pero no limitado a, ictus, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, mielitis transversal, y encefalitis; dolor, incluyendo, pero no limitado a, dolor crónico, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, y dolor asociado con cáncer, cirugía, o fractura ósea; enfermedades asociadas con huesos, incluyendo, pero no limitado a, enfermedad ósea metastásica, pérdida ósea inducida por tratamiento, osteoporosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Paget, y enfermedad periodontal; otras enfermedades, incluyendo, pero no limitado a, asma, artritis, retinopatía diabética, degeneración macular, psoriasis, inflamación aguda y crónica, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, fibrosarcoma, osteosarcoma, trastorno de pánico, y enfermedad infecciosa (por ejemplo, infección por *Typanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas)).

En aspectos y realizaciones que implican el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección, los compuestos para uso en métodos pueden implicar administrar una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I a un sujeto que lo necesita que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteolisis peri-protésica, esclerosis sistémica, trastornos desmielinizantes, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot Marie Tooth, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia global, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, púrpura trombocitopénica inmune, aterosclerosis, lupus sistémico eritematoso, mielopreparación para trasplante autólogo, rechazo de trasplante, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis por lupus, necrosis tubular, nefropatía diabética, hipertrofia renal, diabetes tipo I, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, leucemia mieloide aguda, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, gliomas, glioblastomas, neurofibromatosis, metástasis ósea osteolítica, metástasis en cerebro, tumores estromales gastrointestinales, y tumores de células gigantes.

En aspectos y realizaciones que implican el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección, los compuestos para uso en métodos pueden implicar administrar una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I a un sujeto que lo necesita que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteolisis peri-protésica, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia global, hipertrofia renal, leucemia mieloide aguda, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer pancreático, glioblastoma, neurofibromatosis, metástasis en cerebro, y tumores estromales gastrointestinales.

En aspectos y realizaciones que implican el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección, los compuestos para uso en métodos pueden implicar administrar una cantidad efectiva de uno cualquiera o más inhibidor(es) de Kit de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más inhibidor(es) de Kit de Fórmula I a un sujeto que lo necesita que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, tumores estromales gastrointestinales, melanoma y neurofibromatosis.

En aspectos y realizaciones que implican el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección, los compuestos para uso en métodos pueden implicar administrar una cantidad efectiva de uno cualquiera o más inhibidor(es) selectivos de Fms de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más inhibidor(es) selectivos de Fms de Fórmula I a un sujeto que lo necesita que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson,

isquemia global, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteolisis peri-protésica, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis por lupus, nefropatía diabética, e hipertrofia renal.

5 En aspectos y realizaciones que implican el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección, los compuestos para uso en métodos pueden implicar administrar una cantidad efectiva de uno cualquiera o más inhibidor(es) selectivos de Fms de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más inhibidor(es) selectivos de Fms de Fórmula I a un sujeto que lo necesita que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, e isquemia global, en el que el uno o más inhibidor(es) selectivos de Fms cruza efectivamente la barrera hematoencefálica.

10 En aspectos y realizaciones que implican el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección, los compuestos para uso en métodos pueden implicar administrar una cantidad efectiva de uno cualquiera o más inhibidor(es) selectivos de Fms de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más inhibidor(es) selectivos de Fms de Fórmula I a un sujeto que lo necesita que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteolisis peri-protésica, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis por lupus, nefropatía diabética, e hipertrofia renal, en el que el uno o más inhibidor(es) selectivos de Fms no cruza efectivamente la barrera hematoencefálica.

20 En aspectos y realizaciones que implican el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección, los compuestos para uso en métodos pueden implicar administrar una cantidad efectiva de uno cualquiera o más inhibidores duales de Fms/Kit de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más inhibidores duales de Fms/Kit de Fórmula I a un sujeto que lo necesita que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de próstata, mieloma múltiple, melanoma, leucemia mieloide aguda, glioblastoma, metástasis en cerebro, neurofibromatosis, tumores estromales gastrointestinales, artritis reumatoide, y esclerosis múltiple.

25 En aspectos y realizaciones que implican el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección, los compuestos para uso en métodos pueden implicar administrar una cantidad efectiva de uno cualquiera o más inhibidores duales de Fms/Flt-3 de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más inhibidores duales de Fms/Flt-3 de Fórmula I a un sujeto que lo necesita que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de próstata, mieloma múltiple, melanoma, leucemia mieloide aguda, glioblastoma, metástasis en cerebro, neurofibromatosis, tumores estromales gastrointestinales, artritis reumatoide, y esclerosis múltiple, preferiblemente en el que la enfermedad es leucemia mieloide aguda.

35 En aspectos y realizaciones que implican el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección, los compuestos para uso en métodos pueden implicar administrar una cantidad efectiva de uno cualquiera o más inhibidores duales de Fms/Trk de Fórmula I o una composición que comprende uno cualquiera o más inhibidores duales de Fms/Trk de Fórmula I a un sujeto que lo necesita que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en cáncer pancreático, cáncer de próstata, y mieloma múltiple.

40 En un aspecto adicional, uno cualquiera o más compuestos de Fórmula I puede usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con Kit seleccionada del grupo que consiste en malignidades, incluyendo, pero no limitado a, tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer testicular, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma de células merkel, carcinomas del tracto genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma in situ, tumores estromales gastrointestinales (GIST), mieloma múltiple, angiogénesis tumoral, metástasis en cerebro, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, neurofibromatosis (incluyendo neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica, mastocitosis, melanoma, y tumores de mastocitos caninos; enfermedad cardiovascular, incluyendo pero no limitado a aterosclerosis, cardiomiopatía, fallo cardiaco, hipertensión arterial pulmonar y fibrosis pulmonar; indicaciones inflamatorias y autoinmunes, incluyendo, pero no limitado a, alergia, anafilaxis, asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplante, hipereosinofilia, urticaria y dermatitis; indicaciones gastrointestinales, incluyendo pero no limitado a enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), esofagitis, y úlceras del tracto gastrointestinal; indicaciones oftálmicas, incluyendo pero no limitado a uveitis y retinitis; e indicaciones neurológicas, incluyendo pero no limitado a migraña.

55 En un aspecto adicional, uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I puede usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con Fms seleccionada del grupo que consiste en indicaciones inflamatorias y autoinmunes, incluyendo, pero no limitado a, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, dermatitis, espondilitis anquilosante, polimiositis, dermatomiositis, esclerosis sistémica, artritis idiopática juvenil, polimialgia reumática, enfermedad de Sjogren, histiocitosis de células de Langerhan (LCH), enfermedad de Still, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, lupus sistémico eritematoso (SLE), púrpura trombocitopénica inmune (ITP), mielopreparación para trasplante autólogo, rechazo de trasplante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico (síndrome de activación de macrófagos), reticulohistiocitosis multicéntrica, y

aterosclerosis; trastornos metabólicos, incluyendo, pero no limitado a, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a insulina, hiperglucemia, obesidad, y lipolisis; distrofia, incluyendo, pero no limitado a, osteoporosis, osteodistrofia, riesgo incrementado de fractura, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteolisis mediada por infección (por ejemplo, osteomielitis), y osteolisis peri-protésica o mediada por restos de desgaste; enfermedades renales y genitourinarias, incluyendo, pero no limitado a, endometriosis, nefritis (por ejemplo, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis por lupus), necrosis tubular, complicaciones renales asociadas a diabetes (por ejemplo, nefropatía diabética), e hipertrofia renal; trastornos del sistema nervioso, incluyendo, pero no limitado a, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot Marie Tooth), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), miastenia grave, polineuropatía desmielinizante crónica, otros trastornos desmielinizantes, ictus, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson; dolor, incluyendo, pero no limitado a, dolor crónico, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor óseo; malignidades, incluyendo, pero no limitado a, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, neuroblastoma, sarcoma, osteosarcoma, tumores de células gigantes, (por ejemplo, tumor de células gigantes de hueso, tumor de células gigantes de vaina tendinosa (TGCT)), sinovitis vilonodular pigmentada (PVNS), angiogénesis tumoral, melanoma, glioblastoma multiforme, glioma, otros tumores del sistema nervioso central, metástasis de cerebro, metástasis ósea osteolítica, metástasis de tumores en otros tejidos, y tras enfermedades mieloproliferativas crónicas tal como mielofibrosis; vasculitis, incluyendo pero no limitado a enfermedad vascular de colágeno, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar, vasculitis de Churg-Strauss, arteritis temporal, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu; indicaciones oftálmicas, incluyendo pero no limitado a uveitis, escleritis, retinitis, degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización coroidal, retinopatía diabética; trastornos hereditarios, incluyendo pero no limitado a querubismo, neurofibromatosis; indicaciones de enfermedades infecciosas, incluyendo pero no limitado a infecciones asociadas con el virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, anaplasmosis granulocítica humana; trastornos de almacenamiento lisosomal, incluyendo pero no limitado a enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Niemann-Pick; indicaciones gastrointestinales, incluyendo pero no limitado a cirrosis hepática; indicaciones pulmonares, incluyendo pero no limitado a fibrosis pulmonar, daño pulmonar agudo (por ejemplo, inducido por ventilador, inducido por humo o toxinas); isquemia global, e indicaciones quirúrgicas, incluyendo pero no limitado a cirugía de bypass (cardiopulmonar), cirugía vascular, e injertos vasculares.

En un aspecto adicional, uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I puede usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con Flt-3 seleccionada del grupo que consiste en malignidades, incluyendo, pero no limitado a, glioma, glioblastoma, metástasis en cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer esofágico, cáncer pancreático, cáncer de ovario, linfoma no de Hodgkin, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda con mielodisplasia de trilineaje, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia neutrofilica crónica, leucemia no diferenciada aguda, linfoma de células grandes anaplásico, leucemia prolinfocítica, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia linfocítica aguda de células T del adulto, leucemia linfocítica aguda de tipo células T, leucemia linfocítica aguda de tipo células B, leucemia de linaje mixto, mieloma múltiple, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mielomonocítica crónica; otras enfermedades incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, degeneración axonal, mielitis transversal aguda, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal infantil, atrofia muscular espinal juvenil, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, panencefalitis esclerosante subaguda, rechazo de trasplantes, rechazo de trasplante de médula ósea, rechazo de trasplante de médula ósea no mieloablatoivo, espondilitis anquilosante, anemia aplásica, enfermedad de Behcet, enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedad de Graves, anemia hemolítica autoinmune, granulomatosis de Wegener, síndrome de hiper IgE, trombocitopenia púrpura idiopática, miastenia grave, diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, síndrome mielodisplásico, trombocitemia, trombocitosis esencial, metaplasia mieloide angiogénica, mielofibrosis, mielofibrosis con metaplasia mieloide, mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, granulocitopenia, y pancitopenia.

En un aspecto adicional, uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I puede usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con Trk seleccionada del grupo que consiste en malignidades, incluyendo, pero no limitado a, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumores de Wilms, nefroma mesoblástico, fibrosarcoma infantil, neuroblastoma, cáncer de cerebro, cáncer de células escamosas, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de ovario, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, cáncer de cuello uterino, tumor de ewing, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, y leucemia mieloide; neuropatías, incluyendo, pero no limitado a, ictus, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, mielitis transversal, y encefalitis; dolor, incluyendo, pero no limitado a, dolor crónico, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, y dolor asociado con cáncer, cirugía, o fractura ósea; enfermedades asociadas con huesos, incluyendo, pero no limitado a, enfermedad ósea metastásica, pérdida ósea inducida por tratamiento, osteoporosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Paget, y enfermedad periodontal; otras enfermedades, incluyendo, pero no limitado a, asma, artritis, retinopatía diabética, degeneración macular, psoriasis, inflamación aguda y crónica, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas,

ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, fibrosarcoma, osteosarcoma, trastorno de pánico, y enfermedad infecciosa (por ejemplo, infección por *Typanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas)).

5 En un aspecto adicional, uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I puede usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteolisis peri-protésica, esclerosis sistémica, trastornos desmielinizantes, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot Marie Tooth, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia global, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, púrpura trombocitopénica inmune, aterosclerosis, lupus sistémico eritematoso, mielopreparación para trasplante autólogo, rechazo de trasplante, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis por lupus, necrosis tubular, nefropatía diabética, hipertrofia renal, diabetes tipo I, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, leucemia mieloide aguda, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, gliomas, glioblastomas, neurofibromatosis, metástasis ósea osteolítica, metástasis en cerebro, tumores estromales gastrointestinales, y tumores de células gigantes.

15 En un aspecto adicional, uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmula I puede usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteolisis peri-protésica, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia global, hipertrofia renal, leucemia mieloide aguda, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer pancreático, glioblastoma, neurofibromatosis, metástasis en cerebro, y tumores estromales gastrointestinales.

20 En un aspecto adicional, uno o más compuestos como se describe en la presente memoria que son inhibidores de Kit pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide, tumores estromales gastrointestinales, melanoma o neurofibromatosis.

25 En un aspecto adicional, uno o más compuestos como se describe en la presente memoria que son inhibidores selectivos de Fms pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia global, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteolisis peri-protésica, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis por lupus, nefropatía diabética, o hipertrofia renal.

30 En un aspecto adicional, uno o más compuestos como se describe en la presente memoria que son inhibidores selectivos de Fms que cruzan efectivamente la barrera hematoencefálica pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de esclerosis múltiple, glioblastoma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, o isquemia global.

35 En un aspecto adicional, uno o más compuestos como se describe en la presente memoria que son inhibidores selectivos de Fms que no cruzan efectivamente la barrera hematoencefálica pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteolisis peri-protésica, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis por lupus, nefropatía diabética, o hipertrofia renal.

En un aspecto adicional, uno o más compuestos como se describe en la presente memoria que son inhibidores duales de Fms/Kit pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de mama, cáncer de próstata, mieloma múltiple, melanoma, leucemia mieloide aguda, glioblastoma, metástasis en cerebro, neurofibromatosis, tumores estromales gastrointestinales, artritis reumatoide, o esclerosis múltiple.

40 En un aspecto adicional, uno o más compuestos como se describe en la presente memoria que son inhibidores duales de Fms/Flt-3 pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de mama, cáncer de próstata, mieloma múltiple, melanoma, leucemia mieloide aguda, glioblastoma, metástasis en cerebro, neurofibromatosis, tumores estromales gastrointestinales, artritis reumatoide, o esclerosis múltiple, preferiblemente en el que la enfermedad es leucemia mieloide aguda.

45 En un aspecto adicional, uno o más compuestos como se describe en la presente memoria que son inhibidores duales de Fms/Trk pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer pancreático, cáncer de próstata, y mieloma múltiple.

50 En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos de Fórmula I para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con Kit seleccionada del grupo que consiste en malignidades, incluyendo, pero no limitado a, tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer testicular, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma de células merkel, carcinomas del tracto genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma in situ, tumores estromales gastrointestinales (GIST), mieloma múltiple, angiogénesis tumoral, metástasis en cerebro, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, neurofibromatosis (incluyendo neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica, mastocitosis, melanoma, y tumores de mastocitos caninos; enfermedad cardiovascular, incluyendo pero no limitado a aterosclerosis, cardiomiopatía, fallo cardíaco, hipertensión arterial pulmonar y fibrosis pulmonar; indicaciones inflamatorias y autoinmunes, incluyendo, pero no limitado a, alergia, anafilaxis, asma, artritis reumatoide, rinitis

alérgica, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplante, hipereosinofilia, urticaria y dermatitis; indicaciones gastrointestinales, incluyendo pero no limitado a enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), esofagitis, y úlceras del tracto gastrointestinal; indicaciones oftálmicas, incluyendo pero no limitado a uveítis y retinitis; e indicaciones neurológicas, incluyendo pero no limitado a migraña.

5 En un aspecto adicional se proporcionan compuestos de Fórmula I para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con Fms seleccionada del grupo que consiste en indicaciones inflamatorias y autoinmunes, incluyendo, pero no limitado a, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, dermatitis, espondilitis anquilosante, polimiositis, dermatomiositis, esclerosis sistémica, artritis idiopática juvenil, polimialgia reumática, enfermedad de Sjogren, histiocitosis de células de Langerhan (LCH), enfermedad de Still, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, lupus sistémico eritematoso (SLE), púrpura trombocitopénica inmune (ITP), mielopreparación para trasplante autólogo, rechazo de trasplante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico (síndrome de activación de macrófagos), reticulohistocitosis multicéntrica, y aterosclerosis; trastornos metabólicos, incluyendo, pero no limitado a, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a insulina, hiperglucemia, obesidad, y lipolisis; trastornos de la estructura ósea, mineralización y formación y resorción ósea, incluyendo, pero no limitado a, osteoporosis, osteodistrofia, riesgo incrementado de fractura, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteolisis mediada por infección (por ejemplo, osteomielitis), y osteolisis peri-protésica y mediada por desgaste; enfermedades renales y genitourinarias, incluyendo, pero no limitado a, endometriosis, nefritis (por ejemplo, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis por lupus), necrosis tubular, complicaciones renales asociadas a diabetes (por ejemplo, nefropatía diabética), e hipertrofia renal; trastornos del sistema nervioso, incluyendo, pero no limitado a, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot Marie Tooth), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), miastenia grave, polineuropatía desmielinizante crónica, otros trastornos desmielinizantes, ictus, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson; dolor, incluyendo, pero no limitado a, dolor crónico, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor óseo; malignidades, incluyendo, pero no limitado a, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, neuroblastoma, sarcoma, osteosarcoma, tumores de células gigantes, (por ejemplo, tumor de células gigantes de hueso, tumor de células gigantes de vaina tendinosa (TGCT)), sinovitis vilonodular pigmentada (PVNS), angiogénesis tumoral, melanoma, glioblastoma multiforme, glioma, otros tumores del sistema nervioso central, metástasis de cerebro, metástasis ósea osteolítica, metástasis de tumores en otros tejidos, y otras enfermedades mieloproliferativas crónicas tal como mielofibrosis; vasculitis, incluyendo pero no limitado a enfermedad vascular de colágeno, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behçet, sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar, vasculitis de Churg-Strauss, arteritis temporal, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu; indicaciones oftálmicas, incluyendo pero no limitado a uveítis, escleritis, retinitis, degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización coroidea, retinopatía diabética; trastornos hereditarios, incluyendo pero no limitado a querubismo, neurofibromatosis; indicaciones de enfermedades infecciosas, incluyendo pero no limitado a infecciones asociadas con el virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, anaplasmosis granulocítica humana; trastornos de almacenamiento lisosomal, incluyendo pero no limitado a enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Niemann-Pick; indicaciones gastrointestinales, incluyendo pero no limitado a cirrosis hepática; indicaciones pulmonares, incluyendo pero no limitado a fibrosis pulmonar, daño pulmonar agudo (por ejemplo, inducido por ventilador, inducido por humo o toxinas); isquemia global, e indicaciones quirúrgicas, incluyendo pero no limitado a cirugía de bypass (cardiopulmonar), cirugía vascular, e injertos vasculares.

En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos de Fórmula I para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con Flt-3 seleccionada del grupo que consiste en malignidades, incluyendo, pero no limitado a, glioma, glioblastoma, metástasis en cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer esofágico, cáncer pancreático, cáncer de ovario, linfoma no de Hodgkin, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda con mielodisplasia trilineal, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia neutrofilica crónica, leucemia no diferenciada aguda, linfoma de células grandes anaplásica, leucemia prolinfocítica, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia linfocítica aguda de células T, leucemia linfocítica aguda de tipo células T, leucemia linfocítica aguda de tipo células B, leucemia de linaje mixto, mieloma múltiple, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mielomonocítica crónica; otras enfermedades incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, degeneración axonal, mielitis transversal aguda, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal infantil, atrofia muscular espinal juvenil, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, panencefalitis esclerosante aguda, rechazo de órganos, rechazo de trasplante de médula ósea, rechazo de trasplante de médula ósea no mieloablativo, espondilitis anquilosante, anemia aplásica, enfermedad de Behçet, enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedad de Graves, anemia hemolítica autoinmune, granulomatosis de Wegener, síndrome hiper IgE, trombocitopenia púrpura idiopática, miastenia grave, diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, síndrome mielodisplásico, trombocitemia, trombocitosis esencial, metaplasia mieloide angiogénica, mielofibrosis, mielofibrosis con metaplasia mieloide, mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, granulocitopenia, y pancitopenia.

En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos de Fórmula I para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con Trk seleccionada del grupo que consiste en malignidades, incluyendo, pero no limitado a, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumores de Wilms, nefroma mesoblástico, fibrosarcoma infantil, neuroblastoma, cáncer de cerebro, cáncer de células escamosas, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de ovario, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, cáncer de cuello uterino, tumor de ewing, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, y leucemia mieloide; neuropatías, incluyendo, pero no limitado a, ictus, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, mielitis transversal, y encefalitis; dolor, incluyendo, pero no limitado a, dolor crónico, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, y dolor asociado con cáncer, cirugía, o fractura ósea; enfermedades asociadas con huesos, incluyendo, pero no limitado a, enfermedad ósea metastásica, pérdida ósea inducida por tratamiento, osteoporosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Paget, y enfermedad periodontal; otras enfermedades, incluyendo, pero no limitado a, asma, artritis, retinopatía diabética, degeneración macular, psoriasis, inflamación aguda y crónica, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, fibrosarcoma, osteosarcoma, trastorno de pánico, y enfermedad infecciosa (por ejemplo, infección por *Typanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas)).

En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos de Fórmula I para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteolisis peri-protésica, esclerosis sistémica, trastornos desmielinizantes, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot Marie Tooth, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia global, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, púrpura trombocitopénica inmune, aterosclerosis, lupus sistémico eritematoso, mielopreparación para trasplante autólogo, rechazo de trasplante, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis por lupus, necrosis tubular, nefropatía diabética, hipertrofia renal, diabetes tipo I, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, leucemia mieloide aguda, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, gliomas, glioblastomas, neurofibromatosis, metástasis ósea osteolítica, metástasis en cerebro, tumores estromales gastrointestinales, y tumores de células gigantes.

En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos de Fórmula I para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteolisis peri-protésica, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia global, hipertrofia renal, leucemia mieloide aguda, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer pancreático, glioblastoma, neurofibromatosis, metástasis en cerebro, y tumores estromales gastrointestinales.

En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos como se describe en la presente memoria que son inhibidores de Kit para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, tumores estromales gastrointestinales, melanoma y neurofibromatosis.

En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos como se describe en la presente memoria que son inhibidores selectivos de Fms para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia global, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteolisis peri-protésica, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis por lupus, nefropatía diabética, e hipertrofia renal.

En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos como se describe en la presente memoria que son inhibidores selectivos de Fms que cruzan efectivamente la barrera hematoencefálica para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, glioblastoma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, e isquemia global.

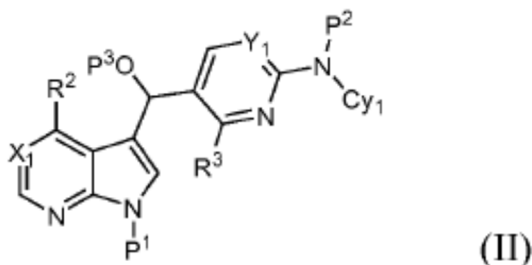
En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos como se describe en la presente memoria que son inhibidores selectivos de Fms que no cruzan efectivamente la barrera hematoencefálica para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteolisis peri-protésica, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis por lupus, nefropatía diabética, e hipertrofia renal.

En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos como se describe en la presente memoria que son inhibidores duales de Fms/Kit para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de próstata, mieloma múltiple, melanoma, leucemia mieloide aguda, glioblastoma, metástasis en cerebro, neurofibromatosis, tumores estromales gastrointestinales, artritis reumatoide, y esclerosis múltiple.

En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos como se describe en la presente memoria que son inhibidores duales de Fms/Flt-3 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de próstata, mieloma múltiple, melanoma, leucemia mieloide aguda, glioblastoma, metástasis en cerebro, neurofibromatosis, tumores estromales gastrointestinales, artritis reumatoide, y esclerosis múltiple, preferiblemente en el que la enfermedad es leucemia mieloide aguda.

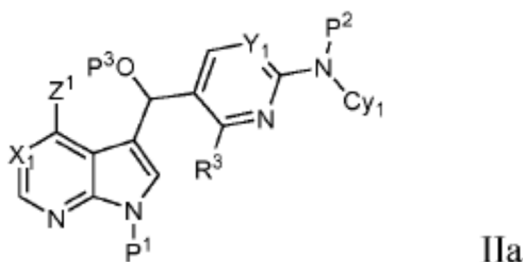
En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos como se describe en la presente memoria que son inhibidores duales de Fms/Trk para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en cáncer pancreático, cáncer de próstata, y mieloma múltiple.

En la presente memoria se describe un compuesto de Fórmula II:



5 en el que P¹ y P² son cada uno independientemente H o un grupo protector de amino. P³ es H o un grupo protector de hidroxilo o un grupo lábil. En una realización, P¹ y P² son cada uno independientemente grupo protector de amino. En una realización, P³ es H. Todas las demás variables X₁, R², R³, Y₁ y Cy₁ son como se define en cualquiera de las realizaciones de Fórmula I descritas en la presente memoria.

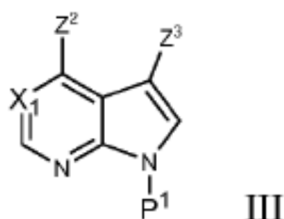
10 En la presente memoria se describe un compuesto de Fórmula IIa:



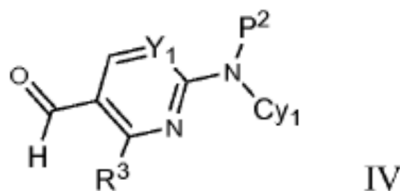
15 en el que P¹ y P² son cada uno independientemente H o un grupo protector de amino. P³ es H o un grupo protector de hidroxilo o un grupo lábil. Z¹ es Br, Cl o R², en el que R² es como se define en cualquiera de las realizaciones de Fórmula I descritas en la presente memoria. En una realización, Z¹ es Cl o Br. En una realización, P¹ y P² son cada uno independientemente grupo protector de amino. En una realización, P³ es H. Todas las demás variables X₁, R³, Y₁ y Cy₁ son como se define en cualquiera de las realizaciones de Fórmula I descritas en la presente memoria.

20 En la presente memoria se describe un método para preparar un compuesto de Fórmula I. El método incluye poner en contacto un compuesto de Fórmula II con un agente en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula I. El agente puede ser un agente oxidante o reductor. Los ejemplos de agente oxidante incluyen, pero no están limitados a, peryodinano de Dess-Martin (DMP). Los ejemplos de agentes reductores incluyen, pero no están limitados a, trialquilsilano. En algunas realizaciones, el método se proporciona para preparar cualquiera de los compuestos mostrados en las Tablas 1 ó 2, o cualquiera de los compuestos de Fórmula I o cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria.

25 En la presente memoria se describe un método para preparar un compuesto de Fórmulas II o IIa. El método incluye poner en contacto un compuesto de Fórmula III:



con un compuesto de Fórmula IV:



- 5 en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula II o IIa, en el que Z^2 es Br, Cl o R^2 como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria; Z^3 es yodo, un grupo saliente o un grupo lábil; P^1 y P^2 son cada uno independientemente un grupo protector de amino. En una realización, Z^2 es Cl o Br y Z^3 es I. En otra realización, Z^2 es R^2 . En algunas realizaciones, Z^3 es yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo. Todas las demás variables X_1 , R^3 , Y_1 y Cy_1 son como se define en cualquiera de las realizaciones de Fórmula I descritas en la presente memoria. En algunas realizaciones, el método se proporciona para preparar cualquiera de los compuestos mostrados en las Tablas 1 ó 2, o cualquiera de los compuestos de Fórmula I o cualquiera de los compuestos como se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula IV es un aldehído seleccionado de los mostrados en las Tablas 3, 4, 5 y/o 6. En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula III es un compuesto pirrolo[2,3-b]piridina seleccionado de los mostrados en las Tablas 4, 5 y/o 6. En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula IV es una pirrolo[2,3-b]pirimidina seleccionada de las mostradas en la Tabla 5.
- 10
- 15 Uno cualquiera o más de los compuestos de Fórmula I demuestran una actividad inhibidora deseable en una o más de las quinasas Fms, Kit, Flt3 y Trk, incluyendo perfiles de actividad deseables como se describe en la presente memoria con selectividad respecto a las otras quinasas. Los compuestos de Fórmula I demuestran además una o más propiedades deseables, incluyendo propiedades farmacocinéticas aumentadas, solubilidad favorable, ausencia favorable de inhibición de Cyp, y semejantes.
- 20 Los aspectos y realizaciones adicionales serán evidentes a partir de la Descripción Detallada de la Invención siguiente y a partir de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

Tal y como se usan en la presente memoria se aplican las definiciones siguientes a no ser que se indique claramente otra cosa:

- 25 Se indica aquí que tal y como se usan en esta especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un," "una," y "el" incluyen la referencia plural a no ser que el contexto dicte claramente otra cosa.

- 30 Todos los átomos designados en una Fórmula descrita en la presente memoria, bien en una estructura proporcionada, o en las definiciones de variables relacionadas con la estructura, se pretende que incluyan cualquier isótopo de éstos, a no ser que se indique claramente lo contrario. Se entiende que, para cualquier átomo dado, los isótopos pueden estar presentes esencialmente en relaciones según su aparición natural, o uno o más átomos particulares pueden estar aumentados respecto a uno o más isótopos usando métodos sintéticos conocidos para un experto en la técnica. Así, hidrógeno incluye por ejemplo ^1H , ^2H , ^3H ; carbono incluye por ejemplo ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C ; oxígeno incluye por ejemplo ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O ; nitrógeno incluye por ejemplo ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N ; azufre incluye por ejemplo ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{37}S , ^{38}S ; flúor incluye por ejemplo ^{17}F , ^{18}F , ^{19}F ; cloro incluye por ejemplo ^{35}Cl , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{38}Cl , ^{39}Cl ; y semejantes.
- 35

"Halógeno" se refiere a todos los halógenos, esto es, cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br), o yodo (I).

"Haloalquilo," se pretende que incluya alquilo sustituido con uno a sete átomos de halógeno. Haloalquilo incluye monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo C_{1-6} " se pretende que incluya trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y semejantes.

- 40 "Hidroxilo" o "hidroxi" se refieren al grupo -OH.

"Tiol" se refiere al grupo -SH.

- 45 "Alquilo inferior" solo o en combinación significa un radical derivado de alcano que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (a no ser que se especifique otra cosa) que incluye un alquilo de cadena lineal o alquilo ramificado. El grupo alquilo inferior de cadena lineal o ramificado es químicamente factible y está unido en cualquier punto disponible para proporcionar un compuesto estable. En muchas realizaciones, un alquilo inferior es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1-6, 1-4, ó 1-2, átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, y semejantes. En algunos casos, la opción del número de átomos de carbono en un alquilo inferior se especifica, por ejemplo, alquilo C_{1-3} se refiere a un alquilo inferior que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono. Un "alquilo inferior sustituido" indica un alquilo inferior que está sustituido independientemente, a no ser que se indique otra

cosa, con uno o más, preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, también 1, 2, ó 3 sustituyentes, como se describe en la presente memoria, unidos en cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable. Por ejemplo, “alquilo inferior sustituido con flúor” indica un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más átomos de flúor, tal como perfluoroalquilo, en el que preferiblemente el alquilo inferior está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de flúor, también 1, 2, ó 3 átomos de flúor. Se entiende que las sustituciones son químicamente factibles y están unidas a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable.

“Alcoxi inferior” indica el grupo $-OR^a$, en el que R^a es alquilo inferior. En algunos casos, la opción del número de átomos de carbono en el alquilo inferior se especifica, por ejemplo, alcoxi C_{1-3} se refiere a alcoxi inferior que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono. “Alcoxi inferior sustituido” indica alcoxi inferior en el que R^z es alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes como se indica en la presente memoria, por ejemplo, en la descripción de compuestos de Fórmula I, incluyendo las descripciones de cicloalquilo, fenilo y heteroarilo sustituido, unido a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable. Preferiblemente, la sustitución de alcoxi inferior es con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes, también 1, 2, ó 3 sustituyentes. Por ejemplo “alcoxi inferior sustituido con flúor” indica alcoxi inferior en el que el alquilo inferior se sustituye con uno o más átomos de flúor, en el que preferiblemente el alcoxi inferior está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de flúor, también 1, 2, ó 3 átomos de flúor. Se entiende que las sustituciones en alcoxi son químicamente factibles y están unidas a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable.

“Alquiltio inferior” indica el grupo $-SR^b$, en el que R^b es alquilo inferior. En algunos casos, la opción del número de átomos de carbono en el alquilo inferior se especifica, por ejemplo, alquiltio C_{1-3} se refiere a alquiltio inferior que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono. “Alquiltio inferior sustituido” indica alquiltio inferior en el que R^z es alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes como se indica en la presente memoria, por ejemplo, en la descripción de compuestos de Fórmula I, incluyendo descripciones de cicloalquilo, fenilo y heteroarilo sustituido, unido a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable. Preferiblemente, la sustitución de alquiltio inferior es con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes, también 1, 2, ó 3 sustituyentes. Por ejemplo “alquiltio inferior sustituido con flúor” indica alquiltio inferior en el que el alquilo inferior está sustituido con uno o más átomos de flúor, en el que preferiblemente el alquiltio inferior está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de flúor, también 1, 2, ó 3 átomos de flúor. Se entiende que las sustituciones en alquiltio son químicamente factibles y están unidas a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable.

“Alquilsulfonilo inferior” indica el grupo $-S(O)_2R^c$, en el que R^c es alquilo inferior. En algunos casos, la opción del número de átomos de carbono en el alquilo inferior se especifica, por ejemplo, alquil C_{1-3} sulfonilo se refiere a alquilsulfonilo inferior que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono. “Alquilsulfonilo inferior sustituido” indica alquilsulfonilo inferior en el que R^z es alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes como se indica en la presente memoria, por ejemplo, en la descripción de compuestos de Fórmula I, incluyendo descripciones de cicloalquilo, fenilo y heteroarilo sustituido, unido a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable. Preferiblemente, la sustitución de alquilsulfonilo inferior es con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes, también 1, 2, ó 3 sustituyentes. Por ejemplo “alquilsulfonilo inferior sustituido con flúor” indica alquilsulfonilo inferior en el que el alquilo inferior está sustituido con uno o más átomos de flúor, en el que preferiblemente el alquilsulfonilo inferior está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de flúor, también 1, 2, ó 3 átomos de flúor. Se entiende que las sustituciones en alquilsulfonilo son químicamente factibles y están unidas a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable.

“Cicloalquilo” se refiere a sistemas de anillos de carbono monocíclicos no aromáticos saturados o insaturados de 3-8, más preferiblemente 3-6, miembros en el anillo por anillo, tal como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y semejantes. En algunos casos, la opción del número de átomos de carbono en el cicloalquilo se especifica, por ejemplo, cicloalquilo C_{1-3} se refiere a cicloalquilo que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono. Un “cicloalquilo sustituido” es un cicloalquilo que está sustituido independientemente, a no ser que se indique otra cosa, con uno o más, preferiblemente 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2, ó 3 sustituyentes, como se describe en la presente memoria, unido a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable. Se entiende que las sustituciones son químicamente factibles y están unidas a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable.

“Cicloalquilalquilo” se refiere a un grupo $-(alquilen)-cicloalquilo$ en el que alquilen como se define en la presente memoria tiene el número indicado de átomos de carbono o, si no se especifica, tiene seis o menos, preferiblemente cuatro o menos átomos de carbono en la cadena principal; y cicloalquilo como se define en la presente memoria tiene el número indicado de átomos de carbono. Cicloalquilalquilo C_{3-8} se pretende que tenga 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Los cicloalquilalquilos ejemplares incluyen, por ejemplo, ciclopropilmetileno, ciclobutiletileno, ciclobutilmetileno, y semejantes.

El término “alquilen” en sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un resto de hidrocarburo divalente saturado lineal o ramificado derivado de un alcano que tiene el número de átomos de carbono indicado en el prefijo. Por ejemplo, (es decir, C_{1-6} significa uno a seis carbonos; alquilen C_{1-6} se pretende que incluya metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno, hexileno y semejantes). Alquilen C_{1-4} incluye metileno $-CH_2-$, etileno $-CH_2CH_2-$, propileno $-CH_2CH_2CH_2-$, e isopropileno $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2-(CH_2)_2CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2CH(CH_3)-$. Típicamente, un grupo alquilo (o alquilen) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, prefiriéndose en la presente invención aquellos grupos que tienen 10 o menos, 8 o menos, ó 6 o menos átomos de carbono. Cuando el prefijo no se incluye para indicar el número de átomos de carbono en una

parte alquileo, el resto o parte alquileo de éste tendrá 12 o menos átomos de carbono en la cadena principal u 8 o menos átomos de carbono en la cadena principal, 6 o menos átomos de carbono en la cadena principal ó 4 o menos átomos de carbono en la cadena principal.

5 “Ariilo” en sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un resto de hidrocarburo aromático poliinsaturado monocíclico, bicíclico o policíclico que contiene 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos no limitativos de grupos ariilo no sustituidos incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y 4-bifenilo. El grupo ariilo ejemplar, tal como fenilo o naftilo, que puede estar fusionado opcionalmente con un cicloalquilo de preferiblemente 5-7, más preferiblemente 5-6, miembros en el anillo.

10 “Ariilalquilo” se refiere a -(alquilen)-ariilo, en el que el grupo alquileo es como se define en la presente memoria y tiene el número indicado de átomos de carbono, o si no se especifica que tiene seis o menos átomos de carbono en la cadena principal o cuatro o menos átomos de carbono en la cadena principal; y ariilo es como se define en la presente memoria. Los ejemplos de ariilalquilo incluyen bencilo, fenetilo, y semejantes.

15 Un “fenilo sustituido” es un anillo fenilo que está sustituido independientemente, a no ser que se indique otra cosa, con uno o más, preferiblemente 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2, ó 3 sustituyentes, como se describe en la presente memoria, unido a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable. Se entiende que las sustituciones son químicamente factibles y están unidas a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable.

20 “Heteroarilo” en sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a una estructura de anillo aromática monocíclica que contiene 5 ó 6 átomos en el anillo, o un grupo aromático bicíclico que tiene 8 a 10 átomos, que contiene uno o más, preferiblemente 1-4, más preferiblemente 1-3, incluso más preferiblemente 1-2, heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, S, y N. “Heteroarilo de 5 ó 6 miembros” solo o en combinación se refiere a una estructura de anillo aromática monocíclica que contiene 5 ó 6 átomos en el anillo, que contiene uno o más, preferiblemente 1-4, más preferiblemente 1-3, incluso más preferiblemente 1-2, heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, S, y N. Heteroarilo también se pretende que incluya S o N oxidado, tal como sulfínico, sulfónico y N-óxido de un nitrógeno de anillo terciario. Un átomo de carbono o nitrógeno es el punto de unión de la estructura de anillo heteroarilo de manera que se proporciona un compuesto estable. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolizínico, benzo[b]tienilo, quinazolinilo, purínico, indolilo, quinolinilo, pirimidínico, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, isoxazolilo, oxatiadiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, triazolilo, furanilo, benzofurilo, indolilo, triazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínico, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotriazolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, pteridinilo y tiadiazolilo, y semejantes. Un “heteroarilo sustituido” es un heteroarilo que está sustituido independientemente, a no ser que se indique otra cosa, con uno o más, preferiblemente 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2, ó 3 sustituyentes, como se describe en la presente memoria, unidos a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable. Se entiende que las sustituciones son químicamente factibles y están unidas a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable.

40 “Heteroarilalquilo” se refiere a -(alquilen)-heteroarilo, en el que el grupo alquileo es como se define en la presente memoria y tiene el número indicado de átomos de carbono, o si no se especifica que tiene seis o menos átomos de carbono en la cadena principal o cuatro o menos átomos de carbono en la cadena principal; y heteroarilo es como se define en la presente memoria. Los ejemplos de heteroarilalquilo incluyen 2-piridilmetilo, 2-tiazoliletilo, y semejantes.

45 “Heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo no aromático saturado o insaturado que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O, y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados, siendo el resto de átomos del anillo C, en el que uno o dos átomos de C pueden reemplazarse opcionalmente con un carbonilo. El heterocicloalquilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o policíclico de 3 a 12, preferiblemente 4 a 10 átomos en el anillo, más preferiblemente 5 a 8 átomos en el anillo en el que uno a cinco átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados de -N=, -N-, -O-, -S-, -S(O)-, o -S(O)₂- y además en el que uno o dos átomos en el anillo están reemplazados opcionalmente con un grupo -C(O)-. El heterocicloalquilo también puede ser un anillo alquilo heterocíclico fusionado con un anillo cicloalquilo, ariilo o heteroarilo. Los ejemplos no limitativos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, resto butirrolactama, resto valerolactama, resto imidazolidinona, hidantoína, resto dioxolano, resto ftalimida, piperidina, resto 1,4-dioxano, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil-S-óxido, tiomorfolinil-S,S-óxido, piperazinilo, piranilo, resto piridina, 3-pirrolinilo, tiopiranilo, resto pirona, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, quinuclidinilo, y semejantes. Un grupo heterocicloalquilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono del anillo o un heteroátomo.

60 “Heterocicloalquilalquilo” se refiere a -(alquilen)-heterocicloalquilo, en el que el grupo alquileo es como se define en la presente memoria y tiene el número indicado de átomos de carbono, o si no se especifica que tiene seis o menos átomos de carbono en la cadena principal o cuatro o menos átomos de carbono en la cadena principal; y heterocicloalquilo es como se define en la presente memoria. Los ejemplos de heterocicloalquilalquilo incluyen 2-piridilmetilo, 2-tiazoliletilo, y semejantes.

“Grupo protector” se refiere a una agrupación de átomos que cuando se une a un grupo reactivo en una molécula enmascara, reduce o previene esa reactividad. Los ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse en T. W. Greene y P. G. Wuts, *PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY*, (Wiley, 4ª ed. 2006), Beaucage y Iyer, *Tetrahedron* 48:2223-2311 (1992), y Harrison y Harrison et al., *COMPENDIUM OF SYNTHETIC ORGANIC METHODS*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons. 1971-1996). Los grupos protectores de amino representativos incluyen formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (CBZ), terc-butoxicarbonilo (Boc), trimetil sililo (TMS), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo (SES), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), nitro-veratriloxicarbonilo (NVOC), tri-isopropilsililo (TIPS), fenilsulfonilo y semejantes (véase también, Boile, A. L. (Editor), carbamatos, amidas, derivados N-sulfonilo, grupos de fórmula -C(O)OR, en el que R es, por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, CH₂=CHCH₂-, y semejantes, grupos de la fórmula -C(O)R', en el que R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo, y semejantes, grupos de la fórmula -SO₂R", en el que R" es, por ejemplo, toliilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ilo, 2,3,6-trimetil-4-metoxifenilo, y semejantes, y grupos que contienen silanilo, tal como 2-trimetilsililetoximetilo, t-butildimetilsililo, triisopropilsililo, y semejantes, *CURRENT PROTOCOLS IN NUCLEIC ACID CHEMISTRY*, John Wiley and Sons, Nueva York, Volumen 1, 2000). Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no están limitados a, acetilo, benzoílo, dimetoxitritilo, metoxietiloximetilo, metoximetilo, p-metoxibencilo, tetrahidropiranilo, metiltiometilo, tritilo, t-butildimetilsililoximetilo y trialquilsililo, tal como TMS, TIPS y semejantes.

Tal y como se usa en la presente memoria, “Grupo saliente” o “Grupo lábil” tiene el significado asociado convencionalmente a éste en química orgánica sintética, es decir, un átomo o un grupo capaz de ser desplazado por un nucleófilo e incluye halo (tal como cloro, bromo, y yodo), alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alquilcarbonilo (por ejemplo, acetoxi), arilcarbonilo, mesiloxi, tosilo, trifluorometanosulfonilo, arilo (por ejemplo, 2,4-dinitrofenilo), metoxi, N,O-dimetilhidroxilamino, y semejantes.

“Tautómero” significa compuestos producidos por el fenómeno en el que un protón de un átomo de una molécula se desplaza a otro átomo. Véase, Jerry March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, páginas 69-74 (1992). Los tautómeros también se refieren a uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra. Los ejemplos incluyen tautómeros ceto-enol, tal como acetona/propen-2-ol, tautómeros imina-enamina y semejantes, tautómeros de cadena de anillo, tal como glucosa/2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexanal y semejantes, las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen una reorganización de átomos en el anillo -N=C(H)-NH-, tal como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles, y tetrazoles. Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, el isomerismo tautomérico (‘tautomerismo’) puede ocurrir. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener uno o más tautómeros y por lo tanto incluyen varios isómeros. Un experto en la técnica reconocerá que son posibles otras reorganizaciones de átomos en el anillo tautoméricas. Todas dichas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención.

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. “Hidrato” se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de agua con moléculas o iones del soluto. “Solvato” se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto. El disolvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico, o una mezcla de ambos. El solvato se pretende que incluya hidrato. Algunos de los ejemplos de disolventes incluyen, pero no están limitados a, metanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, y agua. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están englobadas en el alcance de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén en el alcance de la presente invención.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término “enfermedad o afección relacionada con Fms y Kit” se refiere a una enfermedad o afección en la que la función biológica de una proteína quinasa Fms, incluyendo cualquier mutación de ésta, una proteína quinasa Kit, incluyendo cualquier mutación de ésta, o ambas una proteína quinasa Fms y Kit, incluyendo cualesquiera mutaciones de éstas, afecta el desarrollo, curso, y/o síntomas de la enfermedad o afección, y/o en la que la modulación de la proteína quinasa Fms y/o Kit altera el desarrollo, curso, y/o síntomas de la enfermedad o afección. Una enfermedad o afección relacionada con Fms y/o Kit incluye una enfermedad o afección para la que una modulación proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo, en el que el tratamiento con un inhibidor de la proteína quinasa Fms y/o Kit, preferiblemente un inhibidor dual de Fms/Kit, incluyendo uno o más compuesto(s) descritos en la presente memoria, proporciona un beneficio terapéutico al sujeto que padece o está en riesgo de la enfermedad o afección.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término “enfermedad o afección relacionada con Fms” y semejantes se refiere a una enfermedad o afección en la que la función biológica de una proteína quinasa Fms, incluyendo cualesquiera mutaciones de ésta, afecta el desarrollo, curso, y/o síntomas de la enfermedad o afección, y/o en la que la modulación de la proteína quinasa Fms altera el desarrollo, curso, y/o síntomas de la enfermedad o afección. La enfermedad o afección relacionada con Fms incluye una enfermedad o afección para la que la inhibición de Fms proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo, en el que el tratamiento con un inhibidor de Fms, preferiblemente un inhibidor selectivo de Fms incluyendo uno o más compuesto(s) descritos en la presente memoria, proporciona un beneficio terapéutico al sujeto que padece o está en riesgo de la enfermedad o afección.

Tal y como se usa en la presente memoria, los términos “enfermedad o afección relacionada con Kit” y semejantes se refiere a una enfermedad o afección en la que la función biológica de una proteína quinasa Kit, incluyendo cualesquiera mutaciones de ésta, afecta el desarrollo, curso, y/o síntomas de la enfermedad o afección, y/o en la que la modulación de la proteína quinasa Kit altera el desarrollo, curso, y/o síntomas de la enfermedad o afección.

5 La enfermedad o afección relacionada con Kit incluye una enfermedad o afección para la que la inhibición de Kit proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo, en el que el tratamiento con un inhibidor de Kit, incluyendo uno o más compuesto(s) descritos en la presente memoria, proporciona un beneficio terapéutico al sujeto que padece o está en riesgo de la enfermedad o afección.

10 Tal y como se usa en la presente memoria, el término “inhibidor dual de Fms/Kit” se refiere a un compuesto que inhibe ambas proteínas quinasas Fms y Kit, es decir, un compuesto que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de

100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Fms aceptado generalmente y que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Kit aceptado generalmente comparable, en el que la actividad es aproximadamente equipotente en cada uno. Los compuestos se consideran aproximadamente equipotentes si la relación de CI_{50} para la actividad quinasa Kit dividida por la CI_{50} para la actividad quinasa Fms está en el intervalo de 20 a 0,05, también 10 a 0,1, también 5 a 0,2. Dichos compuestos son efectivos en el tratamiento de una enfermedad o afección que es bien una o ambas de una enfermedad o afección relacionada con la proteína quinasa Fms y relacionada con la proteína quinasa Kit. Dichos compuestos son preferiblemente, pero no necesariamente, selectivos respecto a otras proteínas quinasas, es decir, cuando se compara con otra proteína quinasa, la CI_{50} para la otra quinasa dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms (y/o quinasa Kit) es >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100. Preferiblemente, los compuestos son selectivos respecto a otras proteínas quinasas incluyendo, pero no limitado a, CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. Aunque se entiende que un inhibidor dual de Fms/Kit puede usarse para tratar cualquier enfermedad o afección relacionada con la proteína quinasa Fms, la inhibición dual de Fms y Kit proporciona efectos beneficiosos en el tratamiento de determinadas enfermedades o afecciones, incluyendo, pero no limitado a, cáncer de mama metastásico, cáncer de próstata, mieloma múltiple, melanoma, leucemia mieloide aguda, glioblastoma, metástasis de cerebro, neurofibromatosis, tumores estromales gastrointestinales, artritis reumatoide, o esclerosis múltiple.

30 Tal y como se usa en la presente memoria, el término “inhibidor dual de Fms/Flt-3” se refiere a un compuesto que inhibe ambas proteínas quinasas Fms y Flt-3, es decir, un compuesto que tiene una CI_{50} de menos de 500 nm, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Fms aceptado generalmente y que tiene una CI_{50} de menos de 500 nm, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Flt-3 aceptado generalmente comparable, en el que la actividad es aproximadamente equipotente en cada uno. Los compuestos se consideran aproximadamente equipotentes si la relación de CI_{50} para la actividad quinasa Flt-3 dividida por la CI_{50} para la actividad quinasa Fms está en el intervalo de 20 a 0,05, también 10 a 0,1, también 5 a 0,2. Dichos compuestos son efectivos en el tratamiento de una enfermedad o afección que es bien una o ambas de una enfermedad o afección relacionada con la proteína quinasa Fms y relacionada con la proteína quinasa Flt-3. Dichos compuestos son preferiblemente, pero no necesariamente, selectivos respecto a otras proteínas quinasas, es decir, cuando se compara con otra proteína quinasa, la CI_{50} para la otra quinasa dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms (y/o Flt3) es >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100. Preferiblemente, los compuestos son selectivos respecto a otras proteínas quinasas incluyendo, pero no limitado a, CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. Aunque se entiende que un inhibidor dual de Fms/Flt-3 puede usarse para tratar cualquier enfermedad o afección relacionada con Fms, la inhibición dual de Fms y Flt-3 proporciona efectos beneficiosos en el tratamiento de determinadas enfermedades o afecciones, incluyendo, pero no limitado a, cáncer de mama, cáncer de próstata, mieloma múltiple, melanoma, leucemia mieloide aguda, glioblastoma, metástasis de cerebro, neurofibromatosis, tumores estromales gastrointestinales, artritis reumatoide, o esclerosis múltiple.

55 Tal y como se usa en la presente memoria, el término “inhibidor dual de Fms/Trk” se refiere a un compuesto que inhibe ambas proteínas quinasas Fms y Trk, es decir, un compuesto que tiene una CI_{50} de menos de 500 nm, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Fms aceptado generalmente y que tiene una CI_{50} de menos de 500 nm, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Trk aceptado generalmente comparable (es decir, uno cualquiera o más de TrkA, TrkB y TrkC), en el que la actividad es aproximadamente equipotente en cada uno. Los compuestos se consideran aproximadamente equipotentes si la relación de CI_{50} para la actividad quinasa Trk (es decir, al menos uno de TrkA, TrkB y TrkC) dividida por la CI_{50} para la actividad quinasa Fms está en el intervalo de 20 a 0,05, también 10 a 0,1, también 5 a 0,2. Dichos compuestos son efectivos en el tratamiento de una enfermedad o afección que es bien una o ambas de una enfermedad o afección relacionada con Fms y relacionada con Trk. Dichos compuestos son preferiblemente, pero no necesariamente, selectivos respecto a otras proteínas quinasas, es

decir, cuando se compara con otra proteína quinasa, la CI_{50} para la otra quinasa dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms (y/o quinasa Trk) es >20 , también >30 , también >40 , también >50 , también >60 , también >70 , también >80 , también >90 , también >100 . Preferiblemente, los compuestos son selectivos respecto a otras proteínas quinasas incluyendo, pero no limitado a, CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. Aunque se entiende que un inhibidor dual de Fms/Trk puede usarse para tratar cualquier enfermedad o afección relacionada con Fms, la inhibición dual de Fms y Trk proporciona efectos beneficiosos en el tratamiento de determinadas enfermedades o afecciones, incluyendo, pero no limitado a, cáncer pancreático, cáncer de próstata, y mieloma múltiple.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "inhibidor selectivo de Fms" se refiere a un compuesto que inhibe selectivamente la quinasa Fms respecto a la quinasa Kit, es decir, un compuesto que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Fms aceptado generalmente y cuando se determina en un ensayo de actividad quinasa Kit aceptado generalmente comparable tendrá una relación de CI_{50} para la quinasa Kit dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms de >20 , también >30 , también >40 , también >50 , también >60 , también >70 , también >80 , también >90 , también >100 . Dichos compuestos son efectivos en el tratamiento de una enfermedad o afección que está mediada por la proteína quinasa Fms, sin afectar la proteína quinasa Kit. Dichos compuestos son preferiblemente, pero no necesariamente, selectivos respecto a otras proteínas quinasas, es decir, cuando se compara con otra proteína quinasa, la CI_{50} para la otra quinasa dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms es >20 , también >30 , también >40 , también >50 , también >60 , también >70 , también >80 , también >90 , también >100 . Preferiblemente, los compuestos son selectivos respecto a otras proteínas quinasas incluyendo, pero no limitado a, CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. Aunque se entiende que un inhibidor selectivo de Fms puede usarse para tratar cualquier enfermedad o afección relacionada con la Fms, la selectividad para Fms proporciona efectos beneficiosos en el tratamiento de determinadas enfermedades o afecciones, incluyendo, pero no limitado a, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia global, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteolisis peri-protésica, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis por lupus, nefropatía diabética, o hipertrofia renal.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "barrera hematoencefálica" se refiere a la barrera física en el sistema circulatorio que previene la entrada de muchas sustancias, incluyendo determinados fármacos que son moléculas pequeñas, en el sistema nervioso central (SNC). Los fármacos que se pretende que interactúen con dianas moleculares en el SNC deben cruzar la barrera hematoencefálica para alcanzar sus dianas pretendidas. A la inversa, los agentes que actúan periféricamente no deben cruzar la barrera hematoencefálica de manera que se eviten cualesquiera efectos secundarios relacionados con el SNC. La capacidad de un compuesto de penetrar la barrera hematoencefálica se expresa como la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o la relación de las concentraciones en estado estacionario del compuesto en el cerebro y en la sangre. La permeabilidad experimental de la barrera hematoencefálica puede medirse por métodos *in vivo*. Pueden emplearse varios métodos para medir la fracción de compuesto transportado desde la sangre al tejido cerebral, incluyendo reparto cerebro sangre, perfusión cerebral, índice de captación cerebral, y microdiálisis intracerebral. Sin embargo, estos métodos *in vivo* son laboriosos y con naturaleza de bajo rendimiento. En la práctica, se usan frecuentemente métodos computacionales *in silico* para predecir la permeabilidad de la barrera hematoencefálica antes de la confirmación *in vivo*. La mayor parte de los modelos de barrera hematoencefálica que se han construido hasta ahora se basan en la asunción de que la mayoría de los compuestos son transportados a través de la barrera hematoencefálica por difusión pasiva. De todas las propiedades físico-químicas, el área de superficie polar (PSA) muestra la mejor correlación con la permeabilidad de la barrera hematoencefálica para compuestos que difunden pasivamente. La evidencia empírica sugiere que los compuestos que tienen un área de superficie polar de 100 o mayor tienen típicamente una baja probabilidad de cruzar la barrera hematoencefálica. El área de superficie polar se calcula fácilmente a partir de la estructura del compuesto usando un algoritmo publicado (Ertl et al., J. Med. Chem. 2000, 43:3714-3717). Aunque se entiende que un inhibidor selectivo de Fms puede usarse para tratar cualquier enfermedad o afección relacionada con Fms, los compuestos que cruzan efectivamente la barrera hematoencefálica proporcionan efectos beneficiosos en el tratamiento de determinadas enfermedades o afecciones, incluyendo, pero no limitado a, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, e isquemia global, mientras los compuestos que no cruzan efectivamente la barrera hematoencefálica proporcionan efectos beneficiosos en el tratamiento de determinadas enfermedades o afecciones, incluyendo, pero no limitado a, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteolisis peri-protésica, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis por lupus, nefropatía diabética, o hipertrofia renal.

Tal y como se usa en la presente memoria, los términos "tratar", "que trata", "terapia", "terapias", y términos semejantes se refieren a la administración de material, por ejemplo, uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria en una cantidad efectiva para prevenir, aliviar, o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o afección, es decir, indicación, y/o para prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "forma sólida" se refiere a una preparación sólida (es decir, una preparación que no es gas ni líquido) de un compuesto farmacéuticamente activo que es adecuada para administración a un sujeto animal pretendido para propósitos terapéuticos. La forma sólida incluye cualquier complejo, tal como una sal, co-cristal o un complejo amorfo, así como cualquier polimorfo del compuesto. La forma sólida puede ser sustancialmente cristalina, semi-cristalina o sustancialmente amorfa. La forma sólida puede administrarse directamente o usarse en la preparación de una composición adecuada que tiene propiedades

farmacéuticas mejoradas. Por ejemplo, la forma sólida puede usarse en una formulación que comprende al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Tal y como se usa en la presente memoria, el término material “sustancialmente cristalino” engloba material que tiene más de aproximadamente 90% de cristalinidad; y material “cristalino” engloba material que tiene más de aproximadamente 98% de cristalinidad.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término material “sustancialmente amorfo” engloba material que tiene no más de aproximadamente 10% de cristalinidad; y material “amorfo” engloba material que tiene no más de aproximadamente 2% de cristalinidad.

10 Tal y como se usa en la presente memoria, el término material “semi-cristalino” engloba material que es mayor de 10% de cristalinidad, pero no mayor de 90% de cristalinidad; preferiblemente material “semi-cristalino” engloba material que es mayor de 20% de cristalinidad, pero no mayor de 80% de cristalinidad. En un aspecto de la presente invención, puede prepararse una mezcla de formas sólidas de un compuesto, por ejemplo, una mezcla de formas sólidas amorfa y cristalina, por ejemplo, para proporcionar una forma sólida “semi-cristalina”. Dicha forma sólida “semi-cristalina” puede prepararse por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mezclando una forma sólida amorfa con una forma sólida cristalina en la relación deseada. En algunos casos, un compuesto mezclado con formas ácidas o básicas forma un complejo amorfo; puede prepararse un sólido semi-cristalino empleando una cantidad de componente de compuesto en exceso de la estequiometría del compuesto y ácido o base en el complejo amorfo, resultando de esta manera en una cantidad del complejo amorfo que se basa en la estequiometría de éste, con compuesto en exceso en una forma cristalina. La cantidad de compuesto en exceso usada en la preparación del complejo puede ajustarse para proporcionar la relación deseada de complejo amorfo a compuesto cristalino en la mezcla resultante de formas sólidas. Por ejemplo, cuando el complejo amorfo de ácido o base y compuesto tiene una estequiometría 1:1, la preparación de dicho complejo con una relación molar 2:1 de compuesto a ácido o base resultará en una forma sólida de 50% complejo amorfo y 50% compuesto cristalino. Dicha mezcla de formas sólidas puede ser beneficiosa como un producto de fármaco, por ejemplo, proporcionando un componente amorfo que tiene propiedades biofarmacéuticas mejoradas junto con el componente cristalino. El componente amorfo será más fácilmente biodisponible mientras que el componente cristalino tendrá una biodisponibilidad retardada. Dicha mezcla puede proporcionar tanto exposición rápida como prolongada al compuesto activo.

30 Tal y como se usa en la presente memoria, el término “complejo” se refiere a una combinación de un compuesto farmacéuticamente activo y una especie molecular adicional que forma o produce una especie química nueva en una forma sólida. En algunos casos, el complejo puede ser una sal, es decir, en el que la especie molecular adicional proporciona un contraión de ácido/base a un grupo de ácido/base del compuesto resultando en una interacción ácido:base que forma una sal típica. Aunque dichas formas de sal son típicamente sustancialmente cristalinas, también pueden ser parcialmente cristalinas, sustancialmente amorfas, o formas amorfas. En algunos casos, la especie molecular adicional, en combinación con el compuesto farmacéuticamente activo, forma un co-cristal no de sal, es decir, el compuesto y la especie molecular no interactúan mediante una interacción ácido:base típica, sino que todavía forman una estructura sustancialmente cristalina. También pueden formarse co-cristales a partir de una sal del compuesto y una especie molecular adicional. En algunos casos, el complejo es un complejo sustancialmente amorfo, que puede contener interacciones ácido:base semejantes a sal que no forman cristales de sal típicos, sino que forman en su lugar un sólido sustancialmente amorfo, es decir, un sólido cuyo patrón de difracción de rayos X en polvo no presenta picos nítidos (por ejemplo, presenta un halo amorfo).

Tal y como se usa en la presente memoria, el término “estequiometría” se refiere a la relación molar de dos o más reactantes que se combinan para formar un complejo, por ejemplo, la relación molar de ácido o base a compuesto que forma un complejo amorfo. Por ejemplo, una mezcla 1:1 de ácido o base con compuesto (es decir, 1 mol de ácido o base por mol de compuesto) que resulta en una forma sólida amorfa tiene una estequiometría 1:1.

45 Tal y como se usa en la presente memoria, el término “composición” se refiere a una preparación farmacéutica adecuada para administración a un sujeto animal pretendido para propósitos terapéuticos que contiene al menos un compuesto farmacéuticamente activo, incluyendo cualquier forma sólida de éste. La composición puede incluir al menos un componente farmacéuticamente aceptable para proporcionar una formulación mejorada del compuesto, tal como un vehículo o excipiente adecuado.

50 El término “farmacéuticamente aceptable” indica que el material indicado no tiene propiedades que causarían que un médico razonablemente prudente evitara la administración del material a un paciente, teniendo en consideración la enfermedad o afecciones que se van a tratar y la ruta de administración respectiva. Por ejemplo, se requiere comúnmente que dicho material sea esencialmente estéril, por ejemplo, para inyectables.

55 En el presente contexto, el término “terapéuticamente efectivo” o “cantidad efectiva” indica que los materiales o cantidad de material es efectiva para prevenir, aliviar o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o afección médica, y/o para prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando.

“Forma de dosificación unitaria” se refiere a una composición que se pretende para una única administración para tratar a un sujeto que padece una enfermedad o afección médica. Cada forma de dosificación unitaria típicamente comprende cada uno de los ingredientes activos de esta invención más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de formas de dosificación unitarias son comprimidos individuales, cápsulas individuales, polvos a granel, disoluciones líquidas, pomadas, cremas, colirios, supositorios, emulsiones o suspensiones. El tratamiento de la enfermedad o afección puede requerir la administración periódica de las formas de dosificación unitarias, por ejemplo: una forma de dosificación unitaria dos o más veces al día, una con cada comida, una cada cuatro horas u otro intervalo, o sólo una al día. La expresión “forma de dosificación unitaria oral” indica una forma de dosificación unitaria diseñada para tomarse oralmente.

En el presente contexto, los términos “sinérgicamente efectivo” o “efecto sinérgico” indican que dos o más compuestos que son terapéuticamente efectivos, cuando se usan en combinación, proporcionan efectos terapéuticos mejorados mayores que el efecto aditivo que se esperaría sobre la base del efecto de cada compuesto usado por sí mismo.

En el contexto de los compuestos que se unen a una diana, los términos “afinidad mayor” y “selectivo” indican que el compuesto se une más firmemente que un compuesto de referencia, o que el mismo compuesto en una condición de referencia, es decir, con una constante de disociación menor. En algunas realizaciones, la afinidad mayor es una afinidad al menos 2, 3, 4, 5, 8, 10, 50, 100, 200, 400, 500, 1.000, o 10.000 veces mayor.

Tal y como se usa en la presente memoria en conexión con compuestos de la invención, el término “sintetizar” y términos semejantes significa la síntesis química a partir de uno o más materiales precursores.

Mediante “ensayar” se quiere decir la creación de condiciones experimentales y la recogida de datos respecto a un resultado particular de las condiciones experimentales. Por ejemplo, las enzimas pueden ensayarse sobre la base de su capacidad de actuar sobre un sustrato detectable. Un compuesto o ligando puede ensayarse sobre la base de su capacidad de unirse a una molécula o moléculas diana particulares.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término “que modula” o “modula” se refiere a un efecto de alterar una actividad biológica, especialmente una actividad biológica asociada con una biomolécula particular tal como una proteína quinasa. Por ejemplo, un agonista o antagonista de una biomolécula particular modula la actividad de esa biomolécula, por ejemplo, una enzima, bien incrementando (por ejemplo, agonista, activador), o disminuyendo (por ejemplo, antagonista, inhibidor) la actividad de la biomolécula, tal como una enzima. Dicha actividad se indica típicamente en términos de una concentración inhibidora (CI_{50}) o concentración excitadora (CE_{50}) del compuesto para un inhibidor o activador, respectivamente, respecto a, por ejemplo, una enzima.

En el contexto del uso, ensayo, o cribado de compuestos que son o pueden ser moduladores, el término “poner en contacto” significa que el o los compuestos se fuerzan a estar en proximidad suficiente a una molécula particular, complejo, célula, tejido, organismo, u otro material especificado de manera que pueden ocurrir interacciones de unión potenciales y/o reacciones químicas entre el compuesto y otro material especificado.

“Dolor” o una “afección de dolor” puede ser dolor agudo y/o crónico, incluyendo, sin limitación, aracnoiditis; artritis (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, gota); dolor de espalda (por ejemplo, ciática, rotura de disco, espondilolistesis, radiculopatía); dolor de quemadura; dolor de cáncer; dismenorrea; cefaleas (por ejemplo, migraña, cefaleas en racimos, cefaleas por tensión); dolor de cabeza y facial (por ejemplo, neuralgia craneana, neuralgia del trigémino); hiperalgesia; hiperpatía; dolor inflamatorio (por ejemplo, dolor asociado con síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, cistitis, dolor de infección bacteriana, fúngica o viral); formación de tejido queloide o cicatricial; dolor de parto o alumbramiento; dolor muscular (por ejemplo, como resultado de polimiositis, dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión, daño por estrés repetitivo (por ejemplo, calambre del escritor, síndrome del túnel carpiano, tendinitis, tenosinovitis)); síndromes de dolor miofascial (por ejemplo, fibromialgia); dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética, causalgia, neuropatía por atrapamiento, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, gota, síndrome de distrofia refleja simpática, dolor por extremidad fantasma o post-amputación, neuralgia postherpética, síndrome de dolor central, o dolor nervioso que resulta de trauma (por ejemplo, daño nervioso), enfermedad (por ejemplo, diabetes, esclerosis múltiple, síndrome de Guillan-Barre, miastenia grave, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, o tratamiento de cáncer); dolor asociado con trastornos de la piel (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple, tumores de la piel, quistes, neurofibromatosis); lesiones deportivas (por ejemplo, cortes, esguinces, distensiones, magulladuras, dislocaciones, fracturas, médula espinal, cabeza); estenosis espinal; dolor quirúrgico; alodinia táctil; trastornos temporomandibulares; enfermedad o daño vascular (por ejemplo, vasculitis, enfermedad de arterias coronarias, daño por reperfusión (por ejemplo, después de isquemia, ictus, o infarto de miocardio)); otro dolor de órgano o tejido específico (por ejemplo, dolor ocular, dolor corneal, dolor óseo, dolor de corazón, dolor visceral (por ejemplo, riñón, vesícula biliar, gastrointestinal), dolor articular, dolor dental, hipersensibilidad pélvica, dolor pélvico, cólico nefrítico, incontinencia urinaria); otro dolor asociado a enfermedad (por ejemplo, anemia falciforme, SIDA, herpes zóster, psoriasis, endometriosis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), silicosis, sarcoidosis pulmonar, esofagitis, pirosis, trastorno de reflujo gastroesofágico, úlceras de estómago y duodenales, dispepsia funcional, enfermedad de resorción ósea, osteoporosis, malaria cerebral, meningitis bacteriana); o dolor debido a rechazo de injerto frente a huésped o rechazos de aloinjertos.

Dianas quinasa e indicaciones de la invención

Las proteínas quinasa juegan papeles clave en la propagación de señales bioquímicas en diversas rutas biológicas. Se han descrito más de 500 quinasa, y quinasa específicas se han implicado en un rango amplio de enfermedades o afecciones (es decir, indicaciones), incluyendo, por ejemplo, sin limitación, cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria, enfermedad neurológica, y otras enfermedades. Como tales, las quinasa representan puntos de control importantes para intervención terapéutica con moléculas pequeñas. Las proteínas quinasa diana específicas contempladas por la presente invención están descritas en la técnica, incluyendo, sin limitación, las proteínas quinasa como se describe en la Solicitud de Patente US. Número de serie 11/473.347 (véase también, la publicación PCT WO2007002433), con respecto a dichas dianas quinasa, así como lo siguiente:

5 **Fms:** La quinasa diana Fms (es decir, sarcoma felino de McDonough) es un miembro de la familia de genes aislada originalmente de la cepa Susan McDonough de virus de sarcoma felino. Fms es una tirosina quinasa transmembrana de 108,0 kDa codificada por el cromosoma 5q33.2-q33.3 (símbolo: CSF1R). La estructura del receptor transmembrana Fms comprende dos dominios semejantes a Ig, un dominio semejante a IgC2, dos dominios semejantes a Ig adicionales, un dominio TM, y el dominio TK.

15 Fms es el receptor para el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), y es crucial para el crecimiento y diferenciación del linaje monocito-macrófago. Después de la unión de M-CSF al dominio extracelular de Fms, el receptor dimeriza y trans-autofosforila residuos de tirosina citoplásmicos.

M-CSF, descrito en primer lugar por Robinson y colaboradores (Blood. 1969, 33:396-9), es una citoquina que controla la producción, diferenciación, y función de los macrófagos. M-CSF estimula la diferenciación de células progenitoras a monocitos maduros, y prolonga la supervivencia de los monocitos. Además, M-CSF aumenta la citotoxicidad, producción de superóxido, fagocitosis, quimiotaxis, y producción de citoquina secundaria de factores adicionales en monocitos y macrófagos. Los ejemplos de dichos factores adicionales incluyen factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF), interleuquina-6 (IL-6), e interleuquina-8 (IL-8). M-CSF estimula la hematopoyesis, promueve la diferenciación y proliferación de células progenitoras de osteoclastos, y tiene efectos importantes en el metabolismo de lípidos. Además, M-CSF es importante en el embarazo. Fisiológicamente, grandes cantidades de M-CSF se producen en la placenta, y se cree que M-CSF juega un papel esencial en la diferenciación de trofoblastos (Motoyoshi, Int J Hematol. 1998, 67:109-22). Los niveles séricos elevados de M-CSF en el embarazo temprano pueden participar en los mecanismos inmunológicos responsables del mantenimiento del embarazo (Flanagan y Lader, Curr Opin Hematol. 1998, 5:181-5).

30 La expresión y/o activación aberrante de Fms se ha implicado en leucemia mieloide aguda, AML (Ridge et al, Proc. Nat. Acad. Sci., 1990, 87:1377-1380). Se cree que las mutaciones en el codón 301 dan lugar a transformación neoplásica por independencia de ligando y actividad tirosina quinasa constitutiva del receptor. El residuo de tirosina en el codón 969 se ha mostrado que está implicado en una actividad reguladora negativa, que se interrumpe por sustituciones de aminoácidos. De acuerdo con esto, las mutaciones en Fms son lo más prevalentes (20%) en leucemia mielomonocítica crónica y AML tipo M4 (23%), ambas de las cuales se caracterizan por diferenciación monocítica.

Una afección relacionada con AML es leucemia mieloide crónica (CML). Durante la crisis de blastos mieloides (BC) de CML, ocurren anomalías cromosómicas adicionales no aleatorias en más del 80% de los pacientes. Sin embargo, se ha reportado que estos cambios citogenéticos preceden los signos clínicos de CML-BC varios meses a años lo que sugiere que otros eventos biológicos pueden participar en el proceso de múltiples etapas de la transformación aguda de CML. La producción autocrina de factores de crecimiento se ha mostrado que ocurre en varias malignidades hematológicas y particularmente en AML. Specchia et al [Br J Haematol. 1992 mar; 80(3):310-6] han demostrado que el gen de IL-1 beta se expresa en casi todos los casos de CML en crisis de blastos mieloides, y que una alta proporción de casos mostró expresión constitutiva del gen de M-CSF. Muchos de los mismos pacientes en el estudio de Specchia et al demostraron la co-expresión simultánea de Fms. Después de la exposición de células leucémicas a forbol miristato acetato (PMA), la liberación de proteína M-CSF se documentó en tres de cinco pacientes estudiados; sin embargo, no se detectó interleuquina-3 (IL-3) significativa, factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) o factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF), en esos pacientes. Esto demuestra que existen patrones diferentes de secreción de factores de crecimiento en AML y CML, y que probablemente estén implicados distintos eventos moleculares en el control de la proliferación leucémica.

La observación de que la producción de M-CSF, el factor de crecimiento principal de macrófagos, está incrementada en tejidos durante la inflamación (Le Meur et al, J. Leukocyte Biology. 2002; 72:530-537) proporciona un papel para Fms en determinadas enfermedades. Por ejemplo, COPD se caracteriza por una limitación en el flujo de aire que no es totalmente reversible. La limitación en el flujo de aire es habitualmente progresiva y está asociada con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas o gases nocivos. La inflamación crónica de COPD se observa a través de las vías aéreas, parénquima, y vasculatura pulmonar. La población de células inflamatorias consiste en neutrófilos, macrófagos, y linfocitos T, junto con eosinófilos en algunos pacientes. Se postula que los macrófagos juegan un papel de organización en la inflamación de COPD mediante la liberación de mediadores tales

como TNF-a, IL-8 y LTB4, que son capaces de dañar las estructuras pulmonares y/o sostener la inflamación neutrofilica.

Además, la señalización M-CSF/fms es crítica para la formación de osteoclastos y supervivencia de precursores de osteoclastos. Por ejemplo, la pérdida de estrógeno en la menopausia resulta en M-CSF incrementado y así número de osteoclastos y resorción ósea incrementados que da lugar a riesgo de fractura incrementado y osteoporosis. De acuerdo con esto, el bloqueo de esta señal es una diana para la inhibición de la resorción ósea (Teitelbaum, Science. 2000; 289:1504; Rohan, Science. 2000; 289:1508).

La aterosclerosis, una enfermedad inflamatoria de las paredes de los vasos, está asociada con morbilidad y mortalidad significativa. Un efecto beneficioso para la inhibición de Fms en el tratamiento y prevención de la aterosclerosis, depende de varias observaciones (Libby, Nature. 2002; 420:868-874). En primer lugar, los monocitos residentes en la íntima arterial incrementan la expresión de receptores secuestradores e internalizan lipoproteínas modificadas. Los macrófagos cargados con lípidos resultantes se desarrollan en células espumosas características de la lesión aterosclerótica. Los macrófagos en el ateroma secretan citoquinas y factores de crecimiento implicados en la progresión de la lesión. Adicionalmente, los macrófagos se replican en la íntima. A través de Fms, M-CSF activa la transición de monocito a macrófago cargado con lípidos y aumenta la expresión de receptor A secuestrador. De hecho, las placas ateroscleróticas sobreexpresan M-CSF que es crítico para la progresión aterosclerótica. Se ha encontrado que los ratones deficientes en M-CSF experimentan una aterosclerosis menos severa que los ratones con M-CSF normal (Rajavashisth, et. al., J. Clin. Invest. 1998; 101:2702-2710; Qiao, et. al., Am. J. Path. 1997; 150:1687-1699). De acuerdo con esto, los inhibidores de Fms interrumpen la señalización de M-CSF, comprometiendo la progresión de monocito a célula espumosa de macrófago, supervivencia y replicación de macrófagos, y señalización de citoquinas que participa en la progresión de la lesión.

El papel de M-CSF y Fms en enfisema parece implicar la regulación del metabolismo de elastina a través del control de metaloproteínas de matriz. M-CSF tiene un papel en la modulación de la acumulación y función de los macrófagos alveolares (AM) in vivo (Shibata et al, Blood 2001, 98: p. 2845-2852). Los ratones osteoporóticos (Op/Op) no tienen M-CSF detectable y muestran reducciones específicas de tejido variables en los números de macrófagos. De acuerdo con esto, se estableció la hipótesis de que los AM estarían disminuidos en número y tendrían una función alterada en ratones Op/Op debido a la ausencia de M-CSF. Shibata et al encontraron que los macrófagos pulmonares identificados en secciones de pulmón estaban disminuidos en número en ratones Op/Op de 20 días de edad, pero no en ratones Op/Op mayores de 4 meses comparado con descubrimientos en controles de camada con edad equivalente. Los números de AM recuperados por lavado broncoalveolar (BAL) también estaban reducidos en ratones Op/Op jóvenes pero no adultos comparado con controles. De forma importante, los AM de ratones Op/Op liberan espontáneamente niveles mayores de metaloproteinasas de matriz (MMP) que los AM de controles. Consistente con una liberación incrementada de MMP, los ratones Op/Op tienen una deposición de elastina anormal y desarrollan espontáneamente enfisema en ausencia de evidencia molecular o celular de inflamación pulmonar. De acuerdo con esto, la modulación de la actividad metaloelastasa en macrófagos por M-CSF puede controlar la degradación de fibras de elastina en los pulmones o vasos sanguíneos.

Las células cancerosas metastásicas causan la destrucción del hueso, con fractura, dolor, deformación, e hipercalcemia asociadas, debido a la producción de factores osteoclastogénicos incluyendo M-CSF por las células tumorales (Clohisey et al, Clin. Orthop. 2000, 373: 104-14). La unión de M-CSF al producto Fms estimula la formación de osteoclastos y actividad osteolítica (Kodama et al, J. Exp. Med. 1991, 173: 269-72; Feng et al, Endocrinology 2002, 143: 4868-74). De acuerdo con esto, la inhibición de la actividad de los osteoclastos al nivel de Fms ofrece una diana convincente para la mejora de las metástasis óseas.

La nefritis es inflamación de los riñones. Puede estar causada por ejemplo por una infección bacteriana de los riñones o exposición a una toxina. Sin embargo, la nefritis se desarrolla más comúnmente a partir de una reacción inmune anormal, que puede ocurrir, por ejemplo, cuando un anticuerpo ataca bien el riñón en sí mismo o un antígeno unido a las células renales, o cuando un complejo antígeno-anticuerpo formado en otro lugar en el cuerpo se une a las células en el riñón. Algunos tipos de nefritis implican la infiltración de tejidos renales por células sanguíneas blancas y depósitos de anticuerpos. En otros tipos de nefritis, la inflamación puede consistir en la inflamación o cicatrización de tejido sin células sanguíneas blancas o anticuerpos. Además, la nefritis puede ocurrir en cualquier lugar de los riñones. Respecto a los glomérulos, el daño progresivo a los glomérulos causa una disminución en la producción de orina y la acumulación de productos de desecho metabólico en la sangre. Cuando el daño en los glomérulos es grave, las células inflamatorias y las células de los glomérulos dañadas se acumulan, comprimiendo los capilares en el glomérulo e interfiriendo con la filtración. Puede desarrollarse cicatrización, alterando la función renal y reduciendo la producción de orina. En algunos casos, pueden formarse microtrombos en los vasos sanguíneos pequeños, disminuyendo adicionalmente la función renal. Menos comúnmente, la nefritis implica a los tejidos tubulointersticiales; dicha inflamación se denomina nefritis tubulointersticiales. Cuando la inflamación daña los túbulos y los tejidos tubulointersticiales, los riñones pueden ser incapaces de concentrar la orina, eliminar (excretar) productos de desecho metabólico del cuerpo, o equilibrar la excreción de sodio y otros electrolitos, tales como potasio. Cuando los túbulos y tejidos tubulointersticiales están dañados, frecuentemente se desarrolla fallo renal. De acuerdo con esto, la inhibición de Fms ofrece una diana para la intervención terapéutica en nefritis debido a la modulación de la respuesta inflamatoria que comprende la etiología de la enfermedad.

La nefritis lúpica, es decir, implicación renal en el lupus eritematoso sistémico (SLE), es una manifestación común de la enfermedad con un mal pronóstico. Al menos tres mecanismos potencialmente inmuno-patogénicos superpuestos para la nefritis lúpica están apoyados por datos experimentales. En primer lugar, complejos inmunes circulantes que consisten principalmente en ADN y anti-ADN se depositan en el riñón. La activación del complemento y quimiotaxis de neutrófilos resultantes dan lugar a un proceso inflamatorio local. En segundo lugar, la formación in situ de complejos de antígeno y anticuerpo puede dar lugar de manera similar a la activación del complemento y daño mediado por leucocitos. En tercer lugar, los anticuerpos frente a dianas celulares específicas pueden producir daño renal. Se observa un mecanismo adicional en pacientes con SLE con el síndrome del anticuerpo antifosfolípido. La trombosis glomerular puede resultar de la hipercoagulabilidad que acompaña a los anticuerpos dirigidos frente a complejos de fosfolípido-proteína cargados negativamente (por ejemplo, VDRL falso positivo biológico, anticuerpos anticardiolipina, y anticoagulante de lupus). La nefritis lúpica mesangial está acompañada por descubrimientos de diagnóstico normales o con un grado suave de proteinuria, pero típicamente ausencia de hipertensión o sedimento urinario anormal. La glomerulonefritis lúpica proliferativa focal y difusa está asociada frecuentemente con un peor pronóstico para la supervivencia renal y puede estar acompañada de síndrome nefrótico, hipertensión significativa y sedimento de orina anormal. La nefritis lúpica membranosa se presenta frecuentemente con proteinuria, de grado moderado a alto, pero habitualmente sedimento urinario normal en ausencia de hipertensión. La nefropatía lúpica mesangial está asociada generalmente con un pronóstico excelente, mientras la nefropatía lúpica proliferativa, especialmente la variante difusa, se caracteriza frecuentemente por hipertensión, sedimentos de células rojas y deterioro significativo de la función renal. El síndrome nefrótico en ausencia de hipertensión, sedimento urinario activo o hipocomplementemia significativa sugiere la variante membranosa de nefropatía lúpica. La nefropatía membranosa está asociada generalmente con un buen pronóstico y conservación relativa de la función renal. Sin embargo, en presencia de proteinuria en intervalo nefrótico persistente, la nefropatía lúpica membranosa puede, de hecho, dar lugar a pérdida de la función renal y enfermedad renal de estadio terminal (ESRD). De acuerdo con esto, la inhibición de Fms ofrece una diana para la intervención terapéutica en lupus debido a la modulación de la respuesta inflamatoria que comprende la etiología de la enfermedad.

La acumulación de macrófagos es una característica prominente en muchas formas de glomerulonefritis. La proliferación local de macrófagos en el riñón se ha descrito en glomerulonefritis humana y experimental y puede tener un papel importante en el aumento de la respuesta inflamatoria. Isbel et al (Nephrol Dial Transplant 2001, 16: 1638-1647) examinaron la relación entre la proliferación local de macrófagos y la expresión renal de M-CSF. Se encontró que la expresión glomerular y tubulointerstitial de M-CSF estaba regulada al alza en glomerulonefritis humana, siendo lo más prominente en las formas proliferativas de la enfermedad. Debido a que esto se correlaciona con la proliferación local de macrófagos, sugiere que la producción renal de M-CSF incrementada juega un papel importante en la regulación de la proliferación local de macrófagos en la glomerulonefritis humana. En un modelo de inflamación renal (UUO-obstrucción uretérica unilateral) el tratamiento con anticuerpo anti-Fms redujo la acumulación de macrófagos (Le Meur et. al., J Leukocyte Biology, 2002, 72: 530-537). De acuerdo con esto, la inhibición de Fms ofrece una diana para la intervención terapéutica en glomerulonefritis.

La resistencia a insulina y la obesidad son características distintivas de la diabetes tipo II y existe una fuerte correlación entre la resistencia a insulina y la acumulación de grasa visceral abdominal (Bjorntrop, Diabetes Metab. Res. Rev., 1999, 15: 427-441). La evidencia actual indica que los macrófagos que se acumulan en el tejido adiposo liberan TNF- α y otros factores que causan cambios en los adipocitos (hipertrofia, lipólisis, sensibilidad a insulina reducida) y también estimulan la resistencia a insulina en los tejidos circundantes. Por lo tanto, la acumulación de macrófagos en la diabetes tipo 2 es importante para la progresión de la enfermedad. De acuerdo con esto, la inhibición de Fms tiene potencial para prevenir el desarrollo de la resistencia a insulina e hiperglucemia.

De forma similar, la observación de que la producción de M-CSF, el factor de crecimiento principal de macrófagos, está incrementada en tejidos durante la inflamación resalta un papel para Fms en enfermedades, tales como por ejemplo enfermedades inflamatorias. Más particularmente, debido a que se encuentran niveles elevados de M-CSF en el estado de enfermedad, la modulación de la actividad de Fms puede mejorar la enfermedad asociada con niveles incrementados de M-CSF.

Los inhibidores de Fms pueden ser útiles en el tratamiento de indicaciones inflamatorias y autoinmunes, incluyendo, pero no limitado a, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, dermatitis, espondilitis anquilosante, polimiositis, dermatomiositis, esclerosis sistémica, artritis juvenil idiopática, polimialgia reumática, enfermedad de Sjogren, histiocitosis de células de Langerhan (LCH), enfermedad de Still, síndrome inflamatorio del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico (SLE), rechazo de trasplante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico (síndrome de activación de macrófagos), reticulohistiocitosis multicéntrica, y aterosclerosis; trastornos metabólicos, incluyendo, pero no limitado a, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a insulina, hiperglucemia, obesidad, y lipólisis; trastornos de estructura ósea, mineralización y formación y resorción ósea, incluyendo, pero no limitado a, osteoporosis, osteodistrofia, riesgo de fractura incrementado, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteolisis mediada por infección (por ejemplo, osteomielitis), y osteolisis peri-protésica o mediada por restos de desgaste; enfermedades renales y genitourinarias, incluyendo, pero no limitado a, endometriosis, nefritis (por ejemplo, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica), necrosis tubular, complicaciones renales asociadas con diabetes (por ejemplo, nefropatía diabética), e hipertrofia renal; trastornos del sistema nervioso central, incluyendo, pero no limitado a, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), miastenia grave, polineuropatía desmielinizante crónica,

5 otros trastornos desmielinizantes, ictus, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson; dolor inflamatorio y crónico, incluyendo, pero no limitado a, dolor óseo; malignidades, incluyendo, pero no limitado a, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, neuroblastoma, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes del hueso, tumor de células gigantes de la vaina tendinosa (TGCT), sinovitis vilonodular pigmentada (PVNS), angiogénesis tumoral, melanoma, glioblastoma multiforme, glioma, otros tumores del sistema nervioso central, metástasis de tumores a otros tejidos, y otras enfermedades mieloproliferativas crónicas tales como mielofibrosis; vasculitis, incluyendo pero no limitado a enfermedad vascular de colágeno, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar, vasculitis de Churg-Strauss, arteritis temporal, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu; indicaciones oftálmicas, incluyendo pero no limitado a uveitis, escleritis, retinitis, degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización coroidal, retinopatía diabética; trastornos hereditarios, incluyendo pero no limitado a querubismo, neurofibromatosis; indicaciones de enfermedades infecciosas, incluyendo pero no limitado a infecciones asociadas con virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, anaplasmosis granulocítica humana; trastornos del almacenamiento lisosomal, incluyendo pero no limitado a enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Niemann-Pick; indicaciones gastrointestinales, incluyendo pero no limitado a cirrosis hepática; indicaciones pulmonares, incluyendo pero no limitado a fibrosis pulmonar, daño pulmonar agudo (por ejemplo, inducido por ventilador, inducido por humo o toxinas); e indicaciones quirúrgicas, incluyendo pero no limitado a cirugía bypass (cardiopulmonar), cirugía vascular, e injertos vasculares.

20 **Kit:** La quinasa diana Kit (es decir, oncogén viral del sarcoma felino Hardy-Zuckerman 4) es una tirosina quinasa transmembrana de 109,9 kDa codificada por el cromosoma 4q12 (símbolo: KIT). Las proteínas tirosinas quinasa del receptor (RPTK) regulan cascadas de transducción de la señal claves que controlan el crecimiento y proliferación celulares. El receptor del factor de células madre (SCF) Kit es una RPTK transmembrana de tipo III que incluye cinco dominios de inmunoglobulina (IG) extracelulares, un único dominio transmembrana, y un dominio de quinasa citoplásmico dividido separado por un segmento de inserto de quinasa. Kit juega un papel importante en el desarrollo de los melanocitos, mastocitos, células germinales, y hematopoyéticas.

25 El factor de células madre (SCF) es una proteína codificada por el locus S1, y también se ha denominado ligando kit (KL) y factor de crecimiento de mastocitos (MGF), sobre la base de las propiedades biológicas usadas para identificarlo (revisado en Tsujimura, *Pathol Int* 1996, 46:933-938; Loveland, et al., *J. Endocrinol* 1997, 153:337-344; Vliagoftis, et al., *Clin Immunol* 1997, 100:435-440; Broudy, *Blood* 1997, 90:1345-1364; Pignon, *Hematol Cell Ther* 1997, 39:114-116; y Lyman, et al., *Blood* 1998, 91:1101-1134.). En la presente memoria, la abreviatura SCF se refiere al ligando para Kit.

35 SCF se sintetiza como una proteína transmembrana con un peso molecular de 220 ó 248 Dalton, dependiendo del corte y empalme alternativo del ARNm para codificar el exón 6. La proteína mayor puede escindir proteolíticamente para formar una proteína glicosilada soluble que se dimeriza de forma no covalente. Tanto las formas solubles como unidas a membrana de SCF pueden unirse a y activar Kit. Por ejemplo, en la piel, SCF se expresa predominantemente por fibroblastos, queratinocitos, y células endoteliales, que modulan la actividad de los melanocitos y mastocitos que expresan Kit. En el hueso, las células estromales de la médula expresan SCF y regulan la hematopoyesis de las células madre que expresan Kit. En el tracto gastrointestinal, las células epiteliales intestinales expresan SCF y afectan las células intersticiales de linfocitos Cajal e intraepiteliales. En los testículos, las células de Sertoli y células de granulosa expresan SCF que regula la espermatogénesis por interacción con Kit en células germinales.

45 Según OMIM, la señalización desde Kit es esencial para el crecimiento de las células germinales primordiales tanto in vivo como in vitro. Muchos efectores aguas abajo de la ruta de señalización de KIT se han identificado en otros tipos celulares, pero se desconoce cómo estas moléculas controlan la supervivencia y proliferación de células germinales primordiales. La determinación de los efectores de KIT que actúan en las células germinales primordiales se ha dificultado por la ausencia de métodos efectivos para manipular fácilmente la expresión génica en estas células. De Miguel et al. (2002) superaron este problema ensayando la eficacia de la transferencia génica mediada por retrovirus para manipular la expresión génica en células germinales de mamíferos. Encontraron que las células germinales primordiales pueden infectarse con éxito con una variedad de tipos de retrovirus. Usaron este método para demostrar un papel importante del AKT1 en la regulación del crecimiento de las células germinales primordiales (OMIM MIM Número: 164920: 17/04/2006).

55 La expresión y/o activación aberrante de Kit se ha implicado en una variedad de estados patológicos. Por ejemplo, la evidencia para una contribución de Kit para la patología neoplásica incluye su asociación con leucemias y tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer testicular, y algunos cánceres del tracto gastrointestinal y sistema nervioso central. Además, Kit se ha implicado en jugar un papel en la carcinogénesis en los sarcomas del tracto genital femenino de origen neuroectodérmico, y neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis. Se encontró que los mastocitos están implicados en la modificación del microentorno tumoral y el aumento del crecimiento tumoral (Yang et al., *J Clin Invest.* 2003, 112:1851-1861; Viskochil, *J Clin Invest.* 2003, 112:1791-1793).

60

Los inhibidores de Kit pueden ser útiles en el tratamiento de malignidades, incluyendo, pero no limitado a, tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer testicular, cáncer pancreático, cáncer de mama, carcinoma de células de merkel, carcinomas del tracto genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma in situ, tumores estromales gastrointestinales (GIST), angiogénesis tumoral, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis, neurofibromatosis no asociada con neoplasia de células de Schwann, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, mastocitosis, melanoma, y tumores de mastocitos caninos; enfermedad cardiovascular, incluyendo pero no limitado a aterosclerosis, cardiomiopatía, fallo cardíaco, hipertensión pulmonar; indicaciones inflamatorias y autoinmunes, incluyendo, pero no limitado a, alergia, anafilaxis, asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, síndrome inflamatorio del intestino, rechazo de trasplante, hipereosinofilia, urticaria y dermatitis; indicaciones gastrointestinales, incluyendo pero no limitado a enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), esofagitis, y úlceras del tracto gastrointestinal; indicaciones oftálmicas, incluyendo pero no limitado a uveítis y retinitis; e indicaciones neurológicas, incluyendo pero no limitado a migraña.

Flt3: La quinasa diana Flt3 (es decir, tirosina quinasa 3 semejante a Fms) es una tirosina quinasa transmembrana de 112,8 kDa codificada por el cromosoma 13q12 (símbolo: FLT3). Según OMIM, Rosnet et al. (Genomics 1991, 9: 380-385) aislaron un nuevo miembro de la clase 3 de receptores discutido anteriormente. Demostraron que este gen de la familia tirosina quinasa, denominado FLT3, tiene fuertes similitudes de secuencia con otros miembros del grupo. Las células madre linfohematopoyéticas sirven como un reservorio para virtualmente todas las células sanguíneas, pero representan sólo aproximadamente el 0,01% de las células de la médula humana o murina. La capacidad de aislar y expandir esta población tiene aplicaciones clínicas en trasplantes de médula ósea para cáncer y enfermedades genéticas. Small et al. (Proc. Nat. Acad. Sci. 1994, 91: 459-463) clonaron el ADNc para la tirosina quinasa 1 de células madre, el homólogo humano de Flk2/Flt3 murino, a partir de una biblioteca enriquecida en células madre hematopoyéticas CD34+. El ADNc codificaba una proteína de 993 aminoácidos con un 85% de identidad y 92% de similitud al homólogo murino. STK1, que es idéntico a FLT3, es un miembro del tipo III de la familia de tirosina quinasa de receptor que incluye KIT, FMS, y receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas. La expresión de STK1 en la sangre y médula humanas está restringida a células CD34+, una población altamente enriquecida por células madre/progenitoras. Los oligonucleótidos antisentido dirigidos frente a secuencias de STK1 inhibieron la formación de colonias hematopoyéticas, lo más fuertemente en cultivos a largo plazo de médula ósea. Los datos sugirieron que STK1 puede funcionar como un receptor de factor de crecimiento en las células madre y/o progenitoras hematopoyéticas (OMIM MIM Número: 136351: 03/03/2005).

Levis et al., afirman que mutaciones de duplicación en tándem internas (ITD) de la tirosina quinasa de receptor FLT3 se han encontrado en 20% a 30% de pacientes con leucemia mieloide aguda (AML). Estas mutaciones activan constitutivamente el receptor y parece que están asociadas con un mal pronóstico. En su estudio, se realizaron ensayos citotóxicos de respuesta a la dosis con AG1295, un inhibidor de tirosina quinasa activo frente a FLT3, en blastos primarios de pacientes con AML, y encontraron que AG1295 era específicamente citotóxico para los blastos de AML que albergaban mutaciones FLT3/ITD. Sugieren que estas mutaciones contribuyen al proceso leucémico y que el receptor FLT3 representa una diana terapéutica en AML (Levis et al., Blood 2001, 98:885-887). Un inhibidor de Flt3 puede ser útil en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia linfoblástica aguda.

TrkA: La quinasa diana TrkA (es decir, tirosina quinasa neurotrófica, receptor, tipo 1) es una tirosina quinasa de 140 kDa codificada por el cromosoma 1q21-q22 (símbolo: NTRK1). Los inhibidores de TrkA pueden ser útiles en el tratamiento del dolor (por ejemplo, dolor crónico, dolor neuropático), cáncer (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, leucemia mieloide, cáncer pancreático), trastornos alérgicos (por ejemplo, asma), artritis, retinopatía diabética, degeneración macular y psoriasis.

TrkA es un receptor de la membrana plasmática compuesto por un dominio extracelular (responsable de la unión de alta afinidad al factor de crecimiento nervioso, NGF), un segmento transmembrana y un dominio de proteína tirosina quinasa intracelular (responsable de transmitir la señal de NGF para iniciar y coordinar las respuestas neurales). La unión de NGF induce el agrupamiento de TrkA en la membrana y activa la quinasa. La quinasa inicia una cascada de eventos de fosforilación de proteínas a través de múltiples rutas incluyendo SHC/Ras/MAPK, PI3K y PLCg1. Un inhibidor de la quinasa TrkA no se esperaría que previniese la unión NGF/TrkA, pero podría prevenir la transducción de señales aguas abajo.

El factor de crecimiento nervioso (NGF) se produce por un número de tejidos y células inflamatorias durante el daño tisular y respuesta inmune del huésped. Inicia y mantiene la hipersensibilidad a estímulos entrantes (hiperalgesia) y la percepción de estímulos no dañinos (alodinia). A través de su receptor de alta afinidad TrkA, NGF incrementa el estado de excitación de las neuronas sensoriales que dan al sistema nervioso central (sensibilización periférica), e incrementa la liberación de transmisores desde la médula espinal dorsal (sensibilización central). En estudios clínicos, una única inyección subcutánea de NGF generó hiperalgesia local que persistió hasta 7 semanas. A dosis por encima de 0,1 microgramos/kg, NGF causó dolor muscular que varió desde leve a moderado, principalmente en la musculatura bulbar y troncal. El NGF intravenoso produjo efectos sistémicos más tempranos y más pronunciados (Petty et al, 1994, Ann Neurol. 36: 244-6). A la inversa, los inhibidores de la quinasa TrkA podrían usarse para tratar enfermedades de estados potenciados de nocicepción.

En modelos de inflamación de las patas anteriores inducida por adyuvante completo de Freund (CFA), ligación del nervio espinal y dolor neuropático inducido por estreptozotocina, una única inyección intraperitoneal de anti-NGF revirtió la alodinia táctil establecida desde el día 3 al día 7 después del tratamiento. En el modelo CCI en ratón, anti-NGF revirtió la alodinia táctil cuando se administró 2 semanas después de la cirugía. La administración repetida de este anticuerpo a ratones CCI durante 3 semanas produjo una reversión sostenida de alodinia táctil (Wild et al, 2007, J. Pharmacol. Exp. Ther. 322:282-287).

Los tumores de próstata que han metastatizado en hueso inducen frecuentemente dolor óseo que puede ser difícil de controlar totalmente ya que parece que está dirigido simultáneamente por mecanismos inflamatorios, neuropáticos, y tumorigénicos. El anti-NGF produjo una reducción significativa en los comportamientos relacionados de dolor de cáncer óseo en estadio tanto temprano como tardío. Esta terapia no influyó en el remodelado óseo inducido por tumor, proliferación de osteoblastos, osteoclastogénesis, crecimiento tumoral, o marcadores de enervación sensorial o simpática en la piel o hueso. Todas las fibras nerviosas que enervan el hueso expresan TrkA y p75, y estos son receptores a través de los cuales NGF sensibiliza y/o activa nociceptores (Halvorson et al, 2005, Cancer Res. 65:9426-35).

En pacientes con asma leve debido a exposición a alérgeno de gato, la expresión de NGF se indujo de forma fuerte en células epiteliales, fibroblastos, vasos sanguíneos, y unas pocas células infiltrantes. Los niveles de ARNm y proteína de TrkA en biopsias bronquiales se incrementaron significativamente después de la exposición a alérgeno en mastocitos infiltrantes antes del inicio de los síntomas (Kassel et al, 2001, Clin Exp Allergy 31:1432-40).

La reacción de fase tardía en asma después de la provocación con alérgeno está dominada por una entrada de eosinófilos activados en el lumen bronquial, lo que se correlaciona con la liberación de productos eosinófilos en las vías aéreas para incrementar la gravedad de la enfermedad. La viabilidad y activación de los eosinófilos de pacientes con asma leve estaban significativamente aumentados después de estimulación con NGF. La adición de anticuerpos anti-NGF neutralizantes *ex vivo* suprimió los efectos (Nassentein et al, 2003, J Exp Med 198:455-467). Los inhibidores de la quinasa TrkA podrían disminuir este bucle paracrino entre el tracto respiratorio y los mastocitos infiltrantes, así como los eosinófilos endobronquiales, y así ser útiles para el tratamiento de asma y otros trastornos alérgicos.

TrkB: La quinasa diana TrkB (es decir, tirosina quinasa neurotrófica, receptor, tipo 2) es una tirosina quinasa de 145 kDa codificada por el cromosoma 9q22.1 (símbolo: NTRK2). Los inhibidores de TrkB puede ser útiles en el tratamiento de varios cánceres y sus metástasis (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, tumores de Wilms, neuroblastoma, y cáncer pancreático), y varias neuropatías (por ejemplo, ictus, esclerosis múltiple, mielitis transversal, y encefalitis).

En estudios clínicos con BDNF recombinante, se desarrolló parestesia en el sitio de la inyección subcutánea (Coullie et al, 2000, Gastroenterology 119:41-50). La infusión intratecal de BDNF en seres humanos también indujo parestesia y calentamiento como efectos secundarios (Ochs et al, 2000, Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 1:201-6). La parestesia crónica es frecuentemente un síntoma de una enfermedad neurológica subyacente o daño nervioso traumático. La parestesia puede estar causada por trastornos que afectan el sistema nervioso central, tal como ictus y ataques de isquemia transitorios (mini-ictus), esclerosis múltiple, mielitis transversal, y encefalitis. Como BDNF se une a TrkB específicamente con alta afinidad estos efectos neuropáticos están mediados a través de la señalización de TrkB. Así, los inhibidores de la quinasa Trkb podrían usarse para tratar a determinados pacientes con neuropatía.

Se sabe que BDNF actúa en las sinapsis entre neuronas sensoriales primarias y del cuerno de la espina dorsal para afectar la transmisión del dolor durante la inflamación. El aferente primario es la única fuente de BDNF en la médula espinal, y está regulado al alza en el ganglio de la raíz dorsal (DRG) por NGF periférico unos pocos días después de la inflamación, y es transportado y liberado en el cuerpo dorsal superficial de una manera dependiente de la actividad. La expresión de TrkB en el cuerno dorsal también se incrementa durante unos pocos días después de la inflamación. Estos descubrimientos sugieren que BDNF puede actuar durante el periodo restringido en la fase temprana de la inflamación. A través de TrkB, BDNF activa dos canales distintos: (1) canónicos de receptor de potencial transitorio (TRPC3), que produce una respuesta lenta mediante la apertura de un canal de cationes no selectivo; y (2) canal de Na⁺, que media una rápida despolarización en el hipocampo. Estos canales se han asociado de forma fuerte con dolor inflamatorio. El anti-BDNF incrementó significativamente el umbral de retirada de ratas tratadas con CFA, un modelo de dolor inflamatorio. Como la hinchazón en el sitio de la inyección de CFA no se vio afectada por antisuero, el componente residual podría deberse a una sensibilización periférica (Matayoshi et al, 2005, J Physiol. 569:685-95).

En pacientes con neuroblastomas, se encontró que la co-expresión de TrkB y BDNF, co-expresión de TrkB con amplificación de N-Myc, y expresión de TrkB truncado estaban asociadas con un resultado clínico peor (Nakagawara et al, 1994, Mol Cell Biol. 14:759-767). La co-expresión de TrkB con su BDNF ligando podría generar un bucle de retroalimentación positivo a través de bucles autocrinos y paracrinos. También, los truncamientos de TrkB encontrados en estos tumores generan formas activadas de la proteína tirosina quinasa intracelular. El TrkB constitutivamente activo señala a través de múltiples rutas para estimular el inicio, progresión y metástasis de cáncer. Estas quinasas TrkB truncadas también se encontraron en carcinoma hepatocelular (Yang et al, 2005,

Cancer. Res 65:219-225). Así, los inhibidores de TrkB podrían usarse para tratar una subpoblación de pacientes con cáncer con una ruta de TrkB activada.

En pacientes con cáncer pancreático, la expresión de TrkB se correlaciona con invasión perineural, margen retroperitoneal positivo, y latencia más corta para el desarrollo de metástasis en hígado (Sclabas et al, 2005, Clin. Cancer. Res V11:440-449). Desde un punto de vista mecanístico, TrkB activa la ruta de PI3K para suprimir anoikis (apoptosis que resulta de la pérdida de interacciones de la matriz celular) que es una de las barreras fisiológicas para la metástasis. La inhibición de la quinasa TrkB podría romper la resistencia a anoikis de tumores con metástasis (Douma et al, 2004, Nature 430:1034-9). Por lo tanto, los inhibidores de TrkB podrían tener utilidad en un amplio rango de tipos de tumores.

10 **TrkC:** La quinasa diana TrkC (es decir, tirosina quinasa neurotrófica, receptor, tipo 3) es una tirosina quinasa de 145 kDa codificada por el cromosoma 15q25 (símbolo: NTRK3). Los inhibidores de TrkC pueden ser útiles en el tratamiento del dolor (por ejemplo, dolor crónico, dolor neuropático), cáncer (por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer pancreático, nefroma mesoblástico, fibrosarcoma infantil, neuroblastoma, cáncer gástrico), y trastorno de pánico.

15 Se ha indicado la implicación de TrkC en los cambios moleculares y celulares que subyacen los ataques de pánico y dependencia de opiáceos (Gallego et al., Front Behav. Neurosci., 2010, 3:60). La expresión de TrkC en neuronas mecanosensoriales sugiere un papel para la inhibición de TrkC en el tratamiento del dolor (J Comp. Neurol., 2008, 511(4):543-56).

20 TrkC también está implicada en una variedad de cánceres, por ejemplo, neuroblastoma (J. Clin. Invest., 2010, 120(3):850-8), nefroma mesoblástico, fibrosarcoma infantil, y cáncer de mama secretor, en el que está presente la fusión génica ETV6-NTRK3 (Pediatr. Radiol. 2009, 39(10):1066-74; J. Clin. Pathol. 2009, 62(7):604-12) y cánceres que implican mutaciones en TrkC, tal como cáncer de pulmón, cáncer gástrico, y cáncer pancreático (Marchetti et al., Hum. Mutat. 2008, 29(5):609-16; Kubo et al., Carcinogenesis, 2009, 30(11):1857-64); y Kubo et al., Pancreas, 2009, 38(7):e200-6).

25 **Ensayos de actividad quinasa**

Pueden utilizarse varios ensayos diferentes para actividad quinasa para ensayar moduladores activos y/o determinar la especificidad de un modulador para una quinasa particular o grupo de quinasas. Además del ensayo mencionado en los Ejemplos siguientes, un experto en la técnica conocerá otros ensayos que pueden utilizarse y puede modificar un ensayo para una aplicación particular. Por ejemplo, numerosos artículos que se refieren a quinasas describen ensayos que pueden usarse.

30 Los ensayos alternativos adicionales pueden emplear determinaciones de unión. Por ejemplo, esta clase de ensayos pueden ponerse en formato bien en formato de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRETE), o usando un formato AlphaScreen (ensayo homogéneo de proximidad luminiscente amplificado) variando los reactivos donante y aceptor que están unidos a estreptavidina o el anticuerpo específico de fósforo.

35 **Técnicas sintéticas orgánicas**

Existe un amplio rango de técnicas sintéticas orgánicas en la técnica para facilitar la construcción de moduladores potenciales. Muchos de estos métodos sintéticos orgánicos se describen con detalle en fuentes de referencia estándar utilizadas por los expertos en la técnica. Un ejemplo de dicha referencia es March, 1994, Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure, Nueva York, McGraw Hill. Así, las técnicas útiles para sintetizar un modulador potencial de la función quinasa están disponibles fácilmente para los expertos en la técnica de la síntesis química orgánica.

Formas o derivados de compuestos alternativos

45 Los compuestos contemplados en la presente memoria se describen con referencia tanto a fórmulas genéricas como compuestos específicos. Además, los compuestos de la invención pueden existir en varias formas o derivados diferentes, todos en el alcance de la presente invención. Las formas o derivados alternativos incluyen, por ejemplo, (a) profármacos, y metabolitos activos (b) tautómeros, isómeros (incluyendo estereoisómeros y regioisómeros), y mezclas racémicas (c) sales farmacéuticamente aceptables y (d) formas sólidas, incluyendo diferentes formas de cristal, sólidos polimórficos o amorfos, incluyendo hidratos y solvatos de éstos, y otras formas.

(a) Profármacos y metabolitos

50 Además de las presentes fórmulas y compuestos descritos en la presente memoria, la invención también incluye derivados metabólicos activos (metabolitos activos), y sus sales farmacéuticamente aceptables.

55 Los profármacos son compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de éstos que, cuando se metabolizan bajo condiciones fisiológicas o cuando se convierten por solvolisis, rinden el compuesto activo deseado. Los profármacos incluyen, sin limitación, ésteres, amidas, carbamatos, carbonatos, ureidos, solvatos, o hidratos del compuesto activo. Típicamente, el profármaco es inactivo, o menos activo que el compuesto activo, pero puede proporcionar una o

más propiedades ventajosas de manejo, administración, y/o metabólicas. Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo; durante la metabolización, el grupo éster se escinde para rendir el fármaco activo. Los ésteres incluyen, por ejemplo, ésteres de un grupo ácido carboxílico, o derivados S-acilo o O-acilo de grupos tiol, alcohol, o fenol. En este contexto, un ejemplo común es un éster alquilo de un ácido carboxílico. Los profármacos también pueden incluir variantes en las que un grupo -NH del compuesto ha experimentado acilación, tal como la posición 1 del anillo 1H-pirrol[2,3-b]piridina o la posición 7 de la 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina de compuestos de Fórmula I, en la que la escisión del grupo acilo proporciona el grupo -NH libre del fármaco activo. Algunos profármacos se activan enzimáticamente para rendir el compuesto activo, o un compuesto puede experimentar una reacción química adicional para rendir el compuesto activo. Los profármacos pueden proceder de forma profármaco a forma activa en una única etapa o pueden tener una o más formas intermedias que pueden en sí mismas tener actividad o pueden ser inactivas.

Como se describe en *The Practice of Medicinal Chemistry*, Cap. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001), los profármacos pueden dividirse conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos vehiculares. Generalmente, los profármacos bioprecusores son compuestos que son inactivos o tienen una actividad baja comparados con el compuesto fármaco activo correspondiente, que contienen uno o más grupos protectores y se convierten en una forma activa por metabolismo o solvolisis. Tanto la forma de fármaco activo como cualesquiera productos metabólicos liberados deben tener una toxicidad aceptablemente baja. Típicamente, la formación de compuesto fármaco activo implica un proceso o reacción metabólica que es de uno de los tipos siguientes:

Reacciones oxidativas: las reacciones oxidativas se ejemplifican sin limitación por reacciones tales como oxidación de funcionalidades alcohol, carbonilo, y ácido, hidroxilación de carbonos alifáticos, hidroxilación de átomos de carbono alicíclicos, oxidación de átomos de carbono aromáticos, oxidación de dobles enlaces carbono-carbono, oxidación de grupos funcionales que contienen nitrógeno, oxidación de silicio, fósforo, arsénico, y azufre, N-desalquilación oxidativa, O- y S-desalquilación oxidativa, desaminación oxidativa, así como otras reacciones oxidativas.

Reacciones reductoras: las reacciones reductoras se ejemplifican sin limitación por reacciones tales como reducción de funcionalidades carbonilo, reducción de funcionalidades alcohol y enlaces dobles carbono-carbono, reducción de grupos funcionales que contienen nitrógeno, y otras reacciones de reducción.

Reacciones sin cambio en el estado de oxidación: las reacciones sin cambio en el estado de oxidación se ejemplifican sin limitación por reacciones tales como hidrólisis de ésteres y éteres, escisión hidrolítica de enlaces sencillos carbono-nitrógeno, escisión hidrolítica de heterociclos no aromáticos, hidratación y deshidratación en múltiples enlaces, nuevas uniones atómicas que resultan de reacciones de deshidratación, deshalogenación hidrolítica, eliminación de molécula de haluro de hidrógeno, y otras de dichas reacciones.

Los profármacos vehiculares son compuestos fármacos que contienen un resto de transporte, por ejemplo, que mejora la captación y/o administración localizada a un sitio(s) de acción. De forma deseable, para dicho profármaco vehicular, la unión entre el resto de fármaco y el resto de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto fármaco, el profármaco y cualquier resto de transporte de liberación son aceptablemente no tóxicos. Para los profármacos en los que el resto de transporte se pretende que aumente la captación, típicamente la liberación del resto de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar un resto que proporcione una liberación lenta, por ejemplo, determinados polímeros u otros restos, tales como ciclodextrinas. (Véase, por ejemplo, Cheng et al., Publ. Patente U.S. No. 20040077595, Solic. No. 10/656.838.) Dichos profármacos vehiculares son frecuentemente ventajosos para fármacos administrados oralmente. En algunos casos, el resto de transporte proporciona la administración dirigida del fármaco, por ejemplo, el fármaco puede conjugarse con un anticuerpo o fragmento de anticuerpo. Los profármacos vehiculares pueden, por ejemplo, usarse para mejorar una o más de las propiedades siguientes: lipofilicidad incrementada, duración incrementada de los efectos farmacológicos, especificidad de sitio incrementada, toxicidad y reacciones adversas disminuidas, y/o mejora en la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o físico-química no deseada). Por ejemplo, la lipofilicidad puede incrementarse por esterificación de grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos, o de grupos ácido carboxílico con alcoholes, por ejemplo, alcoholes alifáticos. Wermuth, *supra*.

Los metabolitos, por ejemplo, metabolitos activos, se superponen con los profármacos como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, profármacos bioprecusores. Así, dichos metabolitos son compuestos farmacológicamente activos o compuestos que se metabolizan adicionalmente a compuestos farmacológicamente activos que son derivados que resultan de procesos metabólicos en el cuerpo de un sujeto. De éstos, los metabolitos activos son dichos compuestos derivados farmacológicamente activos. Para los profármacos, el compuesto profármaco es generalmente inactivo o tiene una actividad menor que el producto metabólico. Para los metabolitos activos, el compuesto parental puede ser bien un compuesto activo o puede ser un profármaco inactivo. Por ejemplo, en algunos compuestos, uno o más grupos alcoxi pueden metabolizarse a grupos hidroxilo mientras retienen actividad farmacológica y/o los grupos carboxilo pueden esterificarse, por ejemplo, glucuronidación. En algunos casos, puede haber más de un metabolito, en el que uno o unos metabolitos intermedios se metabolizan adicionalmente para proporcionar un metabolito activo. Por ejemplo, en algunos casos, un compuesto derivado que

resulta de glucuronidación metabólica puede ser inactivo o tener baja actividad, y puede metabolizarse adicionalmente para proporcionar un metabolito activo.

5 Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica, y sus actividades determinarse usando ensayos tales como los descritos en la presente memoria. Véase, por ejemplo, Bertolini et al., 1997, *J. Med. Chem.*, 40:2011-2016; Shan et al., 1997, *J Pharm Sci* 86(7):756-757; Bagshawe, 1995, *Drug Dev. Res.*, 34:220-230; Wermuth, *supra*.

(b) Tautómeros, estereoisómeros, y regioisómeros

Se entiende que algunos compuestos pueden presentar tautomerismo. En dichos casos, las fórmulas proporcionadas en la presente memoria representan expresamente sólo una de las formas tautoméricas posibles. Por lo tanto, se entiende que se pretende que las fórmulas proporcionadas en la presente memoria representan cualquier forma tautomérica de los compuestos representados y no deben limitarse meramente a la forma tautomérica específica representada por los dibujos de las fórmulas.

Asimismo, algunos de los compuestos según la presente invención pueden existir como estereoisómeros, es decir, tienen la misma conectividad atómica de átomos unidos covalentemente, pero se diferencian en la orientación espacial de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser estereoisómeros ópticos, que contienen uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden existir en dos o más formas estereoisoméricas (por ejemplo, enantiómeros o diastereómeros). Así, dichos compuestos pueden estar presentes como estereoisómeros únicos (es decir, carecen esencialmente de otros estereoisómeros), racematos, y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Como otro ejemplo, los estereoisómeros incluyen isómeros geométricos, tal como orientación *cis* o *trans* de sustituyentes en carbonos adyacentes de un doble enlace, o en átomos de carbono de un cicloalquilo. Todos dichos estereoisómeros únicos, racematos y mezclas de éstos se pretende que estén en el alcance de la presente invención. A no ser que se especifique lo contrario, todas dichas formas estereoisoméricas están incluidas en las fórmulas proporcionadas en la presente memoria.

En algunas realizaciones, un compuesto quiral de la presente invención está en una forma que contiene al menos 80% de un único isómero (60% exceso enantiomérico ("e.e.") o exceso diastereomérico ("d.e.")), o al menos 85% (70% e.e. o d.e.), 90% (80% e.e. o d.e.), 95% (90% e.e. o d.e.), 97,5% (95% e.e. o d.e.), ó 99% (98% e.e. o d.e.). Como entienden generalmente los expertos en la técnica, un compuesto ópticamente puro que tiene un centro quiral es uno que consiste esencialmente en uno de los dos posibles enantiómeros (es decir, es enantioméricamente puro), y un compuesto ópticamente puro que tiene más de un centro quiral es uno que es tanto diastereoméricamente puro como enantioméricamente puro. En algunas realizaciones, el compuesto está presente en forma ópticamente pura, preparándose y/o aislándose dicha forma ópticamente pura por métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, por técnicas de recristalización, técnicas sintéticas quirales (incluyendo síntesis a partir de materiales de partida ópticamente puros), y separación cromatográfica usando una columna quiral.

(c) Sales farmacéuticamente aceptables

A no ser que se especifique lo contrario, la especificación de un compuesto en la presente memoria incluye sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto. Así, los compuestos de Fórmula I pueden estar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables, o pueden formularse como sales farmacéuticamente aceptables. Las formas de sal farmacéuticamente aceptable contempladas incluyen, sin limitación, mono, bis, tris, tetraquis, y así sucesivamente. Las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas en las cantidades y concentraciones a las que se administran. La preparación de dichas sales puede facilitar el uso farmacológico mediante la alteración de las características físicas de un compuesto sin evitar que ejerza su efecto fisiológico. Las alteraciones útiles en las propiedades físicas incluyen la disminución del punto de fusión para facilitar la administración transmucosal y el incremento de la solubilidad para facilitar la administración de concentraciones mayores del fármaco. Un compuesto de la invención puede poseer grupos suficientemente ácidos, suficientemente básicos, o ambos grupos funcionales, y de acuerdo con esto puede reaccionar con cualquiera de un número de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido tales como aquellas que contienen cloruro, bromuro, yoduro, hidrocloreto, acetato, fenilacetato, acrilato, ascorbato, aspartato, benzoato, 2-fenoxibenzoato, 2-acetoxibenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, bicarbonato, butino-1,4 dioato, hexino-1,6-dioato, caproato, caprilato, clorobenzoato, cinamato, citrato, decanoato, formato, fumarato, glicolato, gluconato, glucarato, glucuronato, glucosa-6-fosfato, glutamato, heptanoato, hexanoato, isetionato, isobutirato, gamma-hidroxi-butirato, fenilbutirato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, metilmaleato, malonato, mandelato, nicotinato, nitrato, isonicotinato, octanoato, oleato, oxalato, pamoato, fosfato, monohidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, ortofosfato, metafosfato, pirofosfato, 2-fosfoglicerato, 3-fosfoglicerato, ftalato, propionato, fenilpropionato, propiolato, piruvato, quinato, salicilato, 4-aminosalicilato, sebacato, estearato, suberato, succinato, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, sulfamato, sulfonato, bencenosulfonato (es decir, besilato), etanosulfonato (es decir, esilato), etano-1,2-disulfonato, 2-hidroxietanosulfonato (es decir, isetionato), metanosulfonato (es decir, mesilato), naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato (es decir, napsilato), propanosulfonato, *p*-toluenosulfonato (es decir, tosilato), xilenosulfonatos, ciclohexilsulfamato, tartrato, y

trifluoroacetato. Estas sales de adición a ácido farmacéuticamente aceptables pueden prepararse usando el ácido apropiado correspondiente.

5 Cuando están presentes grupos funcionales ácidos, tales como ácido carboxílico o fenol, las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición básicas tales como aquellas que contienen benzatina, cloroprocaína, colina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, t-butilamina, diciclohexilamina, etilendiamina, N,N'-dibenciletilendiamina, meglumina, hidroxietilpirrolidina, piperidina, morfina, piperazina, procaína, aluminio, calcio, cobre, hierro, litio, magnesio, manganeso, potasio, sodio, cinc, amoniaco, y mono-, di-, o tri-alquilaminas (por ejemplo, dietilamina), o sales derivadas de aminoácidos tales como L-histidina, L-glicina, L-lisina, y L-arginina. Por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19^a ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., Vol. 2, p. 1457, 1995. Estas sales de adición a base farmacéuticamente aceptables pueden prepararse usando la base apropiada correspondiente.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por técnicas estándar. Por ejemplo, la forma de base libre de un compuesto puede disolverse en un disolvente adecuado, tal como una disolución acuosa o acuosa-alcohol que contiene el ácido apropiado y después aislarse evaporando la disolución. En otro ejemplo, una sal puede prepararse haciendo reaccionar la base y ácido libre en un disolvente orgánico. Si el compuesto particular es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica apropiada.

(d) Otras formas de compuesto

20 En el caso de agentes que son sólidos, se entiende por los expertos en la técnica que los compuestos y sales pueden existir en diferentes formas de cristal o polimórficas, o pueden formularse como co-cristales, o pueden estar en una forma amorfa, o pueden ser cualquier combinación de éstos (por ejemplo, parcialmente cristalina, parcialmente amorfa, o mezclas de polimorfos) todos los cuales se pretende que estén en el alcance de la presente invención y fórmulas especificadas. Mientras las sales se forman por adición de ácido/base, es decir, una base libre o ácido libre del compuesto de interés forma una reacción ácido/base con una base de adición o ácido de adición correspondiente, respectivamente, resultando en una interacción de carga iónica, los co-cristales son una especie química nueva que se forma entre compuestos neutros, resultando en el compuesto y una especie molecular adicional en la misma estructura de cristal.

30 En algunos casos, los compuestos de la invención forman complejos con un ácido o una base, incluyendo sales de adición a base tales como amoniaco, dietilamina, etanolamina, etilendiamina, dietanolamina, t-butilamina, piperazina, meglumina; sales de adición a ácido, tales como acetato, acetilsalicilato, besilato, camsilato, citrato, formato, fumarato, glutarato, hidrocloreto, maleato, mesilato, nitrato, oxalato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato y tosilato; y aminoácidos tales como alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina. Combinando el compuesto de la invención con el ácido o base, se forma preferiblemente un complejo amorfo en lugar de un material cristalino tal como una sal o co-cristal típico. En algunos casos, la forma amorfa del complejo se facilita por procesamiento adicional, tal como por secado por pulverización, métodos mecanoquímicos tales como compactación con rodillo, o irradiación con microondas del compuesto parental mezclado con el ácido o base. Dichos métodos también pueden incluir la adición de sistemas de polímeros iónicos y/o no iónicos, incluyendo, pero no limitado a, copolímero de hidroxipropil metil celulosa acetato succinato (HPMCAS) y ácido metacrílico (por ejemplo, Eudragit® L100-55), que estabiliza adicionalmente la naturaleza amorfa del complejo. Dichos complejos amorfos proporcionan varias ventajas. Por ejemplo, la disminución de la temperatura de fusión respecto a la base libre facilita el procesamiento adicional, tal como extrusión por fusión en caliente, para mejorar más las propiedades biofarmacéuticas del compuesto. También, el complejo amorfo es fácilmente friable, lo que proporciona compresión mejorada para la carga del sólido en forma de cápsula o comprimido.

45 Adicionalmente, se pretende que las fórmulas abarquen formas hidratadas o solvatadas, así como no hidratadas o no solvatadas de las estructuras identificadas. Por ejemplo, los compuestos indicados incluyen tanto formas hidratadas como no hidratadas. Otros ejemplos de solvatos incluyen las estructuras en combinación con un disolvente adecuado, tal como isopropanol, etanol, metanol, dimetil sulfóxido, acetato de etilo, ácido acético, o etanolamina.

50 Formulaciones y administración

55 Los compuestos para uso en los métodos y los compuestos se usarán típicamente en terapia para sujetos humanos. Sin embargo, también pueden usarse para tratar indicaciones similares o idénticas en otros sujetos animales. Los compuestos de Fórmula I o cualquiera de las subfórmulas como se describe en la presente memoria, o cualquiera de los compuestos descritos en cualquiera de las realizaciones y ejemplos, y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de éstos pueden administrarse por diferentes rutas, incluyendo inyección (es decir, parenteral, incluyendo intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, e intramuscular), oral, transdérmica, transmucosal, rectal, o inhalante. Dichas formas de dosificación deben permitir que el compuesto alcance las células diana. Otros factores son muy conocidos en la técnica, e incluyen consideraciones tales como toxicidad y formas de dosificación que retardan al compuesto o composición de ejercer sus efectos. Las técnicas y formulaciones pueden encontrarse

generalmente en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a edición, Lippincott, Williams and Wilkins, Filadelfia, Pa., 2005.

5 En algunas realizaciones, las composiciones comprenderán vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como rellenos, aglutinantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, agentes formadores de complejos, solubilizantes, y tensioactivos, que pueden elegirse para facilitar la administración del compuesto por una ruta particular. Los ejemplos de vehículos incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares tales como lactosa, glucosa, o sacarosa, tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, lípidos, liposomas, nanopartículas, y semejantes. Los vehículos también incluyen líquidos fisiológicamente compatibles como disolventes o para suspensiones, incluyendo, por ejemplo, disoluciones estériles de agua para inyección (WFT), disolución salina, 10 disolución de dextrosa, disolución de Hank, disolución de Ringer, aceites vegetales, aceites minerales, aceites animales, polietilen glicoles, parafina líquida, y semejantes. Los excipientes también pueden incluir, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, gel de sílice, talco, silicato de magnesio, silicato de calcio, aluminosilicato de sodio, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, celulosa macrocristalina, carboximetil celulosa, carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada, benzoato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, ácido esteárico, estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de cinc, estearil fumarato de sodio, siloide, stearowet C, óxido de magnesio, almidón, glicolato sódico de almidón, monoestearato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite mineral 15 aceite de semilla de ricino, polietilen glicol (por ejemplo, PEG 4000-8000), polioxietilen glicol, poloxámeros, povidona, crospovidona, croscarmelosa de sodio, ácido algínico, caseína, copolímero ácido metacrílico divinilbenceno, docusato de sodio, ciclodextrinas (por ejemplo, 2-hidroxiopropil- Δ -ciclodextrina), polisorbatos (por ejemplo, polisorbato 80), cetrimida, TPGS (d- α -tocoferil polietilen glicol 1000 succinato), lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato de sodio, éteres de polietilen glicol, éster de di-ácido graso de polietilen glicoles, o un éster de ácido graso polioxialquilen sorbitán (por ejemplo, éster de polioxietilen sorbitán Tween®), ésteres de ácido graso polioxietilen sorbitán, éster de ácido graso sorbitán, por ejemplo, un éster de ácido graso sorbitán a partir de un 25 ácido graso tal como ácido oleico, esteárico o palmítico, manitol, xilitol, sorbitol, maltosa, lactosa, lactosa monohidrato o lactosa secada por pulverización, sacarosa, fructosa, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, dextratos, dextrano, dextrina, dextrosa, acetato de celulosa, maltodextrina, simeticona, polidextrose, quitosán, gelatina, HPMC (hidroxipropil metil celulosas), HPC (hidroxipropil celulosa), hidroxietil celulosa, hipromelosa, y semejantes.

30 En algunas realizaciones, puede usarse la administración oral. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden formularse en formas de dosificación oral convencional tales como cápsulas, comprimidos, y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires, y gotas concentradas. Los compuestos de Fórmula I pueden combinarse con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después 35 añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas duras, cápsulas blandas, disoluciones (por ejemplo, disoluciones acuosas, alcohólicas, o aceitosas) y semejantes. Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos tales como azúcares, incluyendo lactosa, glucosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa de sodio (CMC), y/o polivinilpirrolidona (PVP: povidona); excipientes aceitosos, incluyendo 40 aceites vegetales y animales, tales como aceite de girasol, aceite de oliva, o aceite de hígado de bacalao. Las formulaciones de dosificación oral también pueden contener agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona entrecruzada, agar, o ácido algínico, o una sal de éste tal como alginato de sodio; un lubricante, tal como talco o estearato de magnesio; un plastificante, tal como glicerol o sorbitol; un edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa, o aspartamo; un agente saporífero natural o artificial, tal como menta, aceite de gaulteria, o sabor a cereza; 45 o tintes o pigmentos, que pueden usarse para la identificación o caracterización de diferentes dosis o combinaciones. También se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse disoluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente, por ejemplo, goma arábiga, talco, poli-vinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilen glicol, y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes.

50 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferiblemente 1 mg a 700 mg, más preferiblemente 5 mg a 100 mg de un compuesto de la invención (como una base libre, solvato (incluyendo hidrato) o sal, en cualquier forma), dependiendo de la afección que se está tratando, la ruta de administración, y la edad, peso y condición del paciente. Las formulaciones de dosificación unitaria 55 preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria, dosis semanal, dosis mensual, una sub-dosis o una fracción apropiada de ésta, de un ingrediente activo. Además, dichas formulaciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los métodos muy conocidos en la técnica de farmacia.

60 Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse oralmente incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina ("gelcaps"), así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina, y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos en mezcla con relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilen glicoles líquidos.

En algunas realizaciones, puede usarse la inyección (administración parenteral), por ejemplo, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, y/o subcutánea. Los compuestos de Fórmula I para inyección pueden formularse en disoluciones líquidas estériles, preferiblemente en tampones o disoluciones fisiológicamente compatibles, tales como disolución salina, disolución de Hank, o disolución de Ringer. También pueden prepararse dispersiones en disoluciones no acuosas, tales como glicerol, propileno glicol, etanol, polietileno glicoles líquidos, triacetina, y aceites vegetales. Las disoluciones también pueden contener un conservante, tal como metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y semejantes. Además, los compuestos pueden formularse en forma sólida, incluyendo, por ejemplo, formas liofilizadas, y redisolverse o suspenderse antes del uso.

En algunas realizaciones, puede usarse la administración transmucosal, tópica o transdérmica. En dichas formulaciones de compuestos de Fórmula I, se usan penetrantes apropiados para la barrera que se quiere permear. Dichos penetrantes son conocidos generalmente en la técnica e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosal, derivados de sales biliares y ácido fusídico. Además, pueden usarse detergentes para facilitar la permeación. La administración transmucosal, por ejemplo, puede ser a través de pulverizadores nasales o supositorios (rectal o vaginal). Las composiciones de compuestos de Fórmula I para administración tópica pueden formularse como aceites, cremas, lociones, pomadas, y semejantes mediante la elección de vehículos apropiados conocidos en la técnica. Los vehículos adecuados incluyen aceites vegetales o minerales, petrolato blanco (parafina blanda blanca), grasa o aceites de cadena ramificada, grasas animales y alcohol de alto peso molecular (mayor de C₁₂). En algunas realizaciones, los vehículos se seleccionan de manera que el ingrediente activo es soluble. También pueden incluirse emulsionantes, estabilizantes, humectantes y antioxidantes, así como agentes que imparten color o fragancia, si se desea. Las cremas para aplicación tópica se formulan preferiblemente a partir de una mezcla de aceite mineral, cera de abeja auto-emulsionante y agua y en dicha mezcla se mezcla el ingrediente activo, disuelto en una pequeña cantidad de disolvente (por ejemplo, un aceite). Adicionalmente, la administración por medios transdérmicos puede comprender un parche o vendaje transdérmico tal como un apósito impregnado con un ingrediente activo y opcionalmente uno o más vehículos o diluyentes conocidos en la técnica. Para administrarse en la forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de dosificación será continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

En algunas realizaciones, los compuestos se administran como inhalantes. Los compuestos de Fórmula I pueden formularse como polvo seco o una disolución, suspensión, o aerosol adecuado. Los polvos y disoluciones pueden formularse con aditivos adecuados conocidos en la técnica. Por ejemplo, los polvos pueden incluir una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón, y las disoluciones pueden comprender propileno glicol, agua estéril, etanol, cloruro de sodio y otros aditivos, tales como sales de ácido, álcali y tampón. Dichas disoluciones o suspensiones pueden administrarse mediante inhalación mediante un pulverizador, bomba, atomizador, o nebulizador, y semejantes. Los compuestos de Fórmula I también pueden usarse en combinación con otras terapias inhaladas, por ejemplo corticosteroides tales como propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, budesónido, y furoato de mometasona; agonistas beta tales como albuterol, salmeterol, y formoterol; agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio o tiotropio; vasodilatadores tales como treprostinal e iloprost; enzimas tales como ADNasa; proteínas terapéuticas; anticuerpos inmunoglobulina; un oligonucleótido, tal como un ADN o ARN mono o bicatenario, ARNs; antibióticos tales como tobramicina; antagonistas del receptor muscarínico; antagonistas de leucotrieno; antagonistas de citoquina; inhibidores de proteasa; cromolin sodio; nedocril sodio; y cromoglicato de sodio.

Las cantidades de varios compuestos a administrar pueden determinarse por procedimientos estándar teniendo en cuenta factores tales como la actividad del compuesto (*in vitro*, por ejemplo, la CI₅₀ del compuesto frente a la diana, o actividad *in vivo* en modelos de eficacia en animales), resultados farmacocinéticos en modelos animales (por ejemplo, vida media biológica o biodisponibilidad), la edad, tamaño, y peso del sujeto, y el trastorno asociado con el sujeto. La importancia de éstos y otros factores es muy conocida para los expertos en la técnica. Generalmente, una dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg, también aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg del sujeto que se está tratando. Pueden usarse múltiples dosis.

Los compuestos de Fórmula I también pueden usarse en combinación con otras terapias para tratar la misma enfermedad. Dicho uso de combinación incluye la administración de los compuestos y uno o más de otros terapéuticos a diferentes tiempos, o la co-administración del compuesto y una o más otras terapias. En algunas realizaciones, la dosificación puede modificarse para uno o más de los compuestos de la invención u otros terapéuticos usados en combinación, por ejemplo, reducción en la cantidad dosificada respecto a un compuesto o terapia usado solo, por métodos muy conocidos para los expertos en la técnica.

Se entiende que el uso en combinación incluye el uso con otras terapias, fármacos, procedimientos médicos etc., en el que la otra terapia o procedimiento puede administrarse a diferentes tiempos (por ejemplo, en un tiempo corto, tal como en horas (por ejemplo, 1, 2, 3, 4-24 horas), o en un tiempo más largo (por ejemplo, 1-2 días, 2-4 días, 4-7 días, 1-4 semanas)) que un compuesto de Fórmula I, o al mismo tiempo que un compuesto de Fórmula I. El uso en combinación también incluye el uso con una terapia o procedimiento médico que se administra una vez o infrecuentemente, tal como cirugía, junto con un compuesto de Fórmula I administrado en un tiempo corto o tiempo más largo antes o después de la otra terapia o procedimiento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona la administración de un compuesto de Fórmula I y uno o más de otros fármacos terapéuticos administrados por una ruta diferente de administración o por la misma ruta de administración. El uso en combinación

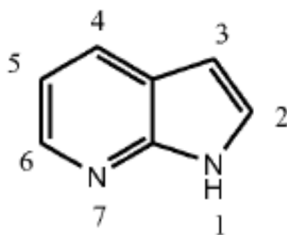
para cualquier ruta de administración incluye la administración de un compuesto de Fórmula I y uno o más de otros fármacos terapéuticos administrados por la misma ruta de administración juntos en cualquier formulación, incluyendo formulaciones en las que los dos compuestos están unidos químicamente de manera tal que mantienen su actividad terapéutica cuando se administran. En un aspecto, la otra terapia de fármaco puede co-administrarse con un compuesto de Fórmula I. El uso en combinación por co-administración incluye la administración de co-formulaciones o formulaciones de compuestos unidos químicamente, o la administración de dos o más compuestos en formulaciones separadas en un tiempo corto una de otra (por ejemplo, en una hora, 2 horas, 3 horas, hasta 24 horas), administradas por la misma o diferentes rutas. La co-administración de formulaciones separadas incluye la co-administración por administración a través de un dispositivo, por ejemplo, el mismo dispositivo inhalante, la misma jeringa, etc., o la administración a partir de dispositivos separados en un tiempo corto una de otra. Las co-formulaciones de un compuesto de Fórmula I y una o más terapias de fármaco adicionales administrados por la misma ruta incluye la preparación de los materiales juntos de manera que puedan administrarse mediante un dispositivo, incluyendo los compuestos separados combinados en una formulación, o compuestos que se modifican de manera que se unen químicamente, manteniendo aún así su actividad biológica. Dichos compuestos unidos químicamente pueden tener una unión que se mantiene sustancialmente *in vivo*, o la unión puede romperse *in vivo*, separando los dos componentes activos.

Ejemplos

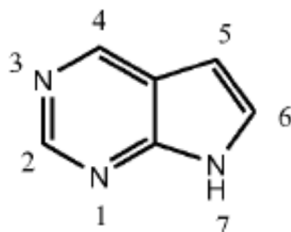
A continuación, se describen ejemplos relacionados con la presente invención. En la mayor parte de los casos, pueden usarse técnicas alternativas. Se pretende que los ejemplos sean ilustrativos y no limitativos o restrictivos del alcance de la invención. Por ejemplo, cuando se preparan compuestos adicionales siguiendo un protocolo de un Esquema para un compuesto particular, se entiende que las condiciones pueden variar, por ejemplo, cualquiera de los disolventes, tiempos de reacción, reactivos, temperaturas, condiciones de procesamiento, u otros parámetros de la reacción pueden variarse empleando disolventes, reactivos, tiempos de reacción, temperaturas, condiciones de procesamiento, y semejantes alternativos, como está fácilmente disponible para un experto en la técnica. En algunos ejemplos, el resultado de espectrometría de masa indicado para un compuesto puede tener más de un valor debido a la distribución de isótopos de un átomo en la molécula, tal como un compuesto que tiene un sustituyente bromo o cloro.

A no ser que se indique específicamente otra cosa, la enumeración de las Fórmulas y enumeración de los grupos R usadas en los ejemplos siguientes no está relacionada con la enumeración en otras secciones de esta solicitud. Los reactivos y disolventes usados en estos ejemplos pueden sustituirse fácilmente con alternativas apropiadas como se conocen en la técnica y el aislamiento de los productos se consigue fácilmente por métodos conocidos en la técnica, incluyendo, pero no limitado a, métodos de extracción, cristalización, y cromatográficos.

La numeración del anillo para la 1H-pirrolo[2,3-b]piridina en los Ejemplos siguientes es como sigue:



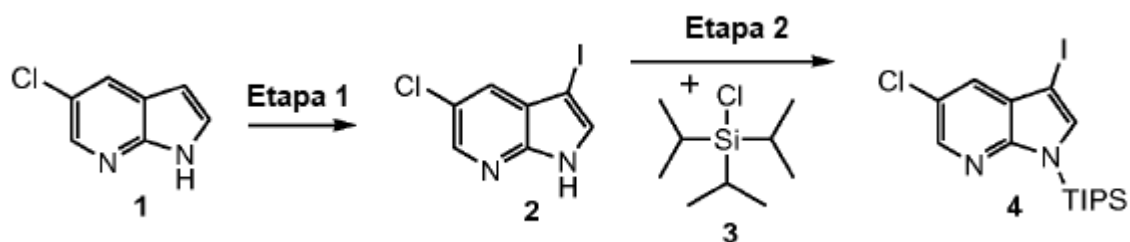
La numeración del anillo para la 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en los Ejemplos siguientes es como sigue:



Ejemplo de Referencia 1: Síntesis de 5-cloro-3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 4.

Se prepara 5-Cloro-3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 4 en dos etapas a partir de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 1 como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1

*Etapa 1-Preparación de 5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2):*

5 A una disolución de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**1**, 15,00 g, 98,31 mmoles) en 300 mL de diclorometano bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron piridina (7,951 mL, 98,31 mmoles) y monoclورو de yodo (110 mL, 1,0 M en diclorometano, 110 mmoles) lentamente durante 20 minutos. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, después se para con 100 mL de tiosulfato de sodio pentahidrato acuoso 1 M. Las capas se separan, los sólidos se recogen de la capa acuosa por filtración y se combinan con la capa orgánica. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinan y se lavan con salmuera, después se concentran en vacío. El sólido resultante se lava con acetato de etilo al 20% en hexano para proporcionar el compuesto deseado.

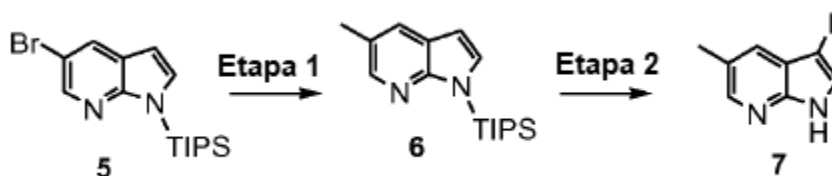
Etapa 2-Preparación de 5-cloro-3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (4):

15 A 5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**2**, 16,50 g, 59,25 mmoles) en 250,0 mL de N,N-dimetilformamida, se añade hidruro de sodio (3,10 g, 77,5 mmoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos, después se añade cloruro de triisopropilsililo (**3**, 13,00 mL, 61,36 mmoles) lentamente. La reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche, después se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**4**, 10,0 g).

20 **Ejemplo de Referencia 2: Síntesis de 3-yodo-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 7.**

Se prepara 3-yodo-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **7** en dos etapas a partir de 5-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **5** como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2

25 *Etapa 1-Preparación de 5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (6):*

30 En un matraz de fondo redondo, se combina complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) 1:1 con diclorometano (0,04 g, 0,05 mmoles) con 10 mL de tolueno bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añade gota a gota 5-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**5**, 0,3 g, 0,8 mmoles) en 1 mL de tolueno. La reacción se agita a 60°C durante 1 hora, después a 90°C durante 30 minutos. La reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se añade una disolución hielo/agua de ácido cítrico 0,1 N a pH 4, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se descolora con carbón, se filtra a través de celite y el filtrado se seca sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se elimina por filtración y el filtrado se concentra en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**6**, 218 mg).

Etapa 2-Preparación de 3-yodo-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (7):

35 A una disolución de 5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**6**, 1 g, 2,0 mmoles) en 10 mL de tetrahidrofurano, se añade yodo (0,43 g, 1,7 mmoles) en 5 mL de tetrahidrofurano. La reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche, después se para con 20 mL de tiosulfato de sodio acuoso 1M y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan y se lavan con agua, salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de

silice, eluyendo con acetato de etilo y hexanos. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (**7**, 20 mg). MS (ESI) $[M+H]^+ = 258,70$.

Ejemplo de Referencia 3: Síntesis de 3-yodo-5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **8**.

Se prepara 3-yodo-5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **8** en una etapa a partir de 5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **6** como se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3



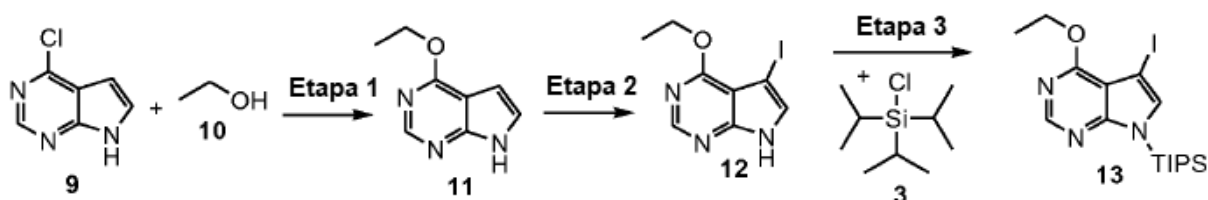
Etapa 1-Preparación de 3-yodo-5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**8**):

Se combinan 5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**6**, 1,1 g, 3,8 mmoles) y 10 mL de diclorometano en un matraz de fondo redondo y se agita durante 10 minutos. Se añade una suspensión de sólidos de N-yodosuccinimida (1,0 g, 4,6 mmoles) en 5 mL de diclorometano y se agita a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se para con tiosulfato de sodio (20 mL, 1M en agua) y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y hexanos. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo claro (**8**, 1,2 g, 75%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 415,08$.

Ejemplo de Referencia 4: Síntesis de 4-etoxi-5-yodo-7-triisopropilsilanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **13**.

Se prepara 4-etoxi-5-yodo-7-triisopropilsilanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **13** en tres etapas a partir de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **9** como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4



Etapa 1-Preparación de 4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**11**):

Se combinan 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**9**, 300 mg, 1,95 mmoles) con 3,00 mL de etanol (**10**, 51,4 mmoles), después se añade hidróxido de potasio (0,226 g, 4,03 mmoles). La reacción se calienta a 120°C durante 3 horas en un microondas, después se extrae con acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se recristaliza de metanol para proporcionar el compuesto deseado (**11**, 213 mg). MS (ESI) $[M+H]^+ = 164,9$.

Etapa 2-Preparación de 4-etoxi-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**12**):

A 4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**11**, 1,60 g, 9,8 mmoles) en 50,0 mL de diclorometano, se añaden N,N-dimetilformamida (2,0 mL, 26 mmoles) y N-yodosuccinimida (2,40 g, 10,7 mmoles) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**12**, 2,70 g).

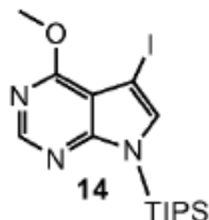
Etapa 3-Preparación de 4-etoxi-5-yodo-7-triisopropilsilanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**13**):

A 4-etoxi-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**12**, 2,70 g, 9,34 mmoles) en 60,0 mL de tetrahidrofurano bajo una atmósfera de nitrógeno, se añade hidruro de sodio (411,0 mg, 10,27 mmoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se añade cloruro de triisopropilsililo (**3**, 2,177 mL, 10,27 mmoles). La

reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, después se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 5-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**13**, 3,90 g).

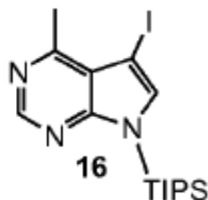
5

Se prepara 5-yodo-4-metoxi-7-triisopropilsilanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **14**



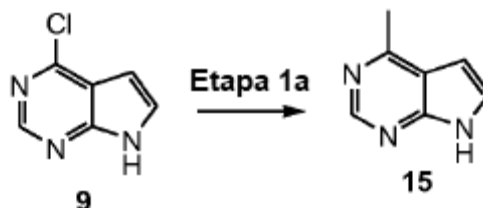
de forma similar al protocolo del Esquema 4, reemplazando etanol con metanol en la etapa 1.

Se prepara 5-yodo-4-metil-7-triisopropilsilanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **16**



10

de forma similar al protocolo del Esquema 4, en el que la etapa 1 se reemplaza por la etapa 1a siguiente:



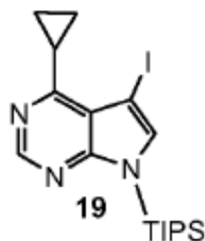
Etapa 1a-Preparación de 4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (15):

A 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**9**, 5,03 g, 32,8 mmoles) en 100 mL de tolueno, se añade complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) 1:1 con diclorometano (0,627 g, 0,328 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 10 minutos, se añade bromuro de metilmagnesio (62,9 mL, 3,00 M en éter, 189 mmoles) lentamente. La reacción se calienta a 55°C toda la noche, después se enfría hasta -70 a -80°C. y se para mediante la adición de cloruro de amonio gota a gota. Después, se añade 1N ácido clorhídrico y el pH se ajusta a 7-8 con la adición de bicarbonato de sodio saturado. Esto se extrae 3× con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con cloruro de amonio saturado y salmuera, después se seca con sulfato de magnesio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y diclorometano, después metanol y diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado como un sólido oscuro (**15**). MS (ESI) [M+H]⁺=134. Éste se hace reaccionar de forma similar a las etapas 2 y 3 del Esquema 4 para proporcionar el compuesto deseado **16**.

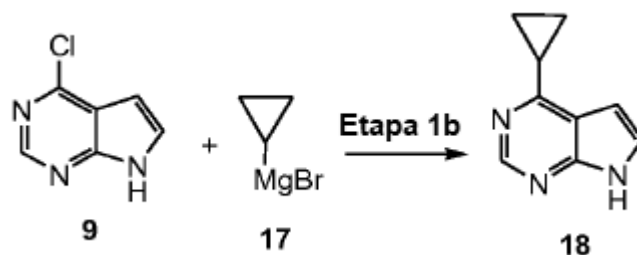
20

25

Se prepara 4-ciclopropil-5-yodo-7-triisopropilsilanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **19**



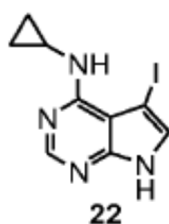
de forma similar al protocolo del Esquema 4, en el que la etapa 1 se reemplaza por la etapa 1b siguiente:



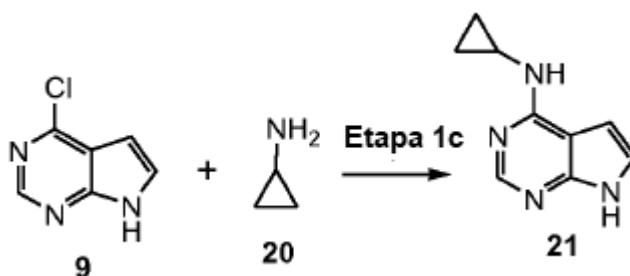
5 **Etapa 1b-Preparación de 4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (18):**

Se combinan 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**9**, 0,452 g, 2,94 mmoles), bromuro de ciclopropilmagnesio (**17**, 31,4 mL, 0,50 M en tetrahidrofurano, 15,7 mmoles), y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) 1:1 con diclorometano (0,240 g, 0,294 mmoles) con 15,4 mL de tolueno. La reacción se calienta a 60°C toda la noche, después se para con 1 M ácido clorhídrico acuoso hasta pH 4 y se filtra a través de un lecho de celite. Las capas del filtrado se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**18**, 0,465 g). MS (ESI) $[M+H]^+$ =160,1. Éste se hace reaccionar de forma similar a las etapas 2 y 3 del Esquema 4 para proporcionar el compuesto deseado **19**.

Se prepara ciclopropil-(5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina **22**



de forma similar al protocolo del esquema 4, etapas 1 y 2, en el que la etapa 1 se reemplaza por la etapa 1c siguiente:

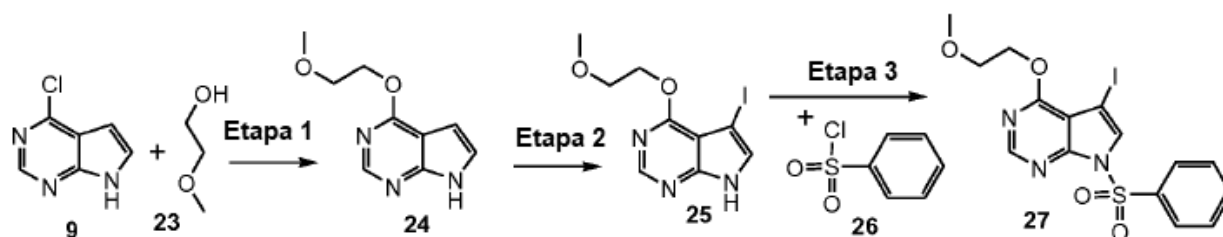


Etapa 1c-Preparación de ciclopropil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina (21):

Se disuelve 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**9**, 1,06 g, 6,90 mmoles) en ciclopropilamina (**20**, 2,42 mL, 34,5 mmoles) y se calienta a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se enfría y se vierte en agua, después se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**21**, 337 mg). MS (ESI) $[M+H]^+$ =174,9. Éste se hace reaccionar de forma similar a la etapa 2 del Esquema 4 para proporcionar el compuesto deseado **22**.

Ejemplo de Referencia 5: Síntesis de 7-bencenosulfonil-5-yodo-4-(2-metoxi-etoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina 27.

Se prepara 7-bencenosulfonil-5-yodo-4-(2-metoxi-etoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **27** en tres etapas a partir de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **9** como se muestra en el Esquema 5.

Esquema 5**Etapa 1-Preparación de 4-(2-metoxi-etoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (24):**

A 4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**9**, 5,00 g, 32,6 mmoles) en 12,5 mL de 2-metoxi-etanol (**23**, 158 mmoles), se añade hidróxido de potasio (3,3 g, 59 mmoles). La reacción se calienta a 100°C toda la noche, después se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**24**, 5,70 g).

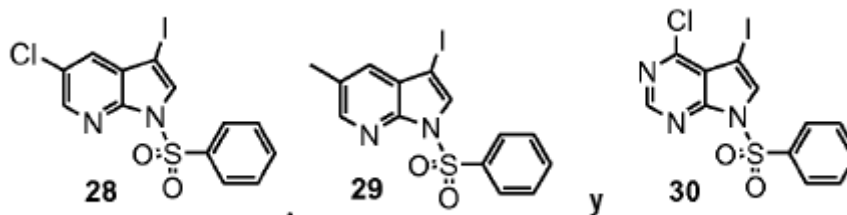
Etapa 2-Preparación de 5-yodo-4-(2-metoxi-etoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (25):

A 4-(2-metoxi-etoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**24**, 5,70 g, 29,5 mmoles) en 150,0 mL de diclorometano, se añaden N,N-dimetilformamida (6,0 mL, 78 mmoles) y N-yodosuccinimida (7,22 g, 32,1 mmoles) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se lava con acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto deseado (**25**, 6,75 g).

Etapa 3-Preparación de 7-bencenosulfonil-5-yodo-4-(2-metoxi-etoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (27):

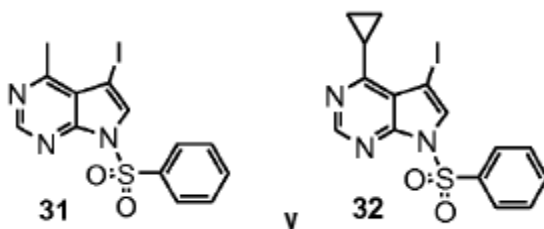
A 5-yodo-4-(2-metoxi-etoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**25**, 3,67 g, 11,5 mmoles) en 60,0 mL de tetrahidrofurano bajo una atmósfera de nitrógeno, se añade hidruro de sodio (506,0 mg, 12,65 mmoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se añade cloruro de bencenosulfonilo (**26**, 1,614 mL, 12,65 mmoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 15-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**27**, 4,50 g). MS (ESI) $[M+H]^+$ =460,0.

Se preparan 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **28**, 1-bencenosulfonil-3-yodo-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **29**, y 7-bencenosulfonil-4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **30**,



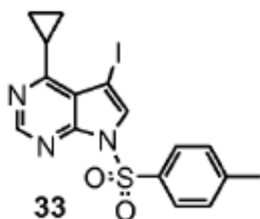
según el protocolo del esquema 5 etapa 3 o etapas 2 y 3, reemplazando 5-yodo-4-(2-metoxi-etoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **25** con 5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **2** y 3-yodo-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **7**, respectivamente en la etapa 3, o haciendo reaccionar 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **9** directamente en la etapa 2.

- 5 Se preparan 7-bencenosulfonil-5-yodo-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **31** y 7-bencenosulfonil-4-ciclopropil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **32**,



según el protocolo del esquema 5 etapas 2 y 3, reemplazando 4-(2-metoxi-etoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **24** con 4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **15** y 4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **18**, respectivamente, en la etapa 2.

- 10 Se sintetiza 4-ciclopropil-5-yodo-7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **33**,

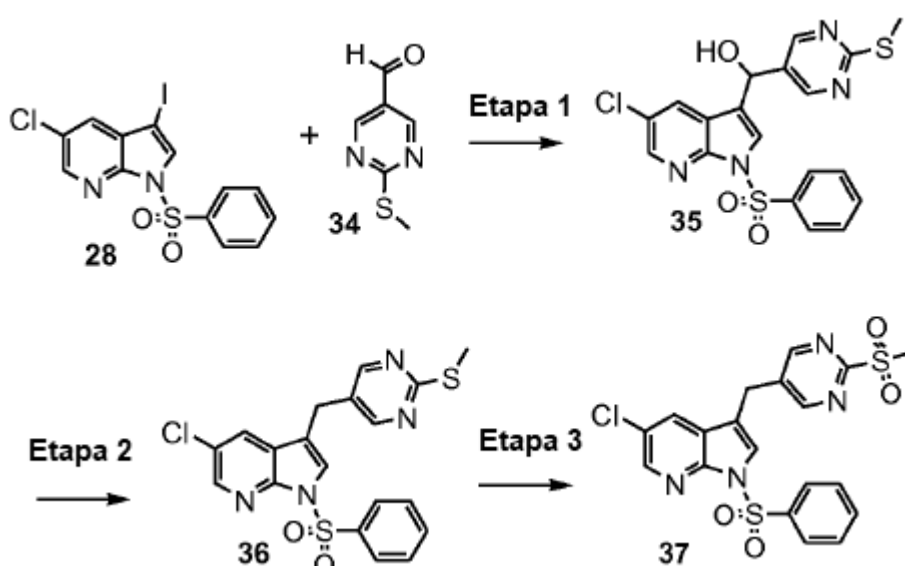


de forma similar al compuesto **32**, en el que se usa cloruro de 4-metilbencenosulfonilo en lugar de cloruro de bencenosulfonilo **26** en la etapa 3 del Esquema 5.

- 15 **Ejemplo de Referencia 6: Síntesis de 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **37**.**

Se prepara 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **37** en tres etapas a partir de 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **28** y 2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído **34** como se muestra en el Esquema 6.

Esquema 6



Etapa 1-Preparación de (1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-metanol (35):

5 A una disolución de 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**28**, 8,40 g, 20,1 mmoles) en 96,3 mL de tetrahidrofurano a -40°C bajo nitrógeno, se añade cloruro de isopropilmagnesio (10,1 mL, 2,0 M en tetrahidrofurano, 20,3 mmoles) lentamente. La reacción se deja calentar hasta 5°C durante 60 minutos, después se enfría hasta -40°C , seguido de la adición de 2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído (**34**, 2,50 g, 16,2 mmoles) en 15,0 mL de tetrahidrofurano. La reacción se deja calentar hasta 10°C durante 2 horas, después se vierte en cloruro de amonio acuoso y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 40-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y los disolventes se eliminan en vacío para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanquecino (**35**, 4,0 g). MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^{+}=447,2$.

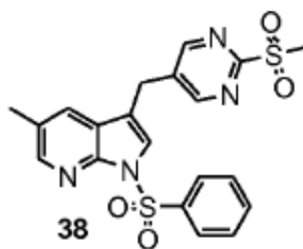
Etapa 2-Preparación de 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (36):

15 A (1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-metanol (**35**, 4,70 g, 10,5 mmoles) en 120,0 mL de acetonitrilo, se añaden trietilsilano (22,0 mL, 138 mmoles) y ácido trifluoroacético (11,0 mL, 143 mmoles). La reacción se agita a 80°C durante 3 horas, después se concentra en vacío, se mezcla con carbonato de potasio acuoso y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y los disolventes se eliminan en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**36**, 2,90 g).

Etapa 3-Preparación de 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (37):

25 A 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**36**, 4,40 g, 10,2 mmoles) en 100,0 mL de diclorometano, se añade ácido meta-cloroperoxibenzoico (máx. 77%, 4,90 g, 21,9 mmoles) a 0°C . La reacción se agita a 0°C durante 40 minutos, después se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y los disolventes se eliminan en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**37**, 3,76 g). MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^{+}=463,0$.

30 Se prepara 1-bencenosulfonil-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **38**

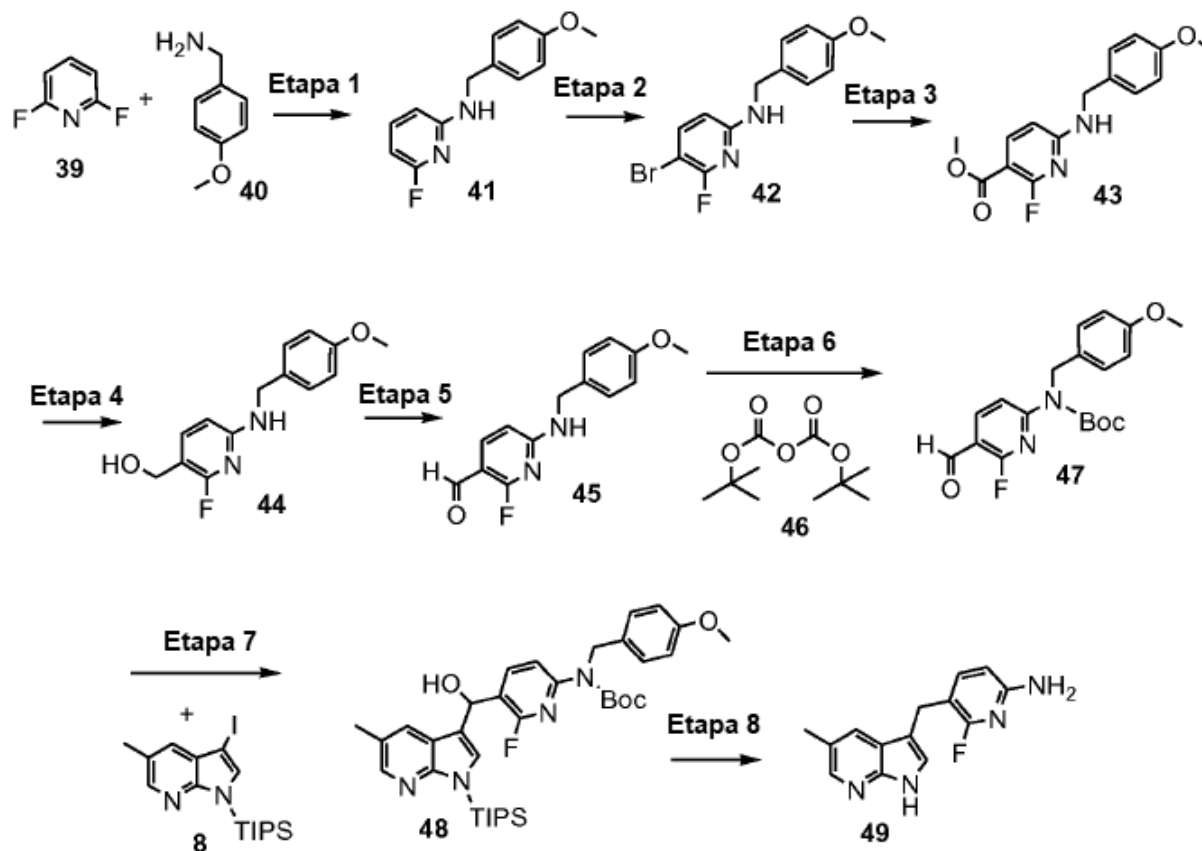


según el protocolo del Esquema 6, reemplazando 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **28** con 1-bencenosulfonil-3-yodo-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **29** en la etapa 1.

Ejemplo de Referencia 7: Síntesis de 6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina 49.

35 Se prepara 6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina **49** en siete etapas a partir de 2,6-difluoro-piridina **39** y 4-metoxi-bencilamina **40** como se muestra en el Esquema 7.

Esquema 7

**Etapa 1-Preparación de (6-fluoro-piridin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-amina (41):**

5 A 2,6-difluoro-piridina (**39**, 100 g, 869 mmoles) en 500 mL de N-metilpirrolidiona, se añaden 4-metoxi-bencilamina (**40**, 136 mL, 1,043 moles) y N,N-diisopropiletilamina (304 mL, 1,738 moles). La reacción se agita a 90°C toda la noche, después se vierte en 8 L de agua. El precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con agua, después se toma en acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se tritura con heptano y se recoge por filtración para proporcionar el compuesto deseado (**41**, 151 g, 650 mmoles, 74,8% de rendimiento).

Etapa 2-Preparación de (5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-amina (42):

15 A (6-fluoro-piridin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-amina (**41**, 151 g, 650 mmoles) en 4 L de acetonitrilo bajo una atmósfera de nitrógeno, se añade N-bromosuccinimida (116 g, 650 mmoles) en partes. Después de reaccionar durante 2 horas, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se recoge en acetato de etilo, después se vierte en tiosulfato de sodio acuoso. La capa orgánica se lava con agua templada, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se cristaliza de heptano para proporcionar el compuesto deseado (**42**, 172 g, 553 mmoles, 85% de rendimiento).

Etapa 3-Preparación de éster metílico del ácido 2-fluoro-6-(4-metoxi-bencilamino)-nicotínico (43):

20 A (5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-amina (**42**, 85 g, 273 mmoles) en 1,5 L de metanol en un matraz Parr de 2 L, se añaden trietilamina (77 mL, 546 mmoles) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (5,80 g, 7,10 mmoles). La reacción se calienta a 100°C bajo 100 psi de monóxido de carbono toda la noche. La reacción se enfría y se filtra a través de celite y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se disuelve en diclorometano y se pasa a través de un tapón de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo. El disolvente se elimina en vacío para proporcionar el compuesto deseado como un sólido de color melocotón (**43**, 70 g, 241 mmoles, 88% de rendimiento).

Etapa 4-Preparación de [2-fluoro-6-(4-metoxi-bencilamino)-piridin-3-il]-metanol (44):

A éster metílico del ácido 2-fluoro-6-(4-metoxi-bencilamino)-nicotínico (**43**, 70 g, 241 mmoles) en 350 mL de tetrahidrofurano, se añade hidruro de aluminio y litio (362 mL, 1 M en tetrahidrofurano, 362 mmoles) gota a gota

mientras se enfría. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, después se para con la adición gota a gota de 14 mL de agua, 14 mL de hidróxido de sodio acuoso al 15%, y 42 mL de agua, secuencialmente. Después se añaden 500 mL de metil terc-butil éter y los sólidos se retiran por filtración. El filtrado se concentra en vacío y el sólido resultante se disuelve en diclorometano, se pasa a través de un tapón de gel de sílice y se eluye con 50-100% acetato de etilo en heptano. El disolvente se elimina en vacío para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanquecino (**44**, 63 g, 240 mmoles, 100% de rendimiento).

Etapa 5-Preparación de 2-fluoro-6-(4-metoxi-bencilamino)-piridina-3-carbaldehído (45):

A [2-fluoro-6-(4-metoxi-bencilamino)-piridin-3-il]-metanol (**44**, 63 g, 240 mmoles) en 1,25 L de acetato de etilo, se añade óxido de manganeso (IV) (210 g, 2,416 moles). La reacción se agita toda la noche a temperatura ambiente, después se filtra a través de celite y el celite se lava con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentran en vacío y el sólido resultante se tritura con heptano y se recoge por filtración para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (**45**, 62 g, 238 mmoles, 99% de rendimiento).

Etapa 6-Preparación de éster terc-butílico del ácido (6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-carbámico (47):

Se combinan 2-fluoro-6-(4-metoxi-bencilamino)-piridina-3-carbaldehído (**45**, 62 g, 238 mmoles), 600 mL de terc-butil alcohol, di-terc-butildicarbonato (**46**, 83 mL, 357 mmoles) y dimetilaminopiridina (2,91 g, 23,82 mmoles) en un matraz de fondo redondo. La reacción se agita a 30°C toda la noche y después se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 0-20% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y los disolventes se eliminan en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**47**, 54 g, 150 mmoles, 62,9% de rendimiento).

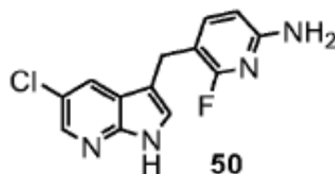
Etapa 7-Preparación de éster terc-butílico del ácido {6-fluoro-5-[hidroxi-(5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-piridin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-carbámico (48):

A 3-yodo-5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**8**, 40 g, 97,0 mmoles) en 400 mL de tetrahidrofurano bajo una atmósfera de nitrógeno a -20°C, se añade cloruro de isopropilmagnesio (54,8 mL, 2 M en tetrahidrofurano, 110 mmoles) y la reacción se deja calentar hasta 0°C durante 30 minutos. La reacción se enfría hasta -40°C y se añade éster terc-butílico del ácido (6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-carbámico (**47**, 15,81 g, 43,9 mmoles) en tetrahidrofurano. La reacción se deja calentar hasta 0°C durante una hora, después se para con salmuera y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 0-40% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y los disolventes se eliminan en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**48**, 21 g, 32,4 mmoles, 73,8% de rendimiento).

Etapa 8-Preparación de 6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina (49):

A éster terc-butílico del ácido {6-fluoro-5-[hidroxi-(5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-piridin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-carbámico (**48**, 21 g, 32,4 mmoles) en 500 mL de acetonitrilo, se añaden trietilsilano (51,7 mL, 324 mmoles) y ácido trifluoroacético (24,93 mL, 324 mmoles). La reacción se agita a 50°C durante varias horas, después se concentra en vacío, y el residuo se recoge en 250 mL de diclorometano y se añaden 250 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla se agita a reflujo durante varias horas, después se concentra en vacío. El residuo se recoge en acetato de etilo y se vierte en carbonato de potasio acuoso. La capa orgánica se separa, se concentra en vacío y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 0-5% metanol en diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinan y los disolventes se eliminan en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**49**, 5,2 g, 20,29 mmoles, 62,7% de rendimiento).

Se prepara 5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-ilamina **50**



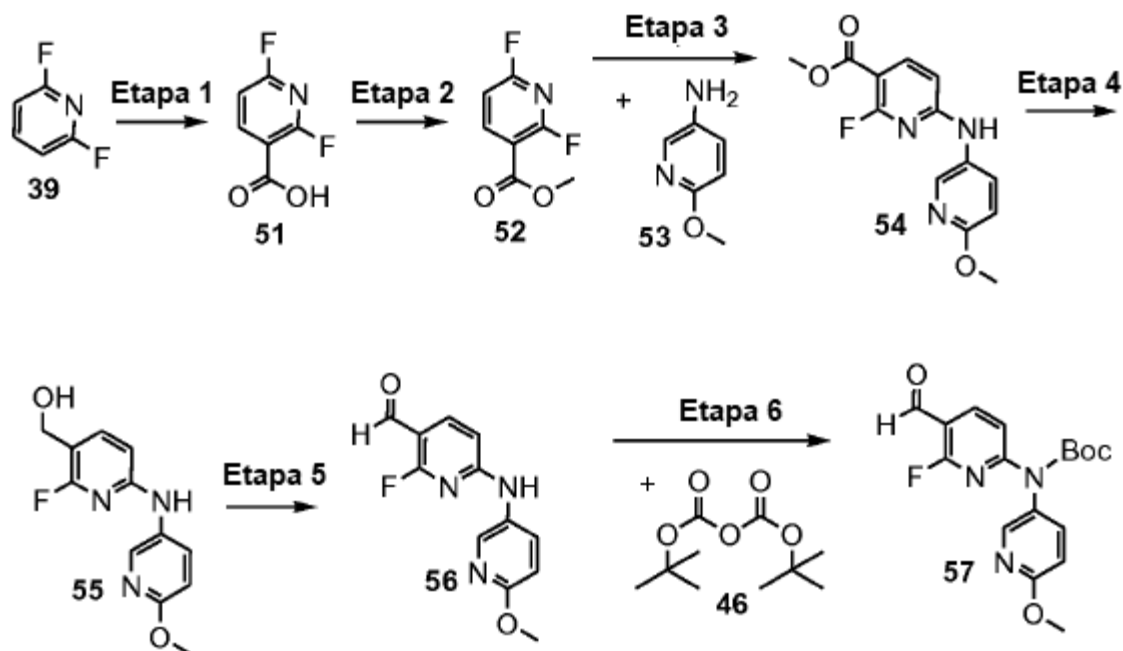
según el protocolo del Esquema 7, reemplazando 3-yodo-5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **8** con 5-cloro-3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **4** en la etapa 7.

45 Ejemplo de Referencia 8: Síntesis de reactivos aldehído.

Los reactivos aldehído que se usan para preparar los compuestos se preparan según los protocolos siguientes. En estas reacciones, el aldehído no protegido aislado después de la etapa 5, o el aldehído protegido con Boc posteriormente pueden usarse en la preparación de compuestos.

Se prepara éster terc-butílico del ácido (6-etoxi-piridin-3-il)-(6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-carbámico **57** en seis etapas a partir de 2,6-difluoro-piridina **39** como se muestra en el Esquema 8.

Esquema 8



5 **Etapa 1-Preparación de ácido 2,6-difluoro-nicotínico (51):**

En un matraz de fondo redondo, a 2,6-difluoro-piridina (**39**, 7,10 g, 61,7 mmoles) en 150,0 mL de tetrahidrofurano bajo una atmósfera de nitrógeno a -78°C , se añade n-butillitio (26,0 mL, 2,50 M en hexano, 65,0 mmoles) lentamente. Después de 30 minutos, se añaden 3,0 g de nieve carbónica y una hora después se deja que la reacción se caliente hasta temperatura ambiente. La reacción se vierte en agua, se extrae con acetato de etilo y la capa acuosa se ajusta a pH 4-5 con 1 N ácido clorhídrico. Esto se extrae con acetato de etilo y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**51**, 5,6 g).

15 **Etapa 2-Preparación de éster metílico del ácido 2,6-difluoro-nicotínico (52):**

En un matraz de fondo redondo, se combinan ácido 2,6-difluoro-nicotínico (**51**, 5,60 g, 35,2 mmoles), 60,0 mL de metanol y ácido sulfúrico (1,0 mL, 19,0 mmoles) y se calienta a reflujo toda la noche. La reacción se vierte en agua, se ajusta a pH alrededor de 9 con 1M carbonato de potasio acuoso, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo (**52**, 3,5 g).

20 **Etapa 3-Preparación de éster metílico del ácido 2-fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-nicotínico (54):**

En un matraz de fondo redondo, se combina éster metílico del ácido 2,6-difluoro-nicotínico (**52**, 2,00 g, 11,6 mmoles) con 20,0 mL de N,N-dimetilformamida bajo una atmósfera de nitrógeno a -40°C . A esto, se añaden 5-amino-2-metoxipiridina (**53**, 1,55 g, 12,5 mmoles) y trietilamina (5,0 mL, 36,0 mmoles) y la reacción se agita a -40°C , después se calienta hasta temperatura ambiente y se hace reaccionar toda la noche. La reacción se calienta entonces hasta 50°C durante el fin de semana, después a 70°C durante 3 horas. La reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**54**, 1,20 g).

25 **Etapa 4-Preparación de [2-fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-metanol (55):**

30 A éster metílico del ácido 2-fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-nicotínico (**54**, 1,20 g, 4,33 mmoles) en 50,0 mL de tetrahidrofurano, se añade tetrahidroaluminato de litio (8,66 mL, 1,00 M en tetrahidrofurano, 8,66 mmoles) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añade sulfato de sodio decahidrato (5 g) y después de 1 hora, la reacción se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en

columna de gel de sílice eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**55**, 700 mg). MS (ESI) $[M+H]^+=250,1$.

Etapa 5-Preparación de 2-fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridina-3-carbaldehído (56**):**

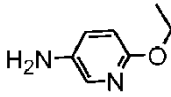
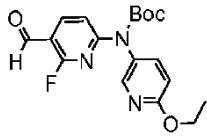
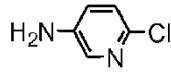
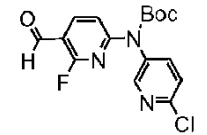
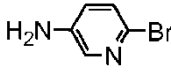
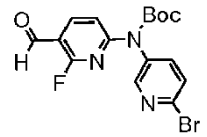
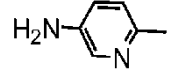
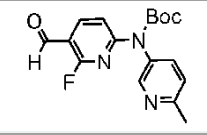
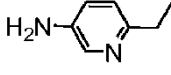
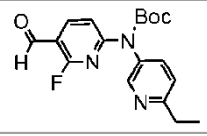
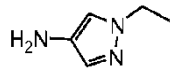
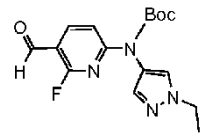
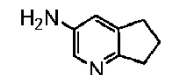
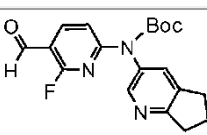
5 A [2-fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-metanol (**55**, 0,700 g, 2,81 mmoles) en 20,0 mL de tetrahidrofurano, se añade peryodinano de Dess-Martin (1,44 g, 3,40 mmoles) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se vierte en carbonato de potasio acuoso y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**56**, 450 mg). MS (ESI) $[M+H]^+=248,0$.

Etapa 6-Preparación de éster terc-butílico del ácido (6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-(6-metoxi-piridin-3-il)-carbámico (57**):**

15 A 2-fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridina-3-carbaldehído (**56**, 2,21 g, 8,94 mmoles) en 50 mL de tetrahidrofurano, se añaden di-terc-butildicarbonato (**46**, 2,82 g, 12,9 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,30 g, 2,4 mmoles) y la reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se concentra en vacío y el material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**57**, 1,39 g).

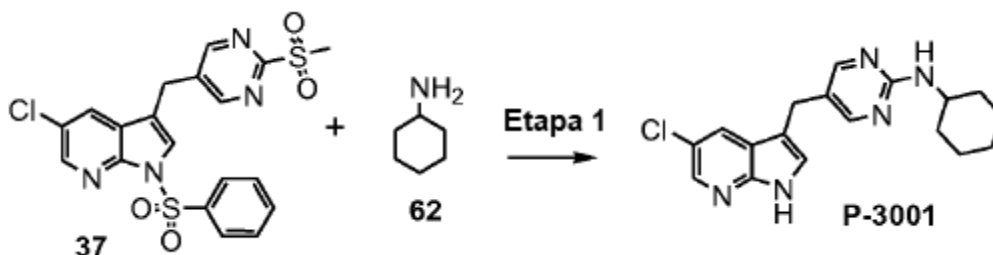
20 Los aldehídos adicionales se preparan de forma similar al protocolo del esquema 8, como se muestra en la tabla siguiente, reemplazando 5-amino-2-metoxipiridina **53** con un compuesto amina adecuado en la etapa 3. Aunque la tabla indica el aldehído protegido con Boc, el aldehído no protegido con Boc puede aislarse después de la etapa 5.

Tabla 3

Compuesto amina de la etapa 3	Aldehído final
	
	
	
	
	
	
	

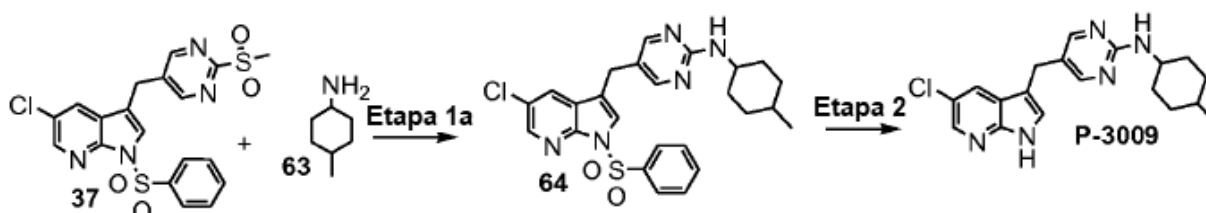
Ejemplo de Referencia 9: Síntesis de [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-ciclohexil-amina P-3001.

Se prepara [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-ciclohexil-amina **P-3001** en una etapa a partir de 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **37** y ciclohexanamina **62** como se muestra en el Esquema 9.

Esquema 9**Etapa 1-Preparación de [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-ciclohexil-amina (P-3001):**

En un vial de microondas, a 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**37**, 60 mg, 0,13 mmoles) en 1,0 mL de N-metilpirrolidinona, se añade ciclohexanamina (**62**, 0,20 g, 2,0 mmoles). La reacción se calienta a 155°C durante 25 minutos en un microondas, después se añade hidróxido de potasio (1,0 mL, 1,00 M en agua, 1,0 mmol) y la reacción se calienta a 95°C durante 15 minutos en un microondas. La reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se recogen y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**P-3001**, 11,4 mg). MS (ESI) $[M+H]^+$ =341,9.

Se preparó [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-metil-ciclohexil)-amina **P-3009** de forma similar al Esquema 9, reemplazando la etapa 1 con las etapas 1a y 2 siguientes:

**Etapa 1a-Preparación de [5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-metil-ciclohexil)-amina (64):**

En un vial de microondas, a 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**37**, 0,140 g, 0,302 mmoles) en 2,0 mL de N-metilpirrolidinona, se añade 4-metilciclohexilamina (**63**, 0,30 g, 2,6 mmoles). La reacción se calienta a 160°C durante 20 minutos en un microondas, después se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**64**, 0,120 g). MS (ESI) $[M+H]^+$ =496,4.

Etapa 2-Preparación de [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-metil-ciclohexil)-amina (P-3009):

A [5-(1-bencenosulfonil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-metil-ciclohexil)-amina (**64**, 0,120 g, 0,242 mmoles) en 5,0 mL de tetrahidrofurano, se añade fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato (0,20 g, 0,63 mmoles). La reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche, después se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se recogen y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**P-3009**, 1,4 mg). MS (ESI) $[M+H]^+$ =355,95.

Los compuestos adicionales se preparan según el protocolo del Esquema 9. Los compuestos se preparan sustituyendo ciclohexanamina **62** con una amina adecuada y opcionalmente sustituyendo 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **37** con 1-bencenosulfonil-3-(2-metanosulfonil-

pirimidin-5-ilmetil)-5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina **38**. Los compuestos siguientes se preparan usando este procedimiento:

- [5-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-ciclopentil-amina (**P-3003**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4,4-difluoro-ciclohexil)-amino (**P-3004**),
 5 [5-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-ciclopropil-amino (**P-3005**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-cicloheptil-amino (**P-3006**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-ciclobutil-amino (**P-3007**),
 (4-Fluoro-fenil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amino (**P-3010**),
 (4-Cloro-fenil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amino (**P-3011**),
 10 [5-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amino (**P-3012**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-fluoro-fenil)-amino (**P-3014**),
 (2-Cloro-fenil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amino (**P-3015**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-metoxi-fenil)-amino (**P-3016**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(3-fluoro-fenil)-amino (**P-3017**),
 15 [5-(5-Metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amino (**P-3018**),
 (6-Metoxi-piridin-3-il)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amino (**P-3020**),
 (4-Metoxi-fenil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amino (**P-3021**),
 (4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amino (**P-3022**),
 (3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amino (**P-3023**),
 20 [5-(5-Metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-propoxi-fenil)-amino (**P-3024**),
 (4-Etil-fenil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amino (**P-3025**),
 (4-Etoxi-fenil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amino (**P-3026**),
 (6-Etoxi-piridin-3-il)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amino (**P-3027**),
 [5-(4-Fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amino (**P-3028**),
 25 (5-terc-Butil-2H-pirazol-3-il)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amino (**P-3029**),
 (4-terc-Butil-fenil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amino (**P-3030**),
 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[4-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil]-propan-2-ol (**P-3031**),
 (5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amino (**P-3032**),
 30 [5-(5-Metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-metilsulfanil-fenil)-amino (**P-3033**),
 (1-Etil-1H-pirazol-3-il)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amino (**P-3035**),
 (1-Etil-1H-pirazol-4-il)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amino (**P-3036**),
 [5-(5-Metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-amino (**P-3037**), y
 (5-Isopropoxi-2H-pirazol-3-il)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amino (**P-3038**).
- 35 La tabla siguiente indica la 2-metanosulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (columna 2) y el compuesto amina (columna 3) usados en la etapa 1 para rendir el compuesto deseado (columna 4). El número de compuesto se proporciona en la columna 1, y la masa observada está en la columna 5.

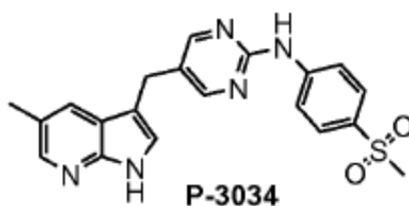
Tabla 4

Número de compuesto	pirrolo[2,3-b]piridina	Estructura amina	Estructura del compuesto	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-3003				328,0
P-3004				377,9
P-3005				300,0
P-3006				356,3
P-3007				314,2
P-3010				334,1
P-3011				370,8
P-3012				354,0
P-3014				353,9
P-3015				369,9

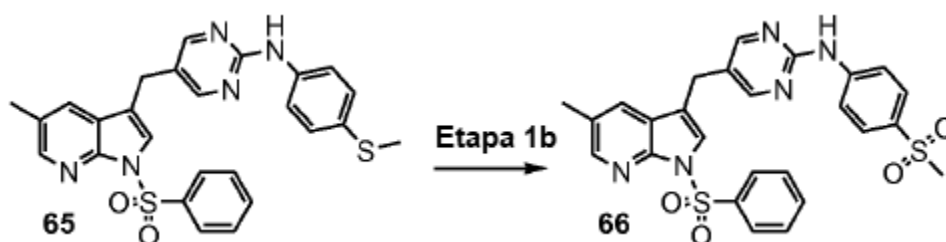
Número de compuesto	pirrolo[2,3-b]piridina	Estructura amina	Estructura del compuesto	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-3016				365,9
P-3017				353,9
P-3018				384,9
P-3020				347,1
P-3021				346,2
P-3022				363,9
P-3023				363,9
P-3024				374,0
P-3025				344,0
P-3026				360,0
P-3027				501,3

Número de compuesto	pirrolo[2,3-b]piridina	Estructura amina	Estructura del compuesto	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-3028				399,9
P-3029				362,0
P-3030				372,0
P-3031				482,3
P-3032				346,0
P-3033				362,1
P-3035				334,2
P-3036				333,9
P-3037				374,0
P-3038				363,9

Se prepara (4-metanosulfonyl-fenil)-[5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina **P-3034**



oxidando el producto del Esquema 9 etapa 1a en la preparación de [5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-metilsulfanil-fenil)-amina (**P-3033**), antes de la reacción de la etapa 2, según la etapa 1b siguiente:



5

Etapa 1b-Preparación de [5-(1-benzenosulfonyl-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-metanosulfonyl-fenil)-amina (66):

A [5-(1-benzenosulfonyl-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-metilsulfanil-fenil)-amina (**65**, 80 mg, 0,16 mmoles) en 10,0 mL de diclorometano, se añade ácido meta-cloroperoxibenzoico (78,6 mg, 0,351 mmoles) a 0°C. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se concentra en vacío para proporcionar [5-(1-benzenosulfonyl-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-metanosulfonyl-fenil)-amina **66**, que se hace reaccionar según el Esquema 9 etapa 2 para proporcionar el compuesto deseado (**P-3034**, 30,7 mg). MS (ESI) $[M+H]^+ = 393,9$.

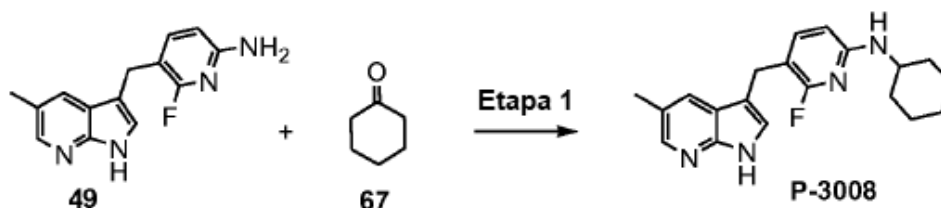
10

15

Ejemplo de Referencia 10: Síntesis de ciclohexil-[6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina P-3008.

Se prepara ciclohexil-[6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina **P-3008** en una etapa a partir de 6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina **49** y ciclohexanona **67** como se muestra en el Esquema 10.

Esquema 10



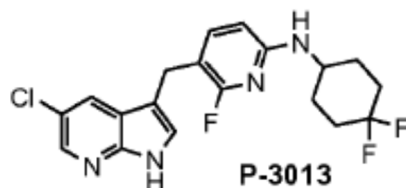
20

Etapa 1-Preparación de ciclohexil-[6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]amina (P-3008):

A 6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina (**49**, 100 mg, 0,39 mmoles) y ciclohexanona (**67**, 0,0465 mL, 0,449 mmoles) en 3,00 mL de acetonitrilo, se añadieron trietilsilano (0,400 mL, 2,50 mmoles) y ácido trifluoroacético (0,300 mL, 3,89 mmoles). La reacción se agitó a 80°C toda la noche, después se extrajo con acetato de etilo y 1N bicarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 0-60% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**P-3008**, 115 mg). MS (ESI) $[M+H]^+ = 339,0$.

25

Se prepara [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]iridin-3ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(4,4-difluoro-ciclohexil)-amina **P-3013**

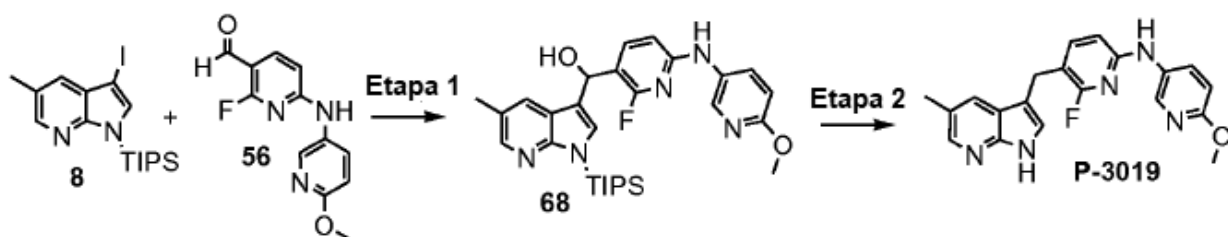


5 según el protocolo del Esquema 10, reemplazando 6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina **49** con 5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-ilamina **50** y reemplazando ciclohexanona **67** con 4,4-difluoro-ciclohexanona. MS (ESI) $[M+H]^+$ = 394,9 y 396,9.

Ejemplo de Referencia 11: Síntesis de [6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina P-3019.

10 Se prepara [6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina **P-3019** en dos etapas a partir de 3-yodo-5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **8** y 2-fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridina-3-carbaldehído **56** como se muestra en el Esquema 11.

Esquema 11



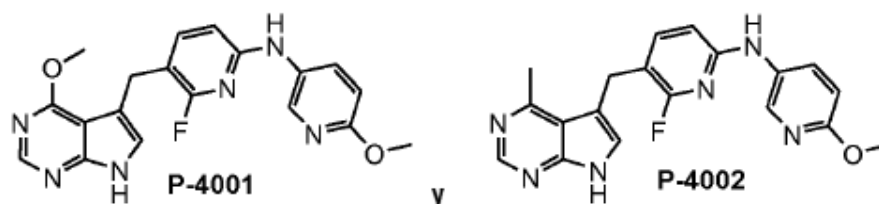
Etapa 6-Preparación de [2-fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-(5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (68):

15 A una disolución de 3-yodo-5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**8**, 1,02 g, 2,461 mmoles) en 6,0 mL de tetrahidrofurano a -50°C bajo nitrógeno, se añade cloruro de isopropilmagnesio (1,23 mL, 2,00 M en tetrahidrofurano, 2,46 mmoles) lentamente. La reacción se deja calentar hasta 5°C durante 70 minutos, después se enfría hasta -45°C , seguido de la adición de 2-fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridina-3-carbaldehído (**56**, 0,165 g, 0,667 mmoles) en 2,0 mL de tetrahidrofurano. La reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente durante
20 una hora, después se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**68**, 330 mg). MS (ESI) $[M+H]^+$ = 536,2.

25 *Etapa 7-Preparación de [6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina (P-3019):*

30 A [2-fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-(5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**68**, 0,220 g, 0,411 mmoles) en 20,0 mL de 1,2-dicloroetano, se añaden trietilsilano (2,0 mL, 12 mmoles) y ácido trifluoroacético (1,0 mL, 13 mmoles) y la reacción se agita a 80°C durante 3 horas. La reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**P-3019**, 105,1 mg). MS (ESI) $[M+H]^+$ = 364,2.

Se preparan [6-fluoro-5-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina **P-4001** y [6-fluoro-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina **P-4002**

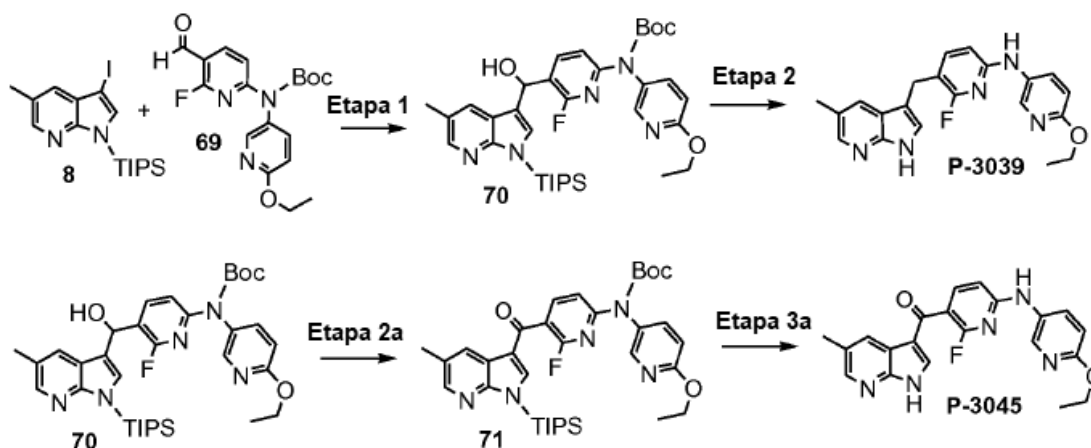


- 5 de forma similar al protocolo del Esquema 11, reemplazando 3-yodo-5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **8** con 5-yodo-4-metoxi-7-triisopropilsilanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **14** y 5-yodo-4-metil-7-triisopropilsilanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **16**, respectivamente en la etapa 1.

Ejemplo de Referencia 12: Síntesis de (6-etoxi-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina P-3039 o [6-(6-etoxi-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona P-3045.

- 10 Se preparan (6-etoxi-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina **P-3039** o [6-(6-etoxi-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **P-3045** en dos etapas o tres etapas a partir de 3-yodo-5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **8**, y éster terc-butílico del ácido (6-etoxi-piridin-3-il)-(6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-carbámico **69** como se muestra en el Esquema 12.

Esquema 12



- 15 **Etapas 1-Preparación de éster terc-butílico del ácido (6-etoxi-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-[hidroxi-(5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-piridin-2-il]-carbámico (70):**

A una disolución de 3-yodo-5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**8**, 0,43 g, 1,0 mmol) en 5 mL de tetrahidrofurano a -40°C bajo nitrógeno, se añade cloruro de isopropilmagnesio (0,51 mL, 2,00 M en tetrahidrofurano, 1,0 mmol) lentamente. La reacción se deja calentar hasta -5°C durante 60 minutos, después se enfría hasta -45°C , seguido de la adición de éster terc-butílico del ácido (6-etoxi-piridin-3-il)-(6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-carbámico (**69**, 0,06 g, 0,2 mmoles) en 2,0 mL de tetrahidrofurano. La reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas, después se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**70**, 108,1 mg).

Etapas 2-Preparación de (6-etoxi-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]amina (P-3039):

A éster terc-butílico del ácido (6-etoxi-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-[hidroxi-(5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-piridin-2-il]-carbámico (**70**, 108,1 mg, 0,166 mmoles) en 4,54 mL de 1,2-dicloroetano, se añaden trietilsilano (0,454 mL, 2,84 mmoles) y ácido trifluoroacético (0,27 mL, 3,5 mmoles) y la reacción se agita a 80°C durante 4 horas. La reacción se vierte en carbonato de potasio acuoso y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 25-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones

apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**P-3039**), que se purifica adicionalmente por cromatografía adicional.

Etapa 2a-Preparación de éster terc-butílico del ácido (6-etoxi-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-piridin-2-il]-carbámico (71):

- 5 Se disuelve alternativamente éster terc-butílico del ácido (6-etoxi-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-[hidroxi-(5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-piridin-2-il]-carbámico (**70**, 0,400 g, 0,616 mmoles) en 11,8 mL de diclorometano, y se añade peryodinano de Dess-Martin (0,100 g, 0,236 mmoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**71**, 0,200 g).

Etapa 3a-Preparación de [6-(6-etoxi-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-[5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-metanona (P-3045):

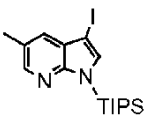
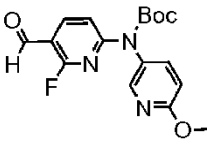
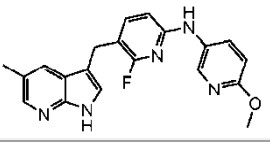
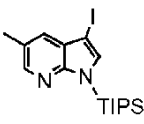
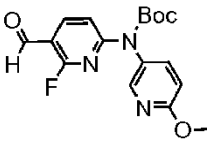
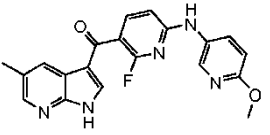
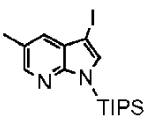
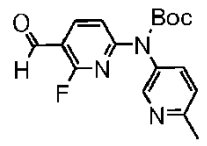
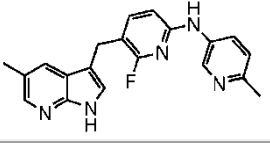
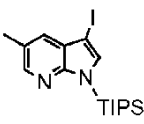
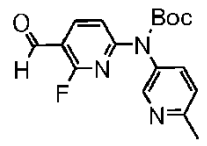
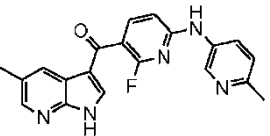
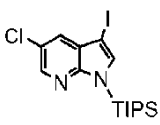
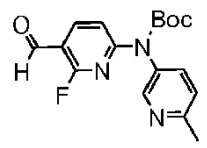
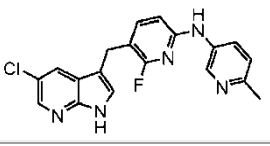
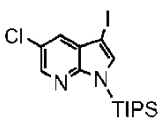
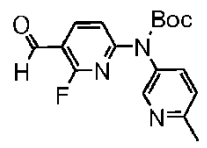
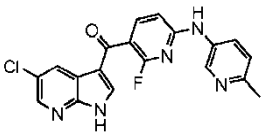
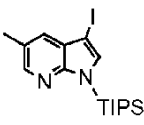
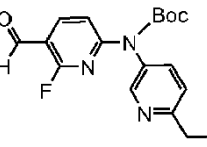
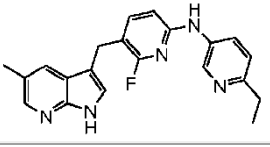
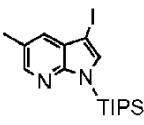
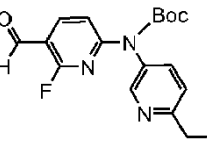
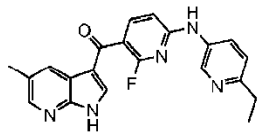
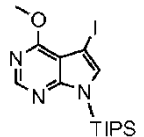
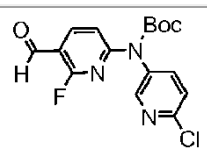
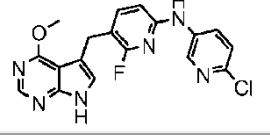
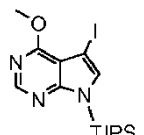
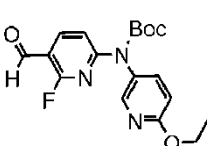
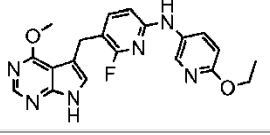
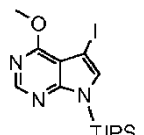
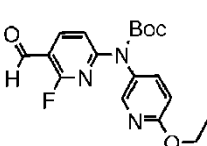
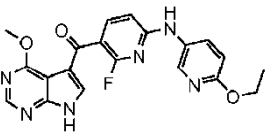
- 15 A éster terc-butílico del ácido (6-etoxi-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-piridin-2-il]-carbámico (**71**, 0,200 g, 0,309 mmoles) en 10 mL de 1,2-dicloroetano, se añade ácido trifluoroacético (0,80 mL, 10,0 mmoles). La reacción se agita a 80°C durante 2 horas, después se vierte en carbonato de potasio acuoso y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 2-15% metanol en diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**P-3045**, 60,7 mg). MS (ESI) $[M+H]^+ = 391,9$.

- 20 Los compuestos adicionales se preparan según el protocolo del Esquema 12. Los compuestos se preparan sustituyendo bien 3-yodo-5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **8** con una 1H-pirrolo[2,3-b]piridina ó 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina adecuada protegida con TIPS y éster terc-butílico del ácido (6-etoxi-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-formil-piridin-2-il]-carbámico **69** con un aldehído adecuado protegido con Boc en la etapa 1. Los compuestos siguientes se preparan usando este procedimiento:

- 25 [6-Fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-[6-metoxi-piridin-3-il]-amina (**P-3019**),
[2-Fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-[5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-metanona (**P-3040**),
[6-Fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-[6-metil-piridin-3-il]-amina (**P-3041**),
[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-[6-metil-piridin-3-il]-amina (**P-3042**),
[2-Fluoro-6-(6-metil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-[5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-metanona (**P-3043**),
30 (5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-[2-fluoro-6-(6-metil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-metanona (**P-3044**),
(6-Etil-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-3048**),
[6-(6-Etil-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-[5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-metanona (**P-3049**),
(6-Cloro-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-4003**),
(6-Etoxi-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-4005**),
35 (6-Etoxi-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-4006**),
(6-Etil-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-4007**),
(6-Etil-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-4009**),
[6-Fluoro-5-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-[6-metil-piridin-3-il]-amina (**P-4010**),
(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-[6-fluoro-5-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-4011**),
40 [5-(4-Etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-[1-etil-1H-pirazol-4-il]-amina (**P-4012**),
(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-[6-fluoro-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-4013**),
[5-(4-Etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-[6-metil-piridin-3-il]-amina (**P-4017**),
[5-(4-Etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-[6-metoxi-piridin-3-il]-amina (**P-4018**),
(6-Bromo-piridin-3-il)-[5-(4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-amina (**P-4020**),

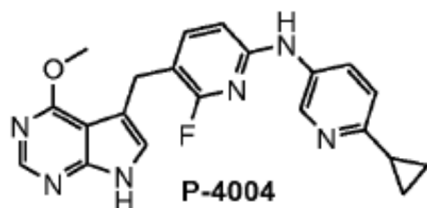
La tabla siguiente indica la 1H-pirrolo[2,3-b]piridina protegida con TIPS (columna 2) y el compuesto aldehído protegido con Boc (columna 3) usados en la etapa 1 para rendir el compuesto deseado (columna 4). El número de compuesto se proporciona en la columna 1, y la masa observada está en la columna 5.

Tabla 5

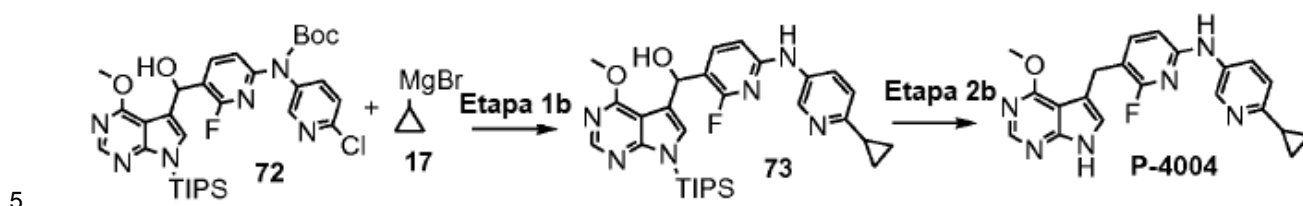
Número de compuesto	pirrolo[2,3-b]piridina o pirrolo[2,3-d]pirimidina	Aldehído	Estructura del compuesto	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-3019				363,9
P-3040				378,0
P-3041				347,8
P-3043				361,9
P-3042				367,9
P-3044				382,0
P-3048				362,0
P-3049				376,1
P-4003				385,0
P-4005				394,95
P-4024				409,2

Número de compuesto	pirrolo[2,3-b]piridina o pirrolo[2,3-d]pirimidina	Aldehído	Estructura del compuesto	MS (ES) [M+H] ⁺
P-4006				378,95
P-4007				379,0
P-4009				
P-4010				365,0
P-4011				367,9
P-4012				382,1
P-4013				351,9
P-4017				379,0
P-4018				394,8
P-4025				409,2
P-4020				442,9
				444,9

Se prepara (6-ciclopropil-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-amina **P-4004**



a partir del intermedio aislado en la etapa 1 en la preparación de **P-4003** según las etapas 1b y 2b siguientes.



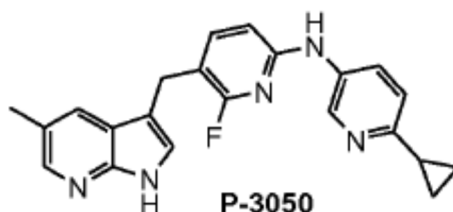
Etapa 1b-Preparación de [6-(6-ciclopropil-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-(4-metoxi-7-triisopropilsilanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanol (73):

A éster terc-butílico del ácido (6-cloro-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-[hidroxi-(4-metoxi-7-triisopropilsilanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metil]-piridin-2-il]-carbámico (**72**, 105 mg, 0,160 mmoles) en 3,8 mL de tolueno, se añade complejo [1,1'-bis(difenilfosino)ferroceno]dicloropaladio(II) 1:1 con diclorometano (13,0 mg, 0,016 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agita durante 5 minutos, después se añade bromuro de ciclopropilmagnesio (**17**, 1,60 mL, 1,0 M en tetrahidrofurano, 1,60 mmoles) lentamente. La reacción se calienta a 65°C durante 5 horas, después se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**73**, 70 mg). MS (ESI) $[M+H]^+$ =563,6.

*Etapa 2b-Preparación de (6-ciclopropil-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-4004**):*

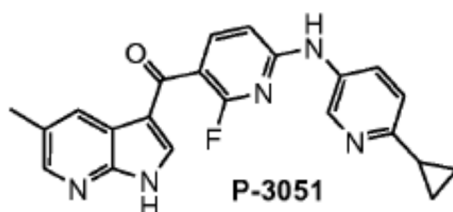
A [6-(6-ciclopropil-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-(4-metoxi-7-triisopropilsilanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanol (**73**, 70 mg, 0,12 mmoles) en 10,0 mL de 1,2-dicloroetano, se añaden trietilsilano (1,00 mL, 6,26 mmoles) y ácido trifluoroacético (0,60 mL, 7,8 mmoles) y la reacción se agita a 80°C durante 4 horas. La reacción se vierte en carbonato de potasio acuoso y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**P-4004**, 11,8 mg). MS (ESI) $[M+H]^+$ =390,9.

Se prepara (6-ciclopropil-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina **P-3050**

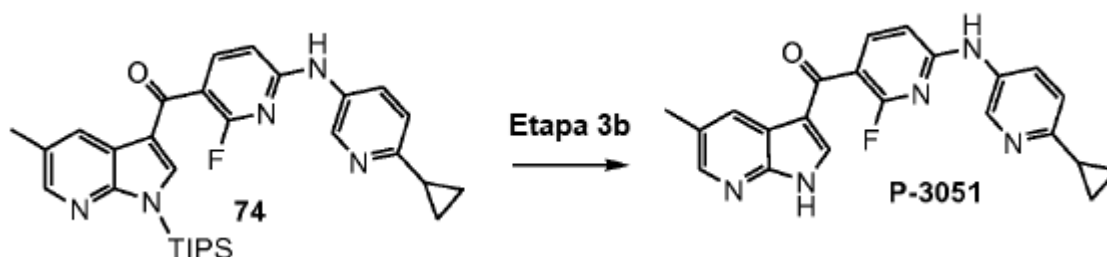


de forma similar al protocolo del Esquema 12, etapa 1, seguido de las etapas 1b y 2b, en las que se reemplaza éster terc-butílico del ácido (6-etoxi-piridin-3-il)-(6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-carbámico **69** con éster terc-butílico del ácido (6-cloro-piridin-3-il)-(6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-carbámico en la etapa 1. MS (ESI) $[M+H]^+$ =374,2.

Se prepara [6-(6-ciclopropil-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **P-3051**



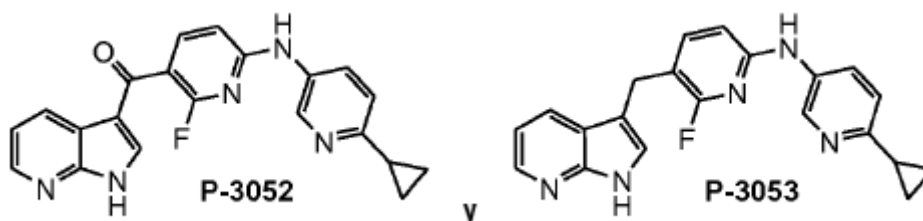
5 de forma similar a partir del intermedio formado a partir de la etapa 1b en la preparación de **P-3050**, haciendo reaccionar de forma similar a la etapa 2a del Esquema 12, y después según la etapa 3b siguiente.



*Etapa 3b-Preparación de [6-(6-ciclopropil-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-3051**):*

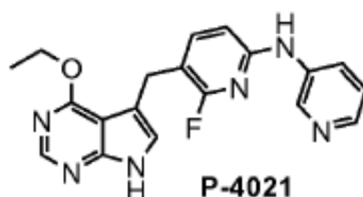
10 A [6-(6-ciclopropil-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-(5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**74**, 134 mg, 0,25 mmoles) en 10 mL de tetrahidrofurano, se añade fluoruro de tetrabutilamonio, trihidrato (85,53 mg, 0,27 mmoles) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**P-3051**, 82 mg). MS (ESI) $[M+H]^+=388,0$.

Se prepararon [6-(6-ciclopropil-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **P-3052** y [6-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina **P-3053**



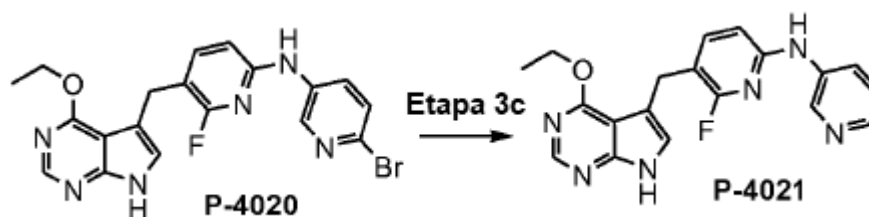
20 de forma similar a los protocolos usados para **P-3051** y **P-3052**, respectivamente, en los que se usó 3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (preparada de forma similar al protocolo del Esquema 1, reemplazando 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **1** con 1H-pirrolo[2,3-b]piridina en la etapa 1) en lugar de 3-yodo-5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **8** en la etapa 1. **P-3052** MS (ESI) $[M+H]^+=374,0$. **P-3053** MS (ESI) $[M+H]^+=359,9$.

Se prepara [5-(4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-piridin-3-il-amina **P-4021**



25

a partir de (6-bromo-piridin-3-il)-[5-(4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-amina **P-4020** según la etapa 3c siguiente.



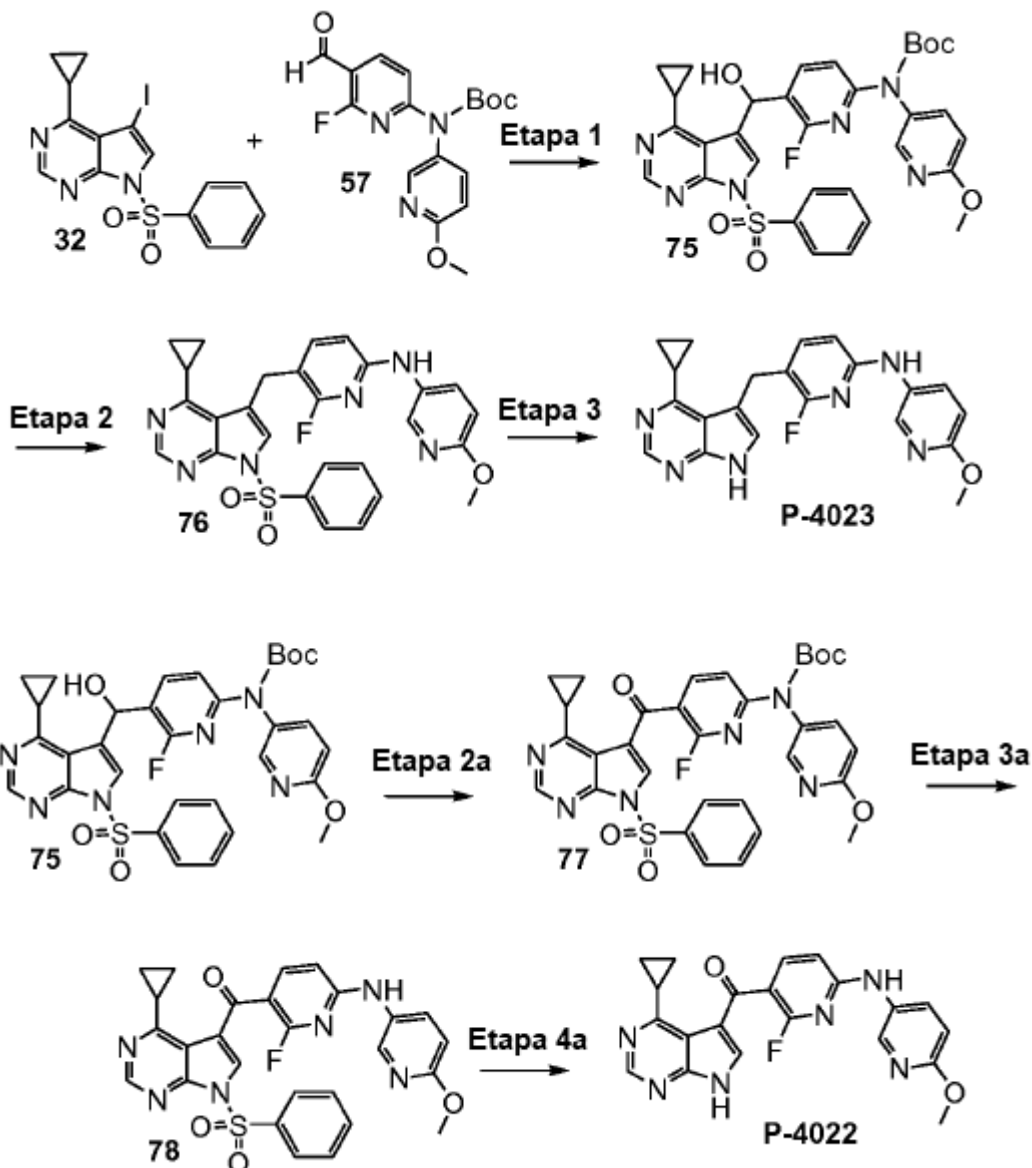
5 **Etapa 3b-Preparación de [5-(4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-piridin-3-il-amina (P-4021):**

10 A (6-bromo-piridin-3-il)-[5-(4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-amina (**P-4020**, 0,040 g, 0,090 mmoles) en 5,0 mL de tetrahidrofurano bajo nitrógeno a -78°C , se añade terc-butilltio (0,531 mL, 1,70 M en hexano, 0,903 mmoles). La reacción se agita a -78°C durante 30 minutos, después se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica con cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**P-4021**, 25,7 mg). MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^{+}=364,9$.

15 **Ejemplo de Referencia 13: Síntesis de [5-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina P-4023 o (4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[2-fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-metanona P-4022.**

20 Se preparan [5-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina **P-4023** ó 4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[2-fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-metanona **P-4022** en tres etapas o cuatro etapas a partir de 7-bencenosulfonil-4-ciclopropil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **32** y éster terc-butílico del ácido (6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-(6-metoxi-piridin-3-il)-carbámico **57** como se muestra en el Esquema 13.

Esquema 13



Etapa 1-Preparación de éster terc-butílico del ácido {5-[(7-benzenosulfonil-4-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-hidroxi-metil]-6-fluoro-piridin-2-il}-(6-metoxi-piridin-3-il)-carbámico (75):

- 5 A una disolución de 7-benzenosulfonil-4-ciclopropil-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (**32**, 0,760 g, 1,79 mmoles) en 5,43 mL de tetrahidrofurano a -40°C bajo nitrógeno, se añade cloruro de isopropilmagnesio (0,892 mL, 2,0 M en tetrahidrofurano, 1,78 mmoles) lentamente. La reacción se deja calentar hasta -5°C durante 75 minutos, después se enfría hasta -45°C y se añade éster terc-butílico del ácido (6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-(6-metoxi-piridin-3-il)-carbámico (**57**, 0,38 g, 1,1 mmoles) en 2,0 mL de tetrahidrofurano. La reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas, después se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**75**, 0,64 g). MS (ESI) $[M+H]^+$ =647,2.
- 10

Etapa 2-Preparación de [5-(7-Benzenosulfonil-4-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il}-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina (76):

15

A éster terc-butílico del ácido {5-[(7-benzenosulfonil-4-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-hidroxi-metil]-6-fluoro-piridin-2-il}-(6-metoxi-piridin-3-il)-carbámico (**75**, 0,290 g, 0,448 mmoles) en 9,93 mL de 1,2-dicloroetano, se añaden trietilsilano (0,31 mL, 2,0 mmoles) y ácido trifluoroacético (0,16 mL, 2,0 mmoles) y la reacción se agita a 80°C durante 4 horas. La reacción se vierte en carbonato de potasio acuoso y se extrae con acetato de etilo. La capa

orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**76**, 170 mg). MS (ESI) $[M+H]^+$ =530,9.

Etapa 3-Preparación de [5-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina (P-4023):

- 5 A [5-(7-bencenosulfonil-4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina (**76**, 0,170 g, 0,320 mmoles) en 10,0 mL de tetrahidrofurano, se añade fluoruro de tetrabutilamonio, trihidrato (0,174 g, 0,551 mmoles) y la reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**P-4023**, 100,4 mg). MS (ESI) $[M+H]^+$ =390,8.

Etapa 2a-Preparación de éster terc-butílico del ácido [5-(7-bencenosulfonil-4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-carbámico (77):

- 15 Se disuelve alternativamente éster terc-butílico del ácido {5-[(7-bencenosulfonil-4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-hidroxi-metil]-6-fluoro-piridin-2-il}-(6-metoxi-piridin-3-il)-carbámico (**75**, 0,350 g, 0,541 mmoles) en 10,0 mL de diclorometano, y se añade peryodinano de Dess-Martin (0,211 g, 0,498 mmoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 10-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**77**, 340 mg). MS (ESI) $[M+H]^+$ =645,4.

Etapa 3a-Preparación de (7-bencenosulfonil-4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[2-fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-metanona (78):

- 25 A éster terc-butílico del ácido [5-(7-bencenosulfonil-4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-carbámico (**77**, 0,340 g, 0,527 mmoles) en 10 mL de 1,2-dicloroetano, se añade ácido trifluoroacético (0,80 mL, 10,4 mmoles). La reacción se agita a 80°C durante 45 minutos, después se vierte en carbonato de potasio acuoso y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**78**, 235 mg). MS (ESI) $[M+H]^+$ =545,4.

- 30 *Etapa 4a-Preparación de (4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[2-fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-metanona (P-4022):*

- 35 A (7-bencenosulfonil-4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[2-fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-metanona (**78**, 0,235 g, 0,432 mmoles) en 10,0 mL de tetrahidrofurano, se añade fluoruro de tetrabutilamonio, trihidrato (0,174 g, 0,551 mmoles). La reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche, después se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**P-4022**, 104,5 mg). MS (ESI) $[M+H]^+$ =405,0.

- 40 Los compuestos adicionales se preparan según el protocolo del Esquema 13. Puede usarse 4-ciclopropil-5-yodo-7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **33** en lugar de 7-bencenosulfonil-4-ciclopropil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **32**. Los compuestos se preparan sustituyendo cualquiera de 7-bencenosulfonil-4-ciclopropil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **32** con un bencenosulfonilo adecuado ó 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina ó 1H-pirrolo[2,3-b]piridina protegida con 4-metilbencenosulfonilo y éster terc-butílico del ácido (6-etoxi-piridin-3-il)-(6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-carbámico **57** con un aldehído protegido con Boc adecuado en la etapa 1. En algunos casos, se usa un aldehído no protegido con Boc como se indica en la tabla siguiente (sin etapa 3a en este caso). Los compuestos siguientes se preparan usando este procedimiento:

- (6-Etoxi-piridin-3-il)-(6-fluoro-5-[4-(2-metoxi-etoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-piridin-2-il)-amina (**P-4008**),
 (1-Etil-1H-pirazol-4-il)-(6-fluoro-5-[4-(2-metoxi-etoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-piridin-2-il)-amina (**P-4014**),
 {6-Fluoro-5-[4-(2-metoxi-etoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-piridin-2-il}-(6-metil-piridin-3-il)-amina (**P-4015**),
 (6-Etil-piridin-3-il)-(6-fluoro-5-[4-(2-metoxi-etoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-piridin-2-il)-amina (**P-4016**),
 50 {6-Fluoro-5-[4-(2-metoxi-etoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-piridin-2-il}-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina (**P-4019**),
 [5-(4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-etoxi-piridin-3-il)-amina (**P-4026**),
 (4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[6-(6-etoxi-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-metanona (**P-4027**),

- [5-(4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-etil-piridin-3-il)-amina (**P-4028**),
 (4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[6-(6-etil-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-metanona (**P-4029**),
 [5-(4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-metil-piridin-3-il)-amina (**P-4030**),
 (4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[2-fluoro-6-(6-metil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-metanona (**P-4031**),
 5 [6-(6-Etoxi-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**P-4032**),
 [5-(4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-amina (**P-4036**),
 (4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[6-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-metanona (**P-4037**),
 [5-(4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(5-metil-piridin-3-il)-amina (**P-4038**),
 (4-Ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[2-fluoro-6-(5-metil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-metanona (**P-4039**),
 10 La tabla siguiente indica la 1H-pirrolo[2,3-b]piridina protegida con bencenosulfonilo (columna 2) y compuesto aldehído protegido con Boc (columna 3) usados en la etapa 1 para rendir el compuesto deseado (columna 4). El número de compuesto se proporciona en la columna 1, y la masa observada está en la columna 5.

Tabla 6

Número de comp.	pirrolo[2,3-b]piridina	Aldehído	Estructura del compuesto	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-4008				439,0
P-4014				412,0
P-4015				409,0
P-4016				423,0
P-4019				424,9

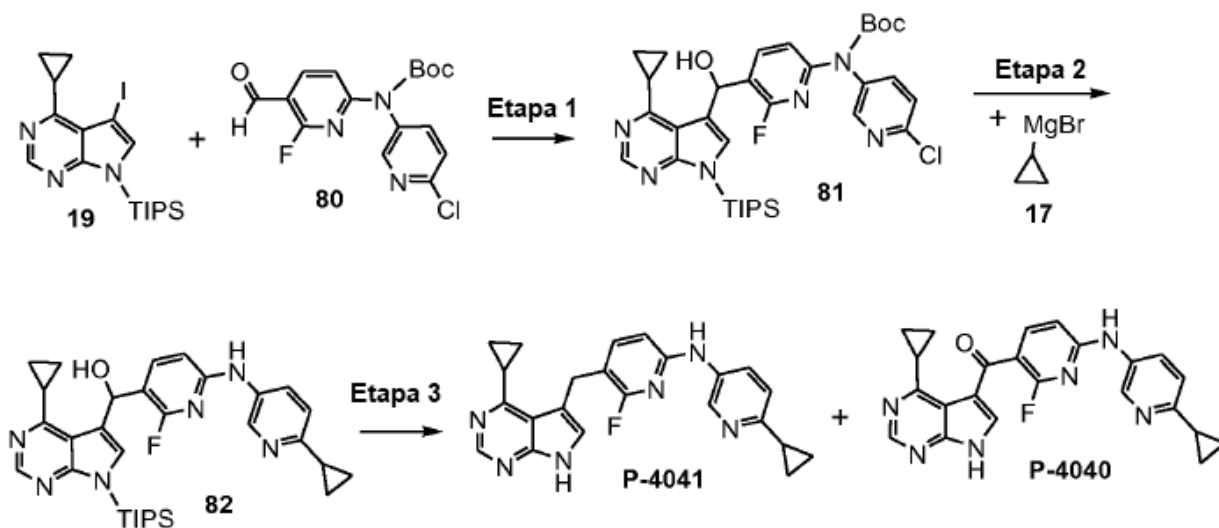
Número de comp.	pirrolo[2,3-b]piridina	Aldehído	Estructura del compuesto	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-4026				404,9
P-4027				418,8
P-4028				389,0
P-4029				402,9
P-4030				375,0
P-4031				388,9
P-4032				393,1
P-4036				378,0
P-4037				392,0
P-4038				375,1
P-4039				389,1
P-4042				

Número de comp.	pirrolo[2,3-b]piridina	Aldehído	Estructura del compuesto	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-4043				

Ejemplo de Referencia 14: Síntesis de [6-(6-ciclopropil-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona P-4040 y (6-ciclopropil-piridin-3-il)-[5-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-amina P-4041.

5 Se preparan [6-(6-ciclopropil-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona **P-4040** y (6-ciclopropil-piridin-3-il)-[5-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-amina **P-4041** en tres etapas a partir de 4-ciclopropil-5-yodo-7-triisopropilsilanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **19** y éster terc-butílico del ácido (6-cloro-piridin-3-il)-(6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-carbámico **80** como se muestra en el Esquema 14.

10 **Esquema 14**



*Etapa 1-Preparación de éster terc-butílico del ácido (6-cloro-piridin-3-il)-{5-[(4-ciclopropil-7-triisopropilsilanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-hidroxi-metil]-6-fluoro-piridin-2-il}-carbámico (**81**):*

15 A 4-ciclopropil-5-yodo-7-triisopropilsilanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**19**, 0,72 g, 1,64 mmoles) en 6,0 mL de tetrahidrofurano a -40°C bajo nitrógeno, se añade cloruro de isopropilmagnesio (0,82 mL, 2,01 M en tetrahidrofurano, 1,65 mmoles) lentamente. La reacción se deja calentar hasta -5°C en 75 minutos, después se enfría hasta -45°C y se añade éster terc-butílico del ácido (6-cloro-piridin-3-il)-(6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-carbámico (**80**, 0,48 g, 1,38 mmoles) en 5,0 mL. La reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente en 2 horas, después se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**81**, 0,51 g). MS (ESI) $[M+H]^+=667,2$.

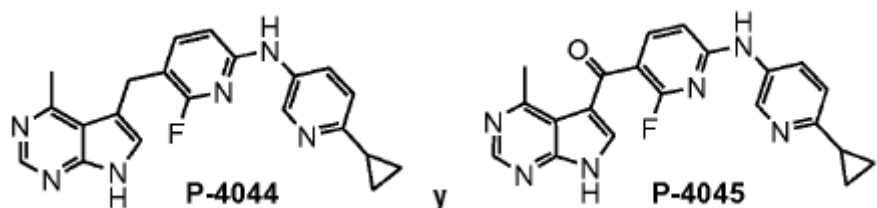
*Etapa 2-Preparación de [6-(6-ciclopropil-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-7-triisopropilsilanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanol (**82**):*

25 A éster terc-butílico del ácido (6-cloro-piridin-3-il)-{5-[(4-ciclopropil-7-triisopropilsilanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-hidroxi-metil]-6-fluoro-piridin-2-il}-carbámico (**81**, 0,51 g, 0,77 mmoles) en 12 mL de tolueno, se añade [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio(II) (0,13 g, 0,17 mmoles) bajo nitrógeno y la reacción se agita durante 5 minutos. Se añade bromuro de ciclopropilmagnesio (**17**, 15,29 mL, 0,50 M en tetrahidrofurano, 7,65 mmoles) lentamente y la reacción se calienta a 65°C durante 2 horas. La reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**82**, 400 mg).

Etapa 3-Preparación de [6-(6-ciclopropil-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (P-4040) y (6-ciclopropil-piridin-3-il)-[5-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-amina (P-4041):

5 A [6-(6-ciclopropil-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanol (**82**, 400 mg, 0,7 mmoles) en 30 mL de diclorometano, se añaden trietilsilano (2,6 mL, 16,28 mmoles) y ácido trifluoroacético (1,5 mL, 15,13 mmoles), y la reacción se agita a 80°C durante 3 horas. La reacción se vierte en carbonato de potasio acuoso y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El material resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano para proporcionar una mezcla de compuestos **P-4040** y **P-4041**. Éstos se separan por HPLC preparativa para proporcionar los compuestos aislados (**P-4040**, 3,0 mg, MS (ESI) $[M+H]^+=414,9$), (**P-4041**, 37,9 mg, MS (ESI) $[M+H]^+=401,0$).

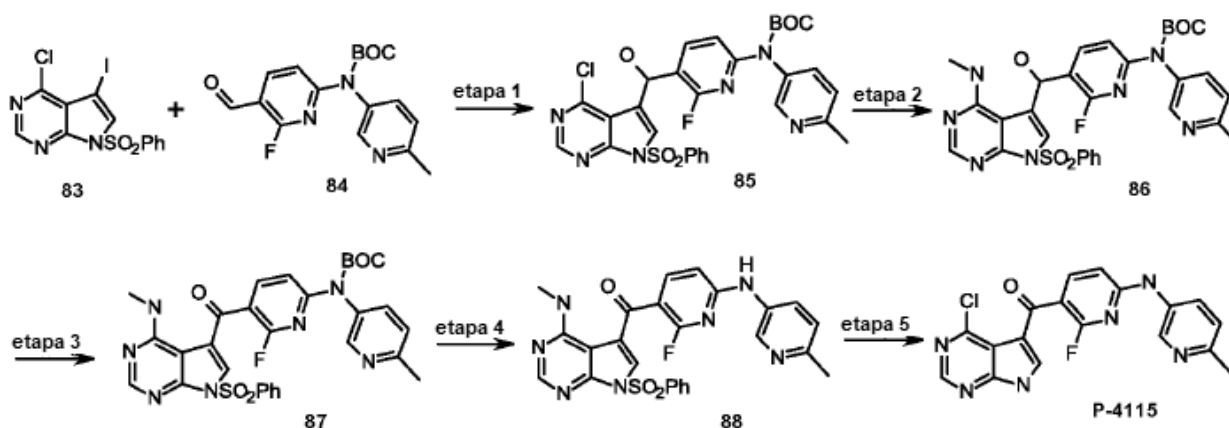
Se preparan (6-ciclopropil-piridin-3-il)-[6-fluoro-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilmetil)-piridin-2-il]-amina **P-4044** y [6-(6-ciclopropil-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-piridin-3-il]-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona **P-4045**



15 de forma similar al Esquema 14, donde se reemplaza 4-ciclopropil-5-yodo-7-triisopropilsilanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **19**, en la etapa 1 con 5-yodo-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (preparada de forma similar al Esquema 4 etapas 1 y 2). **P-4044**, 2,5 mg, MS (ESI) $[M+H]^+=375,0$. **P-4045**, 5,3 mg, MS (ESI) $[M+H]^+=388,9$.

Ejemplo 15: Síntesis de [2-fluoro-6-[(6-metil-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4115)

20 **Esquema 15**



Etapa 1-Preparación de N-[5-[[7-(benzenosulfonil)-4-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-hidroxi-metil]-6-fluoro-2-piridil]-N-(6-metil-3-piridil)carbamato de terc-butilo **85**

25 A una disolución de 7-(benzenosulfonil)-4-cloro-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**1**, 0,43 g, 1,01 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) a -30°C bajo nitrógeno se añadió 2,0 M cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (0,5 ml) lentamente. La reacción se dejó calentar hasta -5°C en 75 minutos. Después, la reacción se enfrió hasta -45°C, seguido de la adición de N-(6-fluoro-5-formil-2-piridil)-N-(6-metil-3-piridil)carbamato de terc-butilo (**84**, 0,24 g, 0,72 mmoles) en THF (3,0 mL). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente en alrededor de 2 horas. La reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró, se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20%-100% acetato de etilo en hexano para proporcionar el producto (**85**, 0,41 g, 90,6%). MS (ESI) $[M+H]^+=625,0$.

Etapa 2-Preparación de N-[5-[[7-(benzenosulfonil)-4-metilamino-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-hidroxi-metil]-6-fluoro-2-piridil]-N-(6-metil-3-piridil)carbamato de terc-butilo **86**

35 A N-[5-[[7-(benzenosulfonil)-4-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-hidroxi-metil]-6-fluoro-2-piridil]-N-(6-metil-3-piridil)carbamato de terc-butilo (**85**, 75 mg, 0,12 mmoles) en isopropil alcohol (0,80 mL) se añadió 2M metilamina en

THF (0,6 ml). La disolución resultante se agitó a 40°C durante 6 horas. La reacción se concentró para proporcionar el producto (**86**, 70 mg, 94,2%). MS (ESI) [M+H]⁺=620.

Etapa 3-Preparación de N-[5-[7-(bencenosulfonil)-4-metilamino-pirroló[2,3-d]pirimidina-5-carbonil]-6-fluoro-2-piridil]-N-(6-metil-3-piridil)carbamato de terc-butilo **87**

5 A N-[5-[7-(bencenosulfonil)-4-metilamino-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il]-hidroxi-metil]-6-fluoro-2-piridil]-N-(6-metil-3-piridil)carbamato de terc-butilo (**86**, 0,07 g, 0,11 mmoles) en DCM (10 mL) se añadió DMP (0,06 g, 0,14 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se concentró, y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20% a 100% acetato de etilo en hexano para proporcionar el producto (**87**, 0,065 g, 93,6%).

10 **Etapa 4-Preparación de [7-(bencenosulfonil)-4-metilamino-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metil-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona; ácido 2,2,2-trifluoroacético **88****

15 A N-[5-[7-(bencenosulfonil)-4-metilamino-pirroló[2,3-d]pirimidina-5-carbonil]-6-fluoro-2-piridil]-N-(6-metil-3-piridil)carbamato de terc-butilo (**87**, 65 mg, 0,11 mmoles) en dicloroetano (10 mL) se añadió TFA (0,65 ml, 8,75 mmoles). La reacción se calentó 80°C durante 1 hora. La reacción se concentró para proporcionar el producto crudo (sal CF₃COOH) alrededor (**88**, 0,080 g, 86,4%). MS (ESI) [M+H]⁺=518. MS es el producto en forma de base libre.

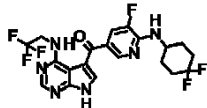
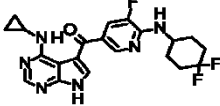
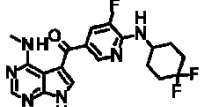
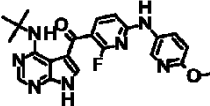
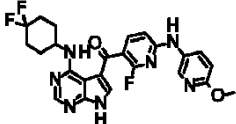
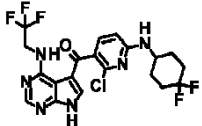
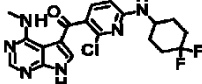
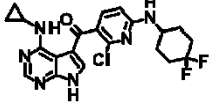
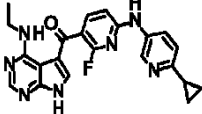
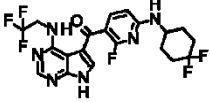
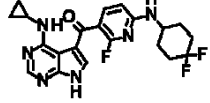
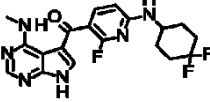
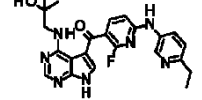
Etapa 5-Preparación de [2-fluoro-6-[(6-metil-3-piridil)amino]-3-piridil]-(4-metilamino-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona **P-4115**

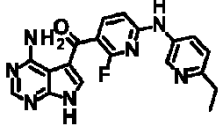
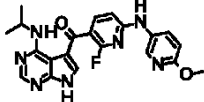
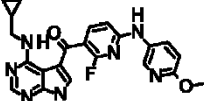
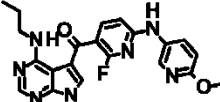
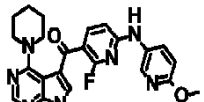
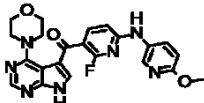
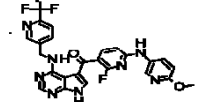
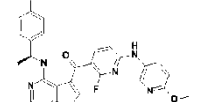
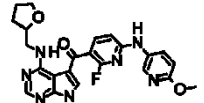
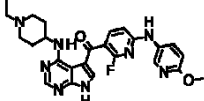
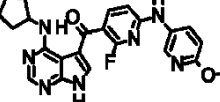
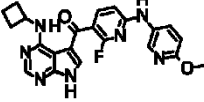
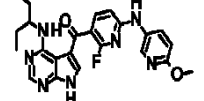
20 A [7-(bencenosulfonil)-4-metilamino-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metil-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (**88**, 80 mg, 0,09 mmoles) en metanol (6 ml) se añadió KOH (0,1 g, 1,78 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 2% a 25% metanol en cloruro de metileno para proporcionar el producto (**P-4115**, 9,6 mg, 27,3%). MS (ESI) [M+H]⁺=377,9.

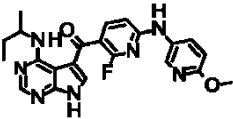
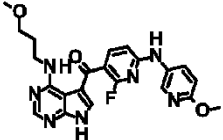
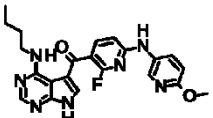
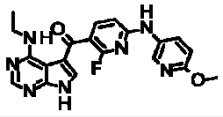
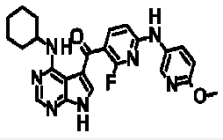
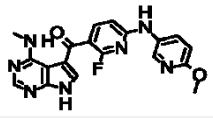
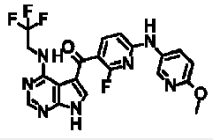
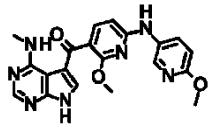
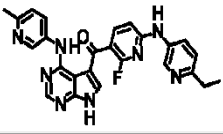
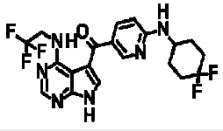
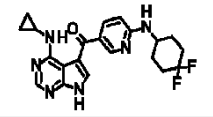
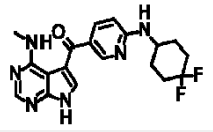
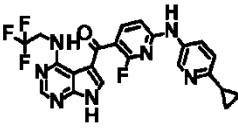
25 La tabla 2 siguiente proporciona compuestos preparados según los protocolos sintéticos mostrados en los Esquemas 14 y 15. Las estructuras se caracterizaron por espectroscopía de masa y espectroscopías RMN de ¹H y ¹³C. Los compuestos 4047, 4051-4054, 4085, 4087-4089 y 4127 se proporcionan como compuestos de referencia.

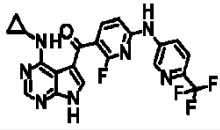
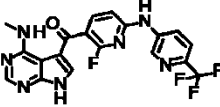
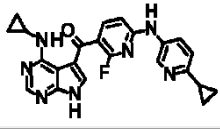
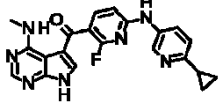
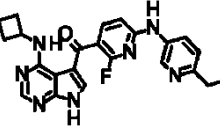
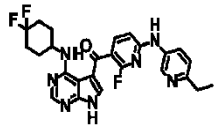
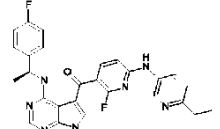
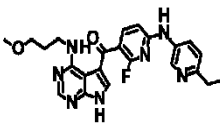
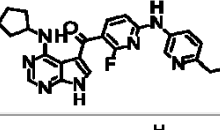
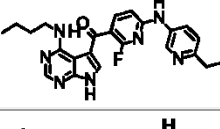
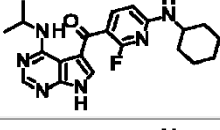
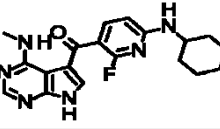
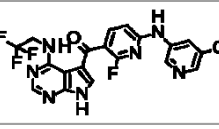
Tabla 2

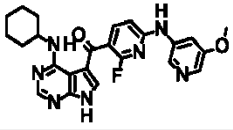
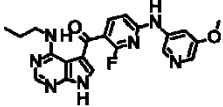
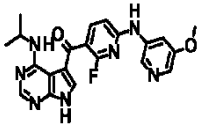
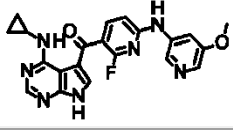
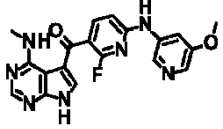
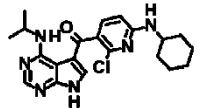
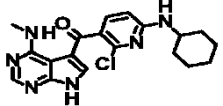
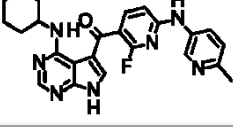
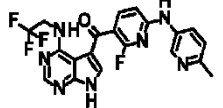
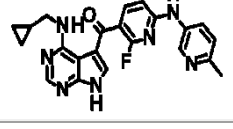
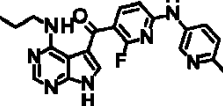
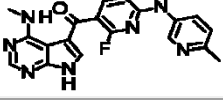
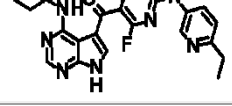
No.	Estructura del compuesto	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-4046		407,2
P-4047		461,3
P-4048		390,1
P-4049		462,1
P-4050		435,0
P-4051		419,0

No.	Estructura del compuesto	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-4052		472,95
P-4053		431,0
P-4054		405,0
P-4055		436,5
P-4056		498,5
P-4057		489,0
P-4058		420,9
P-4059		447,1
P-4060		418,0
P-4061		473,0
P-4062		431,1
P-4063		405,0
P-4064		445,0

No.	Estructura del compuesto	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-4065		377,9
P-4066		422,0
P-4067		434,5
P-4068		422,0
P-4069		449,5
P-4070		450,0
P-4071		539,5
P-4072		502,5
P-4073		464,0
P-4074		491,5
P-4075		448,0
P-4076		434,5
P-4077		450,0

No.	Estructura del compuesto	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-4078		436,5
P-4079		452,0
P-4080		436,5
P-4081		408,5
P-4082		462,5
P-4083		394,5
P-4084		462,5
P-4085		406,0
P-4086		469,5
P-4087		455,2
P-4088		413,2
P-4089		387,2
P-4090		470,2

No.	Estructura del compuesto	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-4091		458,0
P-4092		432,0
P-4093		429,9
P-4094		403,9
P-4095		432,5
P-4096		496,5
P-4097		500,5
P-4098		450,0
P-4099		446,5
P-4100		434,5
P-4101		397,5
P-4102		369,1
P-4103		462,1

No.	Estructura del compuesto	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-4104		462,1
P-4105		422,0
P-4106		422,2
P-4107		420,2
P-4108		393,9
P-4109		412,9
P-4110		384,9
P-4111		446,1
P-4112		446,0
P-4113		418,1
P-4114		406,0
P-4115		377,9
P-4116		462,1

No.	Estructura del compuesto	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-4117		420,0
P-4118		432,2
P-4119		436,1
P-4120		460,1
P-4121		434,1
P-4122		420,0
P-4123		406,5
P-4124		391,9
P-4125		418,0
P-4126		420,0
P-4127		417,0
P-4128		459,0
P-4129		417,0

No.	Estructura del compuesto	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-4130		458,0
P-4131		379,0
P-4132		502,5
P-4133		500,5

Los compuestos mostrados en la Tabla 7 siguiente se preparan según los protocolos sintéticos mostrados en los Esquemas 14 y 15. Las estructuras se caracterizan por espectroscopía de masa y espectroscopías de RMN de ¹H y ¹³C. Los compuestos 4163-4168, 4174-4177, 4179, 4185, 4191-4194, 4196 y 4202 se proporcionan como compuestos de referencia.

5

Tabla 7

No.	Nombre	Estructura
P-4134	[2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4135	[4-(etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]metanona	
P-4136	[2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(isopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4137	[4-(ciclopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]metanona	

No.	Nombre	Estructura
P-4138	[2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4139	[4-[(1R)-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]metanona	
P-4140	[4-[(1S)-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]metanona	
P-4141	[2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(metoximetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4142	[2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(3-metoxipropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4143	[2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4144	[4-(ciclobutilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]metanona	
P-4145	[6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	

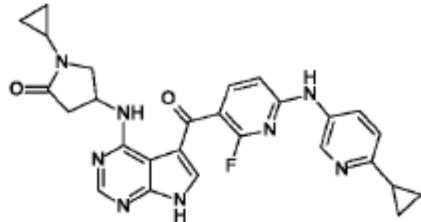
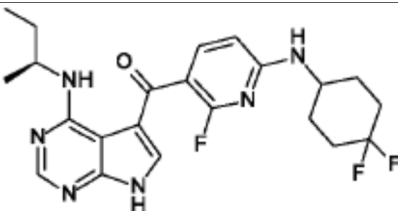
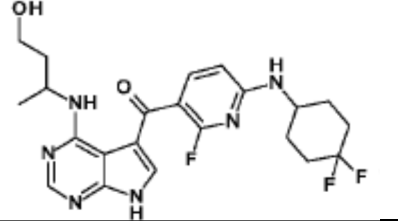
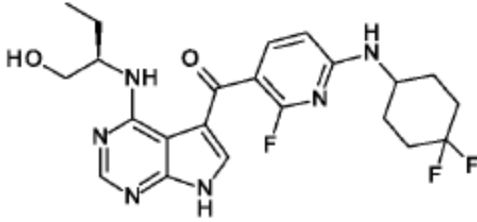
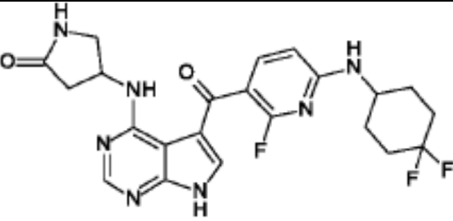
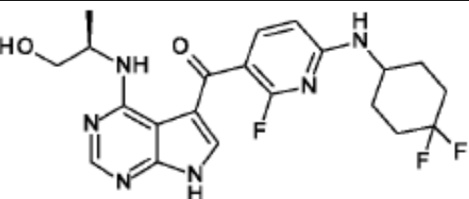
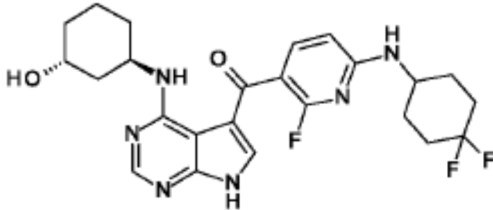
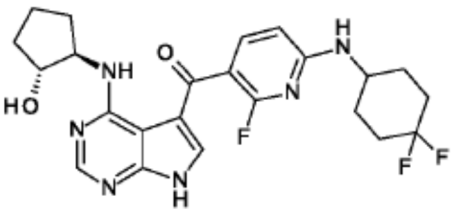
No.	Nombre	Estructura
P-4146	[6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4147	[6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(propilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4148	[6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(isopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4149	[6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4150	[4-[[1R]-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona	
P-4151	[4-[[1S]-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona	
P-4152	[6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(metoximetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4153	[6-[(3,3,15-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	

No.	Nombre	Estructura
P-4154	[4-(ciclobutilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona	
P-4155	[6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(3-metoxipropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4156	[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(3-metoxipropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4157	[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(2-metoxietilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4158	[4-(ciclobutilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona	
P-4159	[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4160	[4-[[1R]-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona	
P-4161	[4-[[1S]-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona	

No.	Nombre	Estructura
P-4162	[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4163	[4-(ciclobutilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-fluoro-3-piridil]metanona	
P-4164	[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-fluoro-3-piridil]-[4-(metoximetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4165	[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-fluoro-3-piridil]-[4-(3-metoxipropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4166	[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-fluoro-3-piridil]-[4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4167	[4-[(1R)-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-fluoro-3-piridil]metanona	
P-4168	[4-[(1S)-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-fluoro-3-piridil]metanona	

No.	Nombre	Estructura
P-4169	[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[1-(1S)-metilpropil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4170	[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(3-hidroxi-1-metil-propil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4171	[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[1-(1R)-1-(hidroximetil)propil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4172	4-[[5-[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]pirrolidin-2-ona	
P-4173	[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[1-(1R)-2-hidroxi-1-metil-etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4174	[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[1-(1R,3R)-3-hidroxiciclohexil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4175	[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[1-(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4176	1-[3-[[5-[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]pirrolidin-1-il]etanona	

No.	Nombre	Estructura
P-4177	(2R)-2-[[5-[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]ciclohexanona	
P-4178	[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1,1-dioxotolan-3-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4179	[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1R,2R)-2-hidroxiciclohexil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4180	[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1R)-2-metoxi-1-metil-etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4181	4-[[5-[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-2-ona	
P-4182	[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4183	4-[[5-[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1-metil-piperidin-2-ona	
P-4184	[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1,1-dioxotian-3-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	

No.	Nombre	Estructura
P-4185	1-ciclopropil-4-[[5-[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]pirrolidin-2-ona	
P-4186	[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[[(1S)-1-metilpropil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4187	[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(3-hidroxi-1-metil-propil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4188	[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[[(1R)-1-(hidroximetil)propil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4189	4-[[5-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]pirrolidin-2-ona	
P-4190	[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[[(1R)-2-hidroxi-1-metil-etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4191	[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[[(1R,3R)-3-hidroxiciclohexil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4192	[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[[(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	

No.	Nombre	Estructura
P-4193	1-[3-[[5-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]pirrolidin-1-il]etanon	
P-4194	(2R)-2-[[5-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]ciclohexanona	
P-4195	[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1,1-dioxotiolan-3-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4196	[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1R,2R)-2-hidroxiciclohexil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4197	[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1R)-2-metoxi-1-metil-etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4198	4-[[5-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-2-ona	
P-4199	[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4200	4-[[5-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1-metil-piperidin-2-ona	

No.	Nombre	Estructura
P-4201	[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1,1-dioxotian-3-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona	
P-4202	1-ciclopropil-4-[[5-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]pirolidin-2-ona	

Ejemplo 16: Propiedades de los Compuestos

Aunque la actividad inhibidora de los compuestos en cualquiera de quinasas Fms, Kit, Flt-3, TrkA, TrkB y TrkC es importante para su actividad en el tratamiento de enfermedad, los compuestos descritos en la presente memoria muestran propiedades favorables que también proporcionan ventajas como un farmacéutico. En algunos casos, la selectividad para Fms respecto a Kit y otras quinasas proporciona una actividad preferida para tratar determinadas enfermedades, tales como artritis reumatoide, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, osteoartritis, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, necrosis tubular, nefropatía diabética, o hipertrofia renal. En algunos casos, la selectividad para Fms de los compuestos en combinación con la incapacidad de los compuestos de cruzar la barrera hematoencefálica proporciona una actividad preferida para tratar determinadas enfermedades, tales como osteoartritis, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, necrosis tubular, nefropatía diabética, o hipertrofia renal. En algunos casos, la selectividad para Fms de los compuestos en combinación con la capacidad de los compuestos de cruzar efectivamente la barrera hematoencefálica proporciona una actividad preferida para tratar determinadas enfermedades, tales como artritis reumatoide, enfermedad de Alzheimer, o enfermedad de Parkinson. En algunos casos, la actividad dual Fms/Kit proporciona una actividad preferida para tratar determinadas enfermedades, tales como cáncer de mama metastásico, cáncer de próstata, mieloma múltiple, melanoma, leucemia mieloide aguda, metástasis de cerebro, neurofibromatosis, tumores estromales gastrointestinales, artritis reumatoide, o esclerosis múltiple. En algunos casos, la actividad dual Fms/Flt-3 proporciona una actividad preferida para tratar determinadas enfermedades, tales como leucemia mieloide aguda. Además de demostrar actividad inhibidora de quinasas frente a Fms, Kit, Flt-3 o al menos ambas de Fms y Kit o al menos ambas de Fms y Flt-3 tanto en ensayos bioquímicos como basados en células, los compuestos tienen una solubilidad mejorada, propiedades farmacocinéticas mejoradas, y baja inhibición de Cyp. Los compuestos se evalúan en los ensayos siguientes o ensayos similares disponibles para un experto en la técnica.

Los ensayos para la actividad bioquímica y basada en células se conocen en la técnica, por ejemplo, Publicación de Solicitud de Patente U.S. Número 2009/0076046, al referirse a dichos ensayos. Por ejemplo, en un ensayo, los valores CI_{50} de actividad bioquímica se determinan respecto a la inhibición de la actividad quinasas c-Kit, en el que la inhibición de la fosforilación de un sustrato peptídico se mide como una función de la concentración de compuesto. Los compuestos que se van a ensayar se disuelven en DMSO hasta una concentración de 20 mM. Éstos se diluyen 30 μ L en 120 μ L de DMSO (4 mM) y se añade 1 μ L a una placa de ensayo. Éstos se diluyen de manera seriada 1:2 (50 μ L a 100 μ L DMSO) para un total de 8 puntos. Las placas se preparan de manera que cada reacción de quinasas es 20 μ L en 1x tampón de quinasas (25 mM HEPES, pH 7,5, 2 mM $MgCl_2$, 2 mM $MnCl_2$, 0,01% Tween-20, 1 mM DTT, 0,01% BSA), 5% DMSO y 100 μ M ATP. El sustrato es 30 nM biotina-(E4Y)10 (Millipore). La quinasas c-kit (obtenida de Millipore (#14-559) o se prepara como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente U.S. Número 2009/0076046, al referirse a este ensayo) es a 0,75 ng por muestra. Después de incubar la reacción de quinasas durante 1 hora a temperatura ambiente, se añaden 5 μ L de lechos de donante (lechos recubiertos de estreptavidina (Perkin Elmer Life Science) concentración final 10 μ g/mL) en tampón de parada (25 mM Hepes pH 7,5, 100 mM EDTA, 0,01% BSA), la muestra se mezcla y se incuba durante 20 minutos a temperatura ambiente antes de añadir 5 μ L de lechos de aceptor (lechos recubiertos de PY20 (Perkin Elmer Life Science) concentración final 10 μ g/mL) en tampón de parada. Las muestras se incuban durante 60 minutos a temperatura ambiente y la señal por pocillo se lee en un lector Envision. El sustrato fosforilado resulta en la unión del anticuerpo PY20 y la asociación de los lechos de donante y aceptor de manera que la señal se correlaciona con la actividad quinasas. La señal frente a la concentración de compuesto se usa para determinar la C_{50} .

En un ensayo, los valores CI_{50} de la actividad bioquímica se determinan respecto a la inhibición de la actividad quinasas Fms, en el que la inhibición de la fosforilación de un sustrato peptídico se mide como una función de la

concentración de compuesto. Los compuestos que se van a ensayar, disueltos en DMSO (1 μ L), se añaden a una placa blanca de 384 pocillos (Costar #3705). Las preparaciones madre de trabajo de quinasa Fms (Invitrogen #PV3249), sustrato biotina-(E4Y)₁₀ (Upstate Biotech, Cat#12-440), y ATP (Sigma, Cat#A-3377) se preparan en 25 mM Hepes pH 7,5, 0,5 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂, 2 mM DTT, 0,01% BSA, y 0,01% Tween-20. Todos los componentes se añaden a la placa de 384 pocillos para una concentración final de 1 ng/pocillo Fms, 30 nM biotina-(E4Y)₁₀ (Upstate Biotechnology) y 100 μ M ATP en un volumen de 20 μ L. Cada muestra es a 5% DMSO. La placa se incuba durante 20 minutos a 30°C. Justo antes del uso, las preparaciones madre de trabajo de lechos de donante y aceptor del Kit de Detección AlphaScreen PY20 (PerkinElmer, Cat#676601M) se preparan en 25 mM Hepes pH 7,5, pH 7,4, 100 mM EDTA, 0,01% BSA. Para parar la reacción, la placa se descubre en oscuridad y se añaden 5 μ L de disolución de Lechos de Donante (lechos de estreptavidina) a cada pocillo. La placa se incuba a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añaden entonces cinco microlitros de disolución de Lechos de Aceptor (lechos recubiertos de PY20) a cada pocillo. La concentración final de cada lecho es 10 μ g/mL. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 60 minutos. La señal de fluorescencia se registra en el lector Envision. El sustrato fosforilado resulta en la unión del anticuerpo PY20 y la asociación de los lechos de donante y aceptor de manera que la señal se correlaciona con la actividad quinasa. La señal frente a la concentración de compuesto se usa para determinar la CI₅₀.

En un ensayo, los valores CI₅₀ de la actividad bioquímica se determinan respecto a la inhibición de la actividad quinasa Flt-3, en el que la inhibición de la fosforilación de un sustrato peptídico se mide como una función de la concentración de compuesto. Los compuestos que se van a ensayar, disueltos en DMSO (1 μ L), se añaden a una placa blanca de 384 pocillos (Costar #3705). Las preparaciones madre de trabajo de quinasa Flt-3 (Invitrogen), sustrato biotina-(E4Y)₁₀ (Upstate Biotech, Cat#12-440), y ATP (Sigma, Cat#A-3377) se preparan en 25 mM Hepes pH 7,5, 5 mM MgCl₂, 5 mM MnCl₂, 1 mM DTT, y 0,01% Tween-20. Todos los componentes se añaden a la placa de 384 pocillos para una concentración final de 1 ng/pocillo Flt-3, 30 nM biotina-(E4Y)₁₀ y 100 μ M ATP en un volumen de 20 μ L. Cada muestra es a 5% DMSO. La placa se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente. Justo antes del uso, las preparaciones madre de trabajo de lechos de donante y aceptor del Kit de Detección AlphaScreen PY20 (PerkinElmer, Cat#676601M) se preparan en 25 mM Hepes pH 7,5, pH 7,4, 100 mM EDTA, 0,3% BSA. Para parar la reacción, la placa se descubre en oscuridad y se añaden 5 μ L de disolución de Lechos de Donante (lechos de estreptavidina) a cada pocillo. La placa se incuba a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añaden entonces cinco microlitros de disolución de Lechos de Aceptor (lechos recubiertos de PY20) a cada pocillo. La concentración final de cada lecho es 10 μ g/mL. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 60 minutos. La señal de fluorescencia se registra en el lector Envision. El sustrato fosforilado resulta en la unión del anticuerpo PY20 y la asociación de los lechos de donante y aceptor de manera que la señal se correlaciona con la actividad quinasa. La señal frente a la concentración de compuesto se usa para determinar la CI₅₀.

En un ensayo, los valores CI₅₀ de la actividad bioquímica se determinan respecto a la inhibición de la actividad quinasa TrkA, en el que la inhibición de la fosforilación de un sustrato peptídico se mide como una función de la concentración de compuesto. Los compuestos que se van a ensayar, disueltos en DMSO (1 μ L), se añaden a una placa blanca de 384 pocillos (Costar #3705). Las preparaciones madre de trabajo de quinasa TrkA (UBI), sustrato biotina-(E4Y)₁₀ (Upstate Biotech, Cat#12-440), y ATP (Sigma, Cat#A-3377) se preparan en 25 mM Hepes pH 7,5, 10 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 0,01% BSA, y 0,01% Tween-20. Todos los componentes se añaden a la placa de 384 pocillos para una concentración final de 1 ng/pocillo TrkA, 30 nM biotina-(E4Y)₁₀ y 100 μ M ATP en un volumen de 20 μ L. Cada muestra es a 5% DMSO. La placa se agita durante 1 minuto a 1.200 rpm, se centrifuga durante 1 minuto a 1.000 rpm, después se incuba durante 40 minutos a temperatura ambiente. Justo antes del uso, las preparaciones madre de trabajo de lechos de donante y aceptor del Kit de Detección AlphaScreen PY20 (PerkinElmer, Cat#676601M) se preparan en 25 mM Hepes pH 7,5, 100 mM EDTA, 0,01% BSA. Se añade (5 μ L) disolución de lechos de donante (lechos de Estreptavidina) a cada pocillo hasta una concentración final de lechos de 10 μ g/mL. La placa se incuba a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después se añade disolución de lechos de aceptor (lechos recubiertos de PY20) a cada pocillo (5 μ L) hasta una concentración final de lechos a 10 μ g/mL. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 60 minutos. La señal de fluorescencia se registra en el lector Envision. El sustrato fosforilado resulta en la unión del anticuerpo PY20 y la asociación de los lechos de donante y aceptor de manera que la señal se correlaciona con la actividad quinasa. La señal frente a la concentración de compuesto se usa para determinar la CI₅₀. Se usan ensayos similares para la quinasa TrkB y Trk C.

Los compuestos se evalúan en una variedad de ensayos basados en células. Por ejemplo, se usan células BaF3 preparadas por ingeniería con cualquiera de BCR-FMS, BCR-KIT, BCR-FLT3, BCR-NTRK1, BCR-NTRK2, y BCR-NTRK3, en ensayos de proliferación celular para evaluar la actividad inhibidora de Fms, Kit, Flt-3, TrkA, TrkB, y TrkC, respectivamente. Se usa un ensayo de proliferación en células MV-4-11 (leucemia) para evaluar la actividad inhibidora en Flt-3, y se usa un ensayo de proliferación en células SKNSH (neuroblastoma humano) para evaluar la eficacia de los inhibidores de Fms/Trk. Pueden ensayarse células adicionales de forma similar para evaluar la eficacia de inhibidores de Fms/Trk, tal como células MiaPaCa (cáncer pancreático humano) y Capan-1 (carcinoma pancreático humano). Las condiciones de reactivos y ensayo son como sigue:

ES 2 641 643 T3

Células BaF3:

Mantenidas en RPMI que contiene 10% FBS, 1% PenStrep, 1% NEAA, y 1% L-Glutamina, suplementado con 1 mg/mL G418 y 5% WEHI-CM (o IL-3 murina recombinante).

Las células confluentes se subcultivan 1:50 a 1:100 cada 3-4 días.

5 Células MV-4-11:

Mantenidas en Medio Dulbecco Modificado por Iscove que contiene 10% FBS.

Las células confluentes se subcultivan 1:4 cada 3-4 días.

Células SKNSH: RPMI que contiene 10% FBS.

10 En el día 1, las células se cuentan, después se centrifugan en un tubo cónico durante 5 minutos a 1.000 rpm. El sobrenadante se retira y las células se re-suspenden como sigue:

BaF3: resuspender en medio de crecimiento +1 mg/mL G418 (sin WEHFIL-3) a 2×10^5 células/mL.

MV-4-11: resuspender en medio de crecimiento a 5×10^5 células/mL.

SKNSH: resuspender en medio de crecimiento a 2×10^4 células/mL.

15 Las células se plaquean (50 μ L, 150 μ L para células SKNSH) en cada pocillo de una placa de 96 pocillos (Corning 3610) y se incuban a 37°C en 5% CO₂ toda la noche, las células se plaquean a una concentración final de células como sigue:

BaF3: 10.000 células por pocillo.

MV-4-11: 25.000 células por pocillo.

SKNSH: 3.000 células por pocillo.

20 En el día 2, el compuesto a una concentración máxima de 5 mM se diluye de forma seriada 1:3 para un total de 8 puntos de titulación con DMSO como un control. Se añade una alícuota de 1 μ L de cada punto de dilución a 249 μ L de medio de crecimiento y se añaden 50 μ L a un pocillo que contiene células, proporcionando 10 μ M de compuesto para el punto de concentración máxima. Las células se incuban durante 3 días a 37°C en 5% CO₂. Para las células SKNSH, se añade una alícuota de 0,75 μ L de la dilución apropiada en DMSO a 150 μ L de células.

25 En el día 5, se lleva el Sistema de Ensayo de Luminiscencia en 1 etapa ATPlite (Perkin Elmer #6016739) hasta temperatura ambiente junto con los cultivos celulares. Se añade ATPlite a cada pocillo como sigue:

BaF3: 25 μ L por pocillo.

MV-4-11: 40 μ L por pocillo.

SKNSH: 20 μ L por pocillo.

30 Las células se incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se lee la luminiscencia en un lector Safire. La luminiscencia medida se correlaciona directamente con el número de células, de manera que la lectura como una función de la concentración de compuesto se usa para determinar el valor CI₅₀.

35 Además, se usa un ensayo de diferenciación de osteoclastos para evaluar la eficacia de los inhibidores de Fms para tratar una enfermedad ósea tal como osteoartritis. En el día 0, se descongela Medio de Osteoclastos BulletKit (Lonza catálogo #PT-8001, que contiene Medio, FBS, L-Glutamina, PenEstrep, RANKL, y M-CSF) y se añaden el FBS, L-glutamina y PenEstrep del kit a 100 mL de medio Basal Precursor de Osteoclastos para proporcionar el Medio de Crecimiento Precursor de Osteoclastos (OPGM). Éste se calienta hasta 37°C. Las células precursoras de osteoclastos (Lonza catálogo #2T-110) congeladas en crioviales se calientan hasta 37°C y se transfieren a un tubo cónico de 50 mL. El criovial se lava con OPGM y se añade gota a gota al tubo cónico de células con rotación, después el volumen se ajusta a 20-30 mL con la adición de OPGM. Las células se centrifugan a 200×g durante 15 minutos a temperatura ambiente y todo, excepto aproximadamente 3 mL de sobrenadante, se retira a un nuevo tubo cónico. Las células se suspenden en el sobrenadante restante y el volumen se ajusta a 10-15 mL con OPGM añadido gota a gota con rotación. Las células se centrifugan a 200×g durante 15 minutos a temperatura ambiente y todo excepto aproximadamente 1 mL de sobrenadante se retira. Las células se resuspenden en el sobrenadante restante, se cuentan, y el volumen se ajusta con una cantidad apropiada de OPGM para proporcionar aproximadamente 1×10^5 células/mL. Una alícuota de 0,1 mL de células se añade a cada pocillo de una placa de 96 pocillos. El compuesto que se va a ensayar se prepara en DMSO para plaquear a una alta concentración de 2,5 mM, con diluciones seriadas 1:3 de 8 puntos. Una alícuota de 1 μ L de cada dilución de compuesto se añade a una placa de polipropileno con fondo en v de 96 pocillos y se añaden 0,124 mL de OPGM al compuesto. Después, se añaden

50 μL del compuesto en OPGM a las células precursoras de osteoclastos en la placa de 96 pocillos (proporcionando la concentración de ensayo más alta de 5 μM). Se reconstituye RANKL (2 μg) del BulletKit en 1 mL de OPGM, después se agita con vórtex y se centrifuga brevemente. Una alícuota de 792 μL de RANKL se añade a 6 mL de OPGM y se añaden 50 μL a los pocillos de control bajo. Después, se añaden 76,6 μL de M-CSF (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) del BulletKit a los 5,8 mL restantes de disolución de OPGM/RANKL (4 \times RANKL/M-CSF/OPGM). Una alícuota de 50 μL de esto se añade a los pocillos restantes, y el resto se almacena a 4°C para uso posterior. La placa se incuba a 37°C durante 6 días, después la disolución de OPGM/RANKL/M-CSF restante se calienta hasta 37°C. Los aproximadamente 198 μL restantes se combinan con 6 mL de OPGM. El medio se aspira de los pocillos de osteoclastos y se añaden 100 μL de RANKL/OPGM a los controles bajos. El RANKL/OPGM restante se combina con los aproximadamente 18,5 μL de M-CSF restantes. El 4 \times RANKL/M-CSF/OPGM restante del día 0 se diluye hasta 1X y se combina con la disolución recién preparada. Una alícuota de 0,1 mL de esto se añade a cada pocillo de osteoclastos y se incuba a 37°C durante 1 día. El kit de Fosfatasa Ácida (Cayman Chemical catálogo #10008051) se calienta hasta temperatura ambiente. El tampón de ensayo se diluye 5 mL con 45 mL de agua. Para cada placa, se disuelven dos pastillas de sustrato en 4,5 mL del tampón de ensayo, mezclando con vórtex para romper la pastilla. La disolución de parada se diluye 12 mL con 36 mL de agua. En una campana de cultivo tisular, se transfieren 20 μL de cada sobrenadante de los pocillos de osteoclastos a una placa de 96 pocillos. Una alícuota de 30 μL de la disolución de sustrato se añade a cada pocillo y se incuba a 37°C durante 20 minutos, después se añaden 100 μL de disolución de parada a cada pocillo. La absorbancia de cada pocillo se lee a 405 nm en un lector de placas Safire. La lectura de absorbancia se representa frente a la concentración para proporcionar la Cl_{50} para cada compuesto.

Se entiende que los resultados de estos ensayos pueden variar al variar las condiciones del ensayo. Los niveles de inhibición determinados en las condiciones descritas en la presente memoria representan una actividad relativa para los compuestos ensayados en las condiciones específicas empleadas. Los ensayos basados en células probablemente muestran variabilidad debido a la complejidad del sistema y la sensibilidad de éste a cualquier cambio en las condiciones de ensayos. Como tal, algún nivel de inhibición en los ensayos basados en células es indicativo de que los compuestos tienen alguna actividad inhibidora para esas células, mientras la ausencia de inhibición a o por debajo del umbral de la concentración más alta ensayada no indica necesariamente que el compuesto no tiene actividad inhibidora en las células, sólo que, en las condiciones ensayadas, no se observa inhibición. Los resultados para los compuestos que se ensayan y no muestran inhibición sustancialmente por debajo de la concentración más alta ensayada se representan como “–” en las tablas siguientes. En algunos casos, los compuestos no se ensayaron en todos los ensayos, o los resultados de los ensayos no fueron válidos, como se indica por NA en las tablas siguientes.

La tabla siguiente indica la actividad bioquímica inhibidora de Fms, Kit, Flt3, TrkA, y TrkC para los compuestos ejemplares indicados:

Número de compuesto	Inhibición bioquímica Cl_{50} (μM)				
	Fms	Kit	Flt3	TrkA	TrkC
P-3001	< 0,1	< 1	NA	NA	NA
P-3003	< 1	> 1	NA	NA	NA
P-3004	< 0,01	< 1	> 1	NA	NA
P-3005	< 1	> 1	NA	NA	NA
P-3006	< 0,01	< 1	NA	NA	NA
P-3007	< 1	> 1	NA	NA	NA
P-3008	< 0,1	< 1	NA	NA	NA
P-3009	< 0,1	NA	NA	NA	NA
P-3010	< 0,01	< 0,1	< 0,1	< 1	NA
P-3011	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 1	NA
P-3012	< 0,01	< 0,01	< 0,1	> 1	NA
P-3013	< 0,01	< 1	> 1	NA	NA
P-3014	< 0,01	< 0,1	< 1	> 1	NA
P-3015	< 0,01	< 1	< 0,1	> 1	NA
P-3016	< 0,1	< 0,1	< 0,1	> 1	NA
P-3017	< 0,1	< 1	< 0,1	> 1	NA
P-3018	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 1	NA

ES 2 641 643 T3

Número de compuesto	Inhibición bioquímica CI ₅₀ (µM)				
	Fms	Kit	Flt3	TrkA	TrkC
P-3019	< 0,01	< 1	< 1	< 0,1	< 0,1
P-3020	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,1	< 1
P-3021	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,1	< 1
P-3022	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 1	< 1
P-3023	< 0,1	< 0,1	NA	NA	NA
P-3024	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 1	> 1
P-3025	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,1	< 0,01
P-3026	< 0,01	< 0,01	< 0,1	> 1	< 0,1
P-3027	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 1	< 0,1
P-3028	> 1	< 1	NA	< 0,1	< 0,1
P-3029	< 0,1	< 1	NA	< 1	< 1
P-3030	< 0,1	< 0,1	NA	< 0,01	< 0,01
P-3031	< 1	< 0,1	NA	< 0,1	< 0,1
P-3032	> 1	< 1	NA	> 1	> 1
P-3033	< 0,1	< 0,01	NA	< 0,01	< 0,1
P-3034	< 0,1	< 0,1	NA	< 1	< 1
P-3035	< 1	< 0,1	< 0,1	< 1	< 1
P-3036	< 0,01	< 0,1	< 0,1	< 1	< 1
P-3037	> 1	< 1	NA	NA	NA
P-3038	< 1	< 1	NA	NA	NA
P-3039	< 0,01	< 0,1	< 0,1	< 0,1	NA
P-3040	< 0,1	> 1	< 0,1	< 0,01	NA
P-3041	< 0,01	< 1	< 1	< 1	NA
P-3042	< 0,01	< 0,1	< 1	< 0,1	NA
P-3043	< 0,01	< 1	< 1	< 0,1	NA
P-3044	< 0,01	< 1	< 1	< 0,1	NA
P-3045	< 0,01	< 1	< 0,1	< 0,01	NA
P-3048	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-3049	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-3050	< 0,1	< 0,1	NA	< 0,1	NA
P-3051	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-3052	< 0,1	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-3053	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,1	NA
P-4001	< 0,01	< 1	< 1	< 0,1	< 0,01
P-4002	< 0,1	< 1	NA	< 0,1	< 1
P-4003	< 0,1	< 1	< 1	< 1	NA
P-4004	< 0,1	< 0,1	< 0,01	< 0,1	NA
P-4005	< 0,01	< 0,1	< 0,1	< 0,1	NA
P-4006	< 0,01	< 0,1	< 0,1	< 0,1	NA
P-4007	< 0,01	< 0,1	< 0,1	< 0,01	NA
P-4008	< 0,01	< 1	< 0,1	< 0,01	NA
P-4009	< 0,01	< 0,1	< 0,1	< 0,01	NA

ES 2 641 643 T3

Número de compuesto	Inhibición bioquímica CI ₅₀ (µM)				
	Fms	Kit	Flt3	TrkA	TrkC
P-4010	< 0,01	< 1	< 1	< 1	NA
P-4011	< 0,01	< 1	< 1	< 1	NA
P-4012	< 0,01	< 1	< 1	< 0,1	NA
P-4013	< 0,01	< 1	> 1	< 1	NA
P-4014	< 0,01	< 0,1	< 1	> 1	NA
P-4015	< 0,1	< 0,1	> 1	> 1	NA
P-4016	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	NA
P-4017	< 0,01	< 0,1	< 0,1	< 0,1	NA
P-4018	< 0,01	< 0,1	< 0,1	< 0,1	NA
P-4019	< 0,01	< 1	< 0,1	< 0,1	NA
P-4020	< 0,01	< 0,1	< 0,1	< 0,01	NA
P-4021	< 0,1	< 1	> 1	< 1	NA
P-4022	< 0,1	< 1	< 0,1	< 0,01	NA
P-4023	< 0,01	< 1	< 1	< 0,1	NA
P-4024	< 1	< 1	< 0,1	< 0,1	NA
P-4025	< 1	> 1	< 1	< 0,1	NA
P-4026	< 0,01	< 1	< 0,1	< 0,01	NA
P-4027	< 0,1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	NA
P-4028	< 0,01	< 0,1	< 0,1	< 0,01	NA
P-4029	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	NA
P-4030	< 0,01	< 1	< 1	< 0,1	NA
P-4031	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	NA
P-4032	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	NA
P-4036	< 0,01	< 1	> 1	< 0,1	NA
P-4037	< 0,1	< 1	< 1	< 0,1	NA
P-4038	< 0,1	< 1	NA	< 0,1	NA
P-4039	< 1	< 1	NA	< 0,1	NA
P-4040	< 0,1	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4041	< 0,1	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4046	< 0,1	< 1	NA	< 1	NA
P-4047	> 1	> 1	NA	> 1	NA
P-4048	< 0,01	< 0,01	NA	< 0,01	NA
P-4049	< 0,01	< 1	NA	< 0,01	NA
P-4050	< 1	< 1	NA	< 1	NA
P-4051	< 1	< 1	NA	< 0,01	NA
P-4052	< 1	> 1	NA	< 1	NA
P-4053	< 0,01	< 1	NA	< 0,01	NA
P-4054	< 0,01	> 1	NA	< 0,1	NA
P-4055	< 0,1	< 1	NA	NA	NA
P-4056	< 0,1	< 0,1	NA	NA	NA
P-4057	< 0,1	> 1	NA	< 1	NA
P-4058	< 0,1	> 1	NA	< 1	NA

ES 2 641 643 T3

Número de compuesto	Inhibición bioquímica CI ₅₀ (µM)				
	Fms	Kit	Flt3	TrkA	TrkC
P-4059	< 0,1	< 1	NA	< 0,1	NA
P-4060	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4061	< 0,1	> 1	NA	< 0,1	NA
P-4062	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4063	< 0,01	< 1	NA	< 0,01	NA
P-4064	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4065	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4066	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4067	< 0,01	< 1	NA	< 0,01	NA
P-4068	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4069	< 1	> 1	NA	< 0,1	NA
P-4070	> 1	> 1	NA	> 1	NA
P-4071	< 1	> 1	NA	< 0,01	NA
P-4072	< 0,1	> 1	NA	< 0,1	NA
P-4073	< 0,1	< 1	NA	< 0,01	NA
P-4074	< 0,1	< 1	NA	< 0,01	NA
P-4075	< 0,01	< 1	NA	< 0,01	NA
P-4076	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4077	< 0,1	< 1	NA	< 0,01	NA
P-4078	< 0,01	< 1	NA	< 0,01	NA
P-4079	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4080	< 0,01	< 1	NA	< 0,01	NA
P-4081	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4082	< 0,1	< 1	NA	< 0,01	NA
P-4083	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4084	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4085	< 0,01	< 1	NA	< 0,01	NA
P-4086	< 1	< 1	NA	< 0,1	NA
P-4087	< 0,1	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4088	< 0,1	< 1	NA	< 0,01	NA
P-4089	< 0,1	< 1	NA	< 0,1	NA
P-4090	< 0,1	< 1	NA	< 0,1	NA
P-4091	< 0,1	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4092	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4093	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4094	< 0,01	< 0,01	NA	< 0,01	NA
P-4095	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4096	< 0,1	< 1	NA	< 0,1	NA
P-4097	< 1	< 1	NA	< 0,1	NA
P-4098	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4099	< 0,1	< 0,1	NA	< 0,1	NA
P-4100	< 0,1	< 0,1	NA	< 0,1	NA

ES 2 641 643 T3

Número de compuesto	Inhibición bioquímica CI ₅₀ (µM)				
	Fms	Kit	Flt3	TrkA	TrkC
P-4101	< 0,1	< 1	NA	< 0,1	NA
P-4102	< 0,1	< 1	NA	< 0,1	NA
P-4103	< 1	< 1	NA	< 0,1	NA
P-4104	< 1	< 1	NA	< 0,1	NA
P-4105	< 0,1	> 1	NA	< 0,1	NA
P-4106	< 0,1	< 1	NA	< 0,01	NA
P-4107	< 0,1	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4108	< 0,1	< 1	NA	< 0,1	NA
P-4109	< 0,1	< 1	NA	< 0,1	NA
P-4110	< 0,1	< 1	NA	< 1	NA
P-4111	< 0,1	< 1	NA	< 0,1	NA
P-4112	< 0,1	< 1	NA	< 0,1	NA
P-4113	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4114	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4115	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4116	< 0,1	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4117	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4118	< 0,1	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4119	< 0,01	< 0,01	NA	< 0,01	NA
P-4120	< 0,1	< 0,1	NA	< 0,1	NA
P-4121	< 0,1	< 0,01	NA	< 0,1	NA
P-4122	< 0,01	< 0,01	NA	< 0,01	NA
P-4123	< 0,01	< 0,01	NA	< 0,01	NA
P-4124	< 0,01	< 0,01	NA	< 0,01	NA
P-4125	< 0,1	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4126	< 0,01	< 0,1	NA	< 0,01	NA
P-4127	< 0,1	< 1	NA	< 0,1	NA
P-4128	< 0,1	> 1	NA	< 1	NA
P-4129	< 0,1	< 1	NA	< 1	NA
P-4130	< 0,01	< 1	NA	< 0,01	NA

La tabla siguiente indica la inhibición de la proliferación celular para células BaF3 BCR-FMS, BCR-KIT, BCR-FLT3, BCR-NTRK1, BCR-NTRK2 y BCR-NTRK3, células MV-4-11 y células SKNSH para los compuestos ejemplares indicados:

Número de compuesto	Inhibición de la proliferación celular CI ₅₀ (µM)						
	BCR/BaF3					MV-4-11	SKNSH
	Fms	Kit	TrkA	TrkB	TrkC		
P-3001	< 0,1	> 1	-	-	-	NA	NA
P-3003	< 1	> 1	NA	NA	NA	NA	NA
P-3004	< 0,1	> 1	< 10	< 10	< 10	< 10	NA
P-3005	< 1	> 1	-	-	-	NA	NA
P-3006	< 1	> 1	< 20	-	-	NA	NA

ES 2 641 643 T3

Número de compuesto	Inhibición de la proliferación celular CI ₅₀ (µM)						
	BCR/BaF3					MV-4-11	SKNSH
	Fms	Kit	TrkA	TrkB	TrkC		
P-3007	< 1	-	-	-	-	NA	NA
P-3008	< 0,1	> 1	NA	NA	NA	NA	NA
P-3009	< 1	> 1	-	-	-	NA	NA
P-3010	< 0,1	< 1	-	-	-	NA	NA
P-3011	< 0,1	< 0,1	< 1	< 1	< 0,1	NA	NA
P-3012	< 0,1	< 1	< 1	< 1	< 1	NA	NA
P-3013	< 0,1	> 1	-	-	-	< 10	NA
P-3014	< 0,1	> 1	-	-	-	NA	NA
P-3015	< 1	> 1	-	-	-	NA	NA
P-3016	< 1	> 1	-	-	-	NA	NA
P-3017	< 1	> 1	-	-	-	NA	NA
P-3018	< 0,1	< 0,1	< 1	< 0,1	< 0,1	< 0,01	NA
P-3019	< 0,01	< 1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 1	< 10
P-3020	< 0,01	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 1
P-3021	< 0,01	< 0,1	< 1	< 0,1	< 0,1	NA	< 1
P-3022	< 0,1	< 0,1	< 1	< 1	< 1	< 1	NA
P-3023	< 0,1	< 0,1	< 1	< 1	< 1	< 0,1	NA
P-3024	< 0,01	< 0,1	< 1	< 1	< 0,1	NA	< 1
P-3025	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	< 1
P-3026	< 0,01	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	NA	-
P-3027	< 0,01	< 0,1	< 0,1	< 1	< 0,1	< 0,01	-
P-3028	< 1	< 0,1	< 0,1	< 1	< 0,1	NA	< 20
P-3029	< 0,1	< 1	> 1	> 1	< 1	NA	-
P-3030	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	< 0,1
P-3031	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	< 0,1
P-3032	< 1	< 1	< 1	> 1	< 1	NA	< 1
P-3033	< 0,01	< 0,01	< 0,1	< 0,1	< 0,1	NA	< 1
P-3034	< 0,01	< 0,1	< 0,1	< 1	< 0,1	NA	< 1
P-3035	< 0,1	< 1	< 1	< 1	< 0,1	< 1	< 1
P-3036	< 0,01	< 0,1	< 1	< 1	< 1	< 0,1	< 20
P-3037	> 1	> 1	> 1	-	> 1	NA	-
P-3038	< 1	< 1	< 1	> 1	< 1	> 1	-
P-3039	< 0,01	< 1	< 1	< 1	< 0,1	< 1	> 1
P-3040	< 0,1	> 1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	NA	> 1
P-3041	< 0,01	< 1	< 1	< 1	< 0,1	NA	> 1
P-3042	< 0,1	< 1	< 1	< 0,1	< 0,1	NA	> 1
P-3043	< 0,1	< 1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	NA	< 1
P-3044	< 0,1	< 1	< 1	< 0,1	< 0,1	NA	> 1
P-3045	< 0,1	< 1	< 0,1	< 0,01	< 0,1	NA	-
P-3048	< 0,01	< 0,1	< 0,1	NA	NA	NA	NA
P-3049	< 0,01	< 0,1	< 0,01	NA	NA	NA	NA

ES 2 641 643 T3

Número de compuesto	Inhibición de la proliferación celular CI ₅₀ (µM)						
	BCR/BaF3					MV-4-11	SKNSH
	Fms	Kit	TrkA	TrkB	TrkC		
P-3050	< 0,1	< 1	< 0,1	NA	NA	NA	NA
P-3051	< 0,1	< 1	< 0,1	NA	NA	NA	NA
P-3052	< 0,1	NA	< 0,1	NA	< 0,01	NA	NA
P-3053	< 0,01	NA	< 0,1	NA	< 0,01	NA	NA
P-4001	< 0,01	<1	< 0,1	< 0,1	< 0,01	< 1	< 1
P-4002	< 0,1	< 1	< 1	< 1	< 0,1	NA	< 0,1
P-4003	< 0,1	> 1	< 1	< 1	< 0,1	< 1	> 1
P-4004	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 1	< 1
P-4005	< 0,01	< 0,1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 1	< 1
P-4006	< 0,01	< 0,1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,1	< 0,1
P-4007	< 0,01	< 1	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 1	< 1
P-4008	< 0,01	< 1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	> 1
P-4009	< 0,01	< 1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,1	< 0,1
P-4010	< 0,01	< 1	< 1	< 0,1	< 0,1	< 1	< 1
P-4011	< 0,01	> 1	< 1	< 1	< 1	< 1	> 1
P-4012	< 0,01	< 1	< 1	< 0,1	< 0,1	< 1	> 1
P-4013	< 0,01	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	> 1
P-4014	< 0,1	> 1	< 1	< 1	< 1	< 1	> 10
P-4015	< 0,01	> 1	< 1	< 1	< 0,1	< 1	> 1
P-4016	< 0,01	< 0,1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,1	> 1
P-4017	< 0,01	< 1	< 1	< 1	< 0,1	< 1	< 1
P-4018	< 0,01	< 1	< 0,1	< 0,1	< 0,01	< 1	< 1
P-4019	< 0,01	< 1	< 1	< 0,1	< 0,1	< 1	> 1
P-4020	< 0,1	< 1	< 1	< 0,1	< 0,1	NA	< 1
P-4021	< 1	> 1	> 1	< 1	< 1	NA	< 1
P-4022	< 0,1	< 1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	< 1
P-4023	< 0,01	< 1	< 0,1	< 0,1	< 0,01	NA	< 1
P-4024	< 0,1	< 1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	NA	> 1
P-4025	< 0,1	> 1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	NA	> 1
P-4026	< 0,01	< 1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4027	< 0,1	< 1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4028	< 0,01	< 1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4029	< 0,1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4030	< 0,01	< 1	< 1	< 0,1	< 0,1	NA	NA
P-4031	< 0,1	< 1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4032	< 0,1	< 1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	NA	NA
P-4036	< 0,1	< 1	< 1	< 0,1	< 0,1	NA	NA
P-4037	< 0,1	< 0,1	< 0,1	NA	NA	NA	NA
P-4038	< 0,1	< 1	< 1	< 1	< 0,1	NA	NA
P-4039	< 0,1	< 1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	NA	NA
P-4040	< 0,1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA

ES 2 641 643 T3

Número de compuesto	Inhibición de la proliferación celular CI ₅₀ (µM)						
	BCR/BaF3					MV-4-11	SKNSH
	Fms	Kit	TrkA	TrkB	TrkC		
P-4041	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4046	< 0,1	< 1	< 1	< 1	< 1	NA	< 10
P-4047	> 1	> 1	> 1	> 1	> 1	NA	NA
P-4048	< 0,01	< 1	< 1	< 0,01	< 0,01	NA	< 1
P-4049	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	NA	< 1
P-4050	< 1	> 1	< 1	< 1	< 1	NA	< 1
P-4051	< 1	> 1	< 1	< 0,01	< 0,01	NA	< 1
P-4052	< 1	> 1	< 1	< 1	< 0,01	NA	> 1
P-4053	< 1	< 1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	< 1
P-4054	< 1	< 1	< 1	< 1	< 0,01	NA	< 10
P-4055	< 1	> 1	< 1	< 0,01	< 0,01	NA	< 1
P-4056	< 1	> 1	< 1	< 0,01	< 0,01	NA	< 1
P-4057	< 1	> 1	> 1	> 1	< 1	NA	< 10
P-4058	< 0,1	< 1	< 1	< 1	< 0,1	NA	< 10
P-4059	< 0,1	> 1	< 1	< 0,1	< 0,1	NA	< 1
P-4060	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	< 0,1
P-4061	< 0,1	> 1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4062	< 0,1	< 1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	< 1
P-4063	< 0,1	< 0,1	< 0,01	< 0,1	< 0,01	NA	< 1
P-4064	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4065	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	NA	< 1
P-4066	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4067	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4068	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4069	> 1	> 1	> 1	> 1	> 1	NA	NA
P-4070	> 1	> 1	> 1	> 1	> 1	NA	NA
P-4071	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,01	NA	NA
P-4072	< 0,1	< 1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4073	< 0,1	< 1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4074	< 1	< 1	< 0,1	< 0,1	< 0,01	NA	NA
P-4075	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4076	< 0,1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4077	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4078	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4079	< 0,1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4080	< 0,1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4081	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4082	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4083	< 0,1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4084	< 0,01	< 1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	NA	<10
P-4085	< 1	> 1	< 1	NA	< 0,1	NA	NA

ES 2 641 643 T3

Número de compuesto	Inhibición de la proliferación celular CI ₅₀ (µM)						
	BCR/BaF3					MV-4-11	SKNSH
	Fms	Kit	TrkA	TrkB	TrkC		
P-4086	NA	NA	< 0,01	NA	NA	NA	NA
P-4087	< 1	> 1	< 1	< 0,1	< 0,01	NA	NA
P-4088	< 0,1	< 1	< 0,1	< 0,1	< 0,01	NA	NA
P-4089	< 0,1	< 1	< 1	< 0,1	< 0,01	NA	< 10
P-4090	< 0,1	< 1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	NA	< 1
P-4091	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	< 0,1
P-4092	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	< 1
P-4093	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4094	< 0,1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	< 1
P-4095	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	< 1
P-4096	< 0,01	< 1	< 0,01	< 0,01	NA	NA	< 10
P-4097	< 0,1	< 1	< 0,1	< 0,1	NA	NA	< 10
P-4098	< 0,1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	NA	NA	< 10
P-4099	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	NA	NA	< 1
P-4100	< 0,1	< 1	< 0,01	< 0,01	NA	NA	< 1
P-4101	< 0,01	< 1	< 0,1	< 0,01	NA	NA	< 1
P-4102	< 0,01	< 1	< 1	< 0,1	NA	NA	< 1
P-4103	< 0,1	> 1	< 1	> 1	> 1	NA	> 1
P-4104	< 0,1	> 1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	NA	< 1
P-4105	< 0,1	> 1	< 0,1	< 1	< 1	NA	< 10
P-4106	< 0,1	< 1	< 0,1	< 0,1	< 0,01	NA	< 1
P-4107	< 0,1	< 1	< 0,1	< 0,1	< 0,01	NA	< 1
P-4108	< 0,1	> 1	< 1	< 1	< 0,1	NA	> 1
P-4109	< 0,1	< 1	< 1	< 1	NA	NA	< 10
P-4110	< 0,1	< 1	>1	> 1	NA	NA	< 10
P-4111	< 0,1	< 1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4112	< 0,1	> 1	< 0,1	< 0,1	< 0,01	NA	< 10
P-4113	< 0,01	< 1	< 0,1	NA	NA	NA	NA
P-4114	< 0,01	< 1	< 0,01	NA	NA	NA	NA
P-4115	< 0,01	< 1	< 0,1	< 0,1	< 0,01	NA	NA
P-4116	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4117	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4118	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4119	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4120	< 0,1	< 1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	< 1
P-4121	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4122	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4123	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	< 0,1
P-4124	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	< 1
P-4125	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	NA
P-4126	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA	< 0,1

Número de compuesto	Inhibición de la proliferación celular CI ₅₀ (µM)						
	BCR/BaF3					MV-4-11	SKNSH
	Fms	Kit	TrkA	TrkB	TrkC		
P-4127	< 0,01	< 0,1	< 1	< 0,1	< 0,1	NA	< 10
P-4128	< 0,1	< 1	< 1	< 0,1	< 0,1	NA	> 1
P-4129	< 0,1	< 1	< 1	< 0,1	< 0,1	NA	> 10
P-4130	< 0,01	> 1	< 0,1	< 0,01	< 0,01	NA	< 10

5 Los compuestos P-3001, P-3004, P-3006, P-3008, P-3013, P-3019, P-3027, P-3036, P-3039, P-3040, P-3041, P-3042, P-3043, P-3044, P-3045, P-4001, P-4004, P-4005, P-4006, P-4007, P-4008, P-4009, P-4010, P-4011, P-4012, P-4013, P-4014, P-4015, P-4016, P-4017, P-4022, P-4023, P-4024, P-4025, y P-4026 a P-4130 se evaluaron y mostraron actividad en el ensayo de diferenciación de osteoclastos, en el que los compuestos P-3004, P-3006, P-3008, P-3019, P-3027, P-3036, P-3039, P-3041, P-3042, P-4001, P-4004, P-4005, P-4006, P-4007, P-4008, P-4009, P-4010, P-4011, P-4012, P-4013, P-4014, P-4015, P-4016, y P-4023 demostraron una CI₅₀ por debajo de 0,1 µM en este ensayo.

10 Los compuestos también demuestran actividad in vivo en un modelo de esplenomegalia en ratón, en el que el crecimiento de células BaF3 en los bazos de ratones desnudos pueden mostrar inhibición con el tratamiento con el compuesto. Las células BaF3 se preparan por ingeniería con cualquiera de BCR-FMS, BCR-TRK1 o BCR-TRK2 para evaluar los efectos inhibidores in vivo de la inhibición de Fms, TrkA o TrkB, respectivamente. Las células BaF3 se mantienen en medio de crecimiento (RPMI que contiene 10% FBS, 1% PenStrep, 1% NEAA, y 1% L-Glutamina, suplementado con 5% IL-3 murina y 1 mg/mL G418). Cuatro días antes del inicio, se inoculan 2×10⁶ células en un matraz ventilado T150 usando el medio de crecimiento y se incuban a 37°C en 5% CO₂ durante tres días. Un día antes del inicio, las células se recogen por centrifugación y se re-suspenden en medio de crecimiento sin IL-3. En el día del implante de células, las células se recogen por centrifugación, se lavan 3×20 mL con RPMI, después se re-suspenden en 5,4 mL de medio y se cuentan, después se ajustan con RPMI adicional según sea necesario para proporcionar 5×10⁷ células/mL. En el día 1, se inyectan intravenosamente a ratones hembra nu/nu a las 5-6 semanas de edad células BaF3 inyectando 0,1 mL (5×10⁶) células en la vena de la cola (los ratones sin células inyectadas se incluyen como grupo control). Las preparaciones madre de los compuestos en dimetilsulfóxido se almacenan a temperatura ambiente protegidas de la luz. Las preparaciones madre se diluyen antes de la dosificación, diluyendo 22 µL de preparación madre de los compuestos en 858 µL de diluyente (ó 50 µL en 1.950 µL) para proporcionar vehículo de 1,0% Polisorbato 80, 0,5% hidroxipropil metil celulosa, con dimetilsulfóxido final a 2,5% en todas las suspensiones de dosificación y control de vehículo. La suspensión de dosificación se prepara antes del uso, mezclando por inversión y sonicación en un baño de agua para preparar una suspensión uniforme. En los días 10-18, los ratones se tratan con vehículo solo o el nivel deseado de compuesto en vehículo, ~ 0,2 mL por 25 gm de ratón, una vez al día por sonda nasogástrica, o en algunos casos, dos veces al día. En el día 18, se administra a los ratones una dosis final y dos horas después se toma una muestra de plasma. A las cuatro horas después de la dosis final, los ratones se sacrifican, se recoge una muestra de plasma adicional y se retiran los bazos de los ratones y se pesan. El peso promedio de los bazos de los ratones del grupo control de vehículo se compara con el peso promedio de los bazos de los ratones tratados con compuestos de ensayo. El porcentaje de inhibición del crecimiento de los bazos se calcula como 100×[(peso de los bazos en el control de vehículo-peso de los bazos con el compuesto de ensayo)/peso de los bazos en el control de vehículo]. En algunos casos, los compuestos no se ensayaron en todos los ensayos como se indica por NA en la tabla siguiente.

35 La tabla siguiente proporciona datos que indican el porcentaje de inhibición del crecimiento de los bazos para compuestos ejemplares indicados (dosificados una vez al día a 10 mg por kg a no ser que se indique otra cosa) en el modelo de esplenomegalia en ratón:

Número de compuesto	% de inhibición en el crecimiento de los bazos		
	Fms	TrkA	TrkB
P-3004	43	NA	NA
P-3010	47	NA	NA
P-3013	48	NA	NA
P-3019	40	NA	14
P-3027	42	NA	2
P-3045	11	NA	NA
P-4004	36	16	41

Número de compuesto	% de inhibición en el crecimiento de los bazos		
	Fms	TrkA	TrkB
P-4004*	70	40	91
P-4005	65	25	35
P-4006	55	NA	21
P-4007	28	NA	19
P-4012	24	NA	NA
P-4022	42	NA	33
P-4026	41	NA	NA
P-4027	-1.4	NA	NA
P-4028	86	NA	88
P-4029	66	NA	NA
P-4030	58	NA	50
P-4031	29	NA	NA
P-4053	69	NA	NA
P-4090[#]	38	NA	NA
P-4084	6.2	NA	NA
P-4062	76	NA	NA
P-4061	48	NA	NA
P-4112	9.5	NA	NA
P-4110	30	NA	NA
P-4124	20	NA	NA
P-4120	37	NA	NA
P-4123[#]	14	NA	NA
P-4130	70	NA	NA
P-4128	15	NA	NA

* Dosificado a 30 mg/kg.

Dosificado a 5 mg/kg.

Como una indicación de la solubilidad relativa, se evalúa la turbidez de los compuestos en disoluciones acuosas. Para evaluar las posibles propiedades del compuesto en diferentes compartimentos fisiológicos, tales como estómago, intestino, y sangre, se usa una serie de tampones acuosos con pH variados. Así, cada compuesto se diluye en cuatro tampones fisiológicamente relevantes diferentes y se mide la turbidez de la disolución por espectrofotometría. La concentración de compuesto que demuestra turbidez mediante la formación de suspensión suficientemente insoluble como para elevar la densidad óptica promedio por encima de 0,01 a tres longitudes de onda (490, 535, y 650 nm) se usa para definir el límite de la solubilidad del compuesto en ese tampón.

Los compuestos se disuelven a una concentración de 25 mM en dimetil sulfóxido, después se diluyen de manera seriada 1:1 en una placa de 96 pocillos, diluyendo 10 veces en dimetil sulfóxido puro, con el pocillo final de cada fila siendo un blanco de dimetil sulfóxido. En una placa de ensayo, se añaden 99 μ L del tampón apropiado a cada pocillo, y se añade 1 μ L de cada dilución de muestra al tampón, alcanzando un intervalo de concentraciones totales finales en disoluciones acuosas que tienen un pH diferente. Los tampones usados son Fluido Gástrico Simulado (SGF-pH 1,5) 0,5M NaCl, pH 1,5; Fluido Intestinal Simulado (SIF-pH 4,5 y pH 6,8) 0,05M NaH_2PO_4 , pH 4,5 y 6,8; y Tampón Hepes (HEPES-pH 7,4) 10 mM HEPES, 150 mM NaCl, pH 7,4. También se evalúan los compuestos control pireno, estriol y propranolol HCl. Las placas se centrifugan y después se mezclan durante 1 minuto, y la absorbancia se lee usando un Tecan Safire II para leer longitudes de onda en el rango visible (490, 535, y 650 nm) en cuatro localizaciones por pocillo, lo que refleja el grado de turbidez presente. La densidad óptica promedio para cada longitud de onda en cada pocillo se representa gráficamente frente a la concentración del compuesto, y la concentración a la que la curva cruza una D.O. umbral de 0,01 para cada longitud de onda se reporta como el resultado del ensayo de turbidez de punto final. El promedio de las tres longitudes de onda se usa para comparar la

ES 2 641 643 T3

turbidez de los compuestos. Se considera que los compuestos tienen una baja solubilidad si la concentración umbral es $<31,3 \mu\text{M}$, solubilidad moderada si la concentración umbral es $31,3 \mu\text{M}$ a $250 \mu\text{M}$, y alta solubilidad si la concentración umbral es $>250 \mu\text{M}$.

5 La tabla siguiente indica la solubilidad relativa (L=baja, M=moderada, H=alta) sobre la base de la concentración umbral de turbidez a cada pH para compuestos ejemplares según la invención como se indica:

Compuesto número	Umbral de turbidez (L, M, H)			
	1,4	4,5	6,8	7,4
P-3001	H	L	L	L
P-3004	H	L	L	L
P-3010	H	L	L	M
P-3011	L	L	L	L
P-3012	M	M	M	M
P-3013	L	L	L	L
P-3014	H	M	M	M
P-3018	H	M	M	M
P-3019	H	L	L	L
P-3039	H	M	M	M
P-3040	M	M	M	M
P-3043	M	M	M	M
P-3044	L	L	L	M
P-3045	M	M	M	L
P-4001	M	M	M	M
P-4002	H	M	M	M
P-4003	M	M	M	M
P-4004	M	M	L	L
P-4005	M	L	L	L
P-4006	H	L	L	L
P-4007	M	L	L	L
P-4008	M	M	M	M
P-4009	H	M	L	L
P-4010	H	M	L	L
P-4011	M	M	M	M
P-4012	M	L	L	L
P-4013	H	M	M	M
P-4014	M	M	M	M
P-4015	M	M	M	M
P-4016	M	H	M	M
P-4017	M	M	M	L
P-4018	M	L	L	L
P-4019	M	L	L	L
P-4022	H	M	L	L
P-4023	H	M	L	L
P-4024	M	L	M	M
P-4025	M	L	L	L

ES 2 641 643 T3

Compuesto número	Umbral de turbidez (L, M, H)			
	1,4	4,5	6,8	7,4
P-4036	H	M	L	L
P-4037	H	M	M	M
P-4048	H	M	M	M
P-4049	H	L	L	L
P-4050	H	L	L	L
P-4051	H	M	M	L
P-4052	L	L	L	L
P-4053	H	M	M	M
P-4054	H	M	M	M
P-4055	M	M	L	L
P-4056	M	M	M	L
P-4057	L	L	L	M
P-4058	M	L	L	L
P-4059	M	L	L	L
P-4060	H	M	M	M
P-4061	M	L	M	M
P-4062	H	L	M	L
P-4063	M	M	M	M
P-4064	H	M	L	L
P-4065	H	M	M	M
P-4066	M	L	L	M
P-4067	H	M	M	M
P-4068	H	M	M	M
P-4069	M	L	M	M
P-4070	H	M	M	M
P-4071	M	M	M	M
P-4072	M	L	L	L
P-4073	M	L	L	L
P-4074	H	M	M	M
P-4075	M	L	L	L
P-4076	M	M	M	L
P-4077	M	L	L	L
P-4078	M	L	L	L
P-4079	H	M	M	M
P-4080	M	M	H	M
P-4081	H	M	H	M
P-4082	M	L	L	L
P-4083	M	M	M	H
P-4084	M	M	M	H
P-4087	H	M	M	M
P-4088	H	M	M	M
P-4089	H	M	M	M

ES 2 641 643 T3

Compuesto número	Umbral de turbidez (L, M, H)			
	1,4	4,5	6,8	7,4
P-4090	M	M	M	M
P-4091	H	M	M	M
P-4092	M	M	M	M
P-4093	H	L	L	L
P-4094	H	L	M	M
P-4095	M	M	M	M
P-4096	H	L	L	L
P-4097	M	L	L	L
P-4098	H	L	M	M
P-4099	H	L	L	L
P-4100	H	M	M	M
P-4101	M	L	L	L
P-4102	H	M	M	M
P-4103	L	M	M	M
P-4104	M	L	L	L
P-4105	M	M	M	M
P-4106	M	M	L	M
P-4107	M	M	M	M
P-4108	H	M	M	M
P-4109	L	L	L	L
P-4110	M	L	L	L
P-4111	H	L	L	L
P-4112	M	M	M	H
P-4114	H	L	L	L
P-4115	H	M	M	M
P-4116	H	M	M	M
P-4117	H	L	L	L
P-4118	H	M	M	L
P-4119	H	M	M	L
P-4120	L	M	M	M
P-4121	H	H	H	H
P-4122	H	L	M	L
P-4123	H	L	L	L
P-4124	M	L	L	M
P-4125	H	L	L	L
P-4127	H	M	M	M
P-4128	H	M	M	M
P-4129	H	M	M	M
P-4130	H	M	M	M

Las enzimas CYP (Citocromo P450) son las principales enzimas que metabolizan fármacos presentes en el hígado. La inhibición de la actividad enzimática de CYP (CI₅₀) para una de CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6,

CYP3A4(BFC) y CYP3A4(BQ) se determina para los compuestos, en el que la inhibición del metabolismo de un sustrato conocido da lugar a una disminución en la fluorescencia del producto metabolizado. La fluorescencia del producto se monitoriza como una función de la concentración de compuesto.

- 5 Los compuestos se disuelven en DMSO hasta una concentración de 100 mM. Éstos se diluyen 1 μ L en 82 μ L de acetonitrilo. Una alícuota de 11 μ L de esta disolución se añade a 204 μ L de mezcla de cofactor (1,3% Sistema de regeneración NADPH Disolución A, 1,04% Sistema de regeneración de NADPH Disolución B de BD Biosciences, 5% acetonitrilo y 0,05% DMSO). Éstos se diluyen de manera seriada 1:1 (160 μ L a 160 μ L de mezcla de co-factor) para un total de 10 puntos. Una alícuota de 10 μ L de esta mezcla final se dispensa en placas de ensayo de 384 pocillos y se incuba durante 10 minutos a 37°C. La mezcla de enzima y sustrato (10 μ L; 0,5 pmoles CYP1A2/5 μ M CEC; 10 1,0 pmoles CYP2C9/75 μ M MFC; 0,5 pmoles CYP2C19/25 μ M CEC; 1,5 pmoles CYP2D6/1,5 μ M AMMC; 1,0 pmol CYP3A4/50 μ M BFC; ó 1,0 pmol CYP3A4/40 μ M BQ) se añade a estas placas de ensayo. Las placas de ensayo se incuban a 37°C. (CYP1A2-15 min; CYP2C9-45 min; CYP2C19, 2D6 y 3A4-30 min) y se leen en un lector de placas Tecan Safire 2 (CYP1A2, 2C19 y 3A4 409 ex/460 em; CYP2C9 y 2D6 409 ex/530 em). La señal frente a la 15 concentración de compuesto se usa para determinar la CI_{50} . Las enzimas y sustratos para este ensayo se obtienen de BD Biosciences. Aunque están implicados otros factores en la determinación de los efectos de CYP in vivo, los compuestos preferiblemente tienen valores de CI_{50} de >5 μ M, más preferiblemente valores de CI_{50} de >10 μ M.

La tabla siguiente indica la inhibición de Cyp para compuestos ejemplares según la invención como se indica:

Número de compuesto	Cyp CI_{50} (μ M)					
	1A2	2C19	2C9	2D6	3A4(BFC)	3A4(BQ)
P-3001	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3004	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3006	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	NA
P-3008	> 10	< 5	5-10	> 10	5-10	NA
P-3009	> 10	< 5	> 10	> 10	5-10	NA
P-3010	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3011	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3012	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3013	5-10	< 5	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3018	> 10	> 10	> 10	> 10	< 5	> 10
P-3019	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3039	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	NA
P-3040	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3041	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10	> 10
P-3043	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3044	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3048	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3049	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3050	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3051	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3052	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-3053	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4001	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10	NA
P-4002	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4003	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4004	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4005	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4006	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10

ES 2 641 643 T3

Número de compuesto	Cyp Cl ₅₀ (µM)					
	1A2	2C19	2C9	2D6	3A4(BFC)	3A4(BQ)
P-4007	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4008	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10	> 10
P-4009	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4010	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4011	> 10	> 10	5-10	> 10	5-10	> 10
P-4012	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4013	> 10	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10
P-4014	> 10	> 10	5-10	< 5	5-10	> 10
P-4015	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4016	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4017	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4018	> 10	< 5	> 10	> 10	5-10	> 10
P-4019	> 10	5-10	> 10	> 10	5-10	> 10
P-4022	> 10	5-10	> 10	5-10	5-10	> 10
P-4023	> 10	< 5	> 10	5-10	< 5	> 10
P-4024	> 10	> 10	> 10	> 10	< 5	> 10
P-4025	> 10	5-10	> 10	> 10	< 5	> 10
P-4028	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-4029	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4030	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4031	> 10	> 10	> 10	< 5	> 10	> 10
P-4036	5-10	5-10	5-10	> 10	5-10	5-10
P-4037	> 10	> 10	5-10	> 10	5-10	5-10
P-4041	5-10	< 5	5-10	> 10	> 10	5-10
P-4047	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4048	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4049	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-4050	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4051	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4052	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4053	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4054	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4055	< 10	< 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4056	> 10	5-20	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4057	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4058	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4059	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-4060	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4061	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4062	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4063	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4064	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10

ES 2 641 643 T3

Número de compuesto	Cyp Cl ₅₀ (µM)					
	1A2	2C19	2C9	2D6	3A4(BFC)	3A4(BQ)
P-4065	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4066	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10
P-4067	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4068	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4069	> 10	5-10	> 10	> 10	5-10	> 10
P-4070	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4071	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4072	> 10	< 10	5-10	5-10	> 10	> 10
P-4073	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4074	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4075	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4076	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 5
P-4077	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4078	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4079	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4080	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4081	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4082	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10
P-4083	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4084	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4087	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4088	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4089	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4090	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4091	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4092	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4093	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4094	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4095	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4096	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	5-10
P-4097	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4098	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4099	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	< 5
P-4100	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4101	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-4102	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4103	< 5	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4104	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4105	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4106	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4107	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4108	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10

Número de compuesto	Cyp Cl_{50} (μ M)					
	1A2	2C19	2C9	2D6	3A4(BFC)	3A4(BQ)
P-4109	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-4110	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4111	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	5-10
P-4112	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4113	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4114	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4115	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4116	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4117	5-10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-4118	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4119	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4120	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4121	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4122	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-4123	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4124	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4125	> 10	> 10	> 10	> 5	> 10	> 10
P-4126	< 5	> 10	> 10	> 10	< 10	5-10
P-4127	> 10	5-10	> 10	> 10	< 5	< 5
P-4128	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4129	> 10	> 10	5-10	5-10	< 5	< 5
P-4130	> 10	< 5	> 10	> 10	< 5	> 10

5 Las propiedades farmacocinéticas de los compuestos (incluyendo cualesquiera formas sólidas o formulaciones de éstas) se evalúan en ratas macho Sprague Dawley o perros macho Beagle. Las ratas se dosifican diariamente con compuesto bien por inyecciones IV a través de catéteres yugulares implantados quirúrgicamente o por sonda oral (PO). Cada compuesto se prepara como una disolución madre de 20 mg/mL en dimetil sulfóxido, que se diluye adicionalmente para proporcionar la preparación madre de dosificación a la concentración deseada para las formulaciones IV o PO. Para la dosificación IV, la preparación madre de dosificación se diluye en una mezcla 1:1:8 de Solutol®:etanol:agua. Para la dosificación PO, la preparación madre de dosificación se diluye en 1% metilcelulosa. En un formato de casete (o cada compuesto, forma sólida de éste o formulación de éste se hace individualmente), los compuestos se diluyen hasta 0,5 mg/mL cada uno para dosificación IV y 0,4 mg/mL cada uno para dosificación PO y se dosifican a 1 mg/kg (2 mL/kg) ó 2 mg/kg (5 mL/kg), respectivamente. Para los animales dosificados IV, se recogen muestras de sangre de la vena de la cola con anticoagulante heparina de litio a los 5, 15, 30, y 60 minutos y 4, 8, y 24 horas después de la dosificación cada día. Para los animales dosificados PO, se recogen muestras de sangre de la vena de la cola con anticoagulante heparina de litio a los 30 minutos, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosificación cada día. Los perros se dosifican diariamente con cápsulas orales en una formulación adecuada a 50 mg/mL. Se recogen muestras de sangre de la vena cefálica con anticoagulante heparina de litio a los 30 minutos, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosificación cada día. Todas las muestras se procesan a plasma y se congelan para análisis posterior de cada compuesto por LC/MS/MS. Los niveles plasmáticos como una función del tiempo se representan para evaluar la AUC (ng*hr/mL). Los compuestos según la presente invención preferiblemente muestran propiedades farmacocinéticas mejoradas respecto a los compuestos descritos previamente, es decir, tienen valores sustancialmente más altos para uno o más de AUC, Cmax y vida media respecto a los compuestos descritos previamente.

25 El análisis de la penetración del compuesto en el cerebro puede evaluarse de manera similar. Cada compuesto se prepara como una disolución madre de 100 mg/mL en dimetil sulfóxido, así como compuestos control atenolol a 100 mg/mL y antipirina a 50 mg/mL. En un formato de casete, hasta tres compuestos de ensayo, junto con atenolol y antipirina, se combinan, 180 μ L cada uno, y se añaden a 17,1 mL de 1% metilcelulosa. Los compuestos están en una suspensión que se administra en una única dosis (10 mL por kg de peso corporal) a 2 grupos de ratas CD (8-9

semanas, n=3 por grupo) por sonda oral, un grupo adicional de ratas se dosificó sólo con vehículo. Un grupo de ratas tratadas con compuesto se sacrifica a las 2 horas después de la dosificación, el otro grupo a las 6 horas. El plasma se recoge en Li-heparina y los cerebros se recogen, se cortan en hemisferios derecho e izquierdo, se pesan y se congelan rápidamente. Se evalúan muestras de homogenado de cerebro (30%) y plasma por diálisis en equilibrio usando un aparato de diálisis en equilibrio de 96 pocillos con una membrana con un punto de corte de PM de 5K (The Nest Group, Inc.) según el protocolo del proveedor con las muestras en un lado de la membrana de diálisis y un volumen igual de 1XPBS en el otro lado. El aparato se incuba toda la noche a 37°C. en un rotador de placas (The Nest Group, Inc.). Las concentraciones de compuesto en ambos lados se analizan por LC/MS/MS para calcular la recuperación del equilibrio de masa. La concentración en el lado de PBS se calcula usando una curva estándar generada para cada compuesto. La concentración de PBS es la concentración del compuesto libre, mientras el lado con la muestra biológica proporciona la concentración en plasma o cerebro.

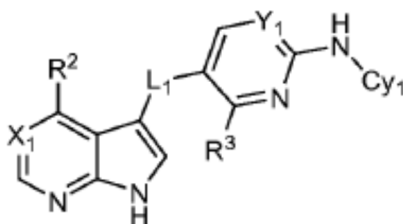
Ejemplo 17: Eficacia de los Compuestos en Combinación con agentes Quimioterapéuticos de Cuidado Estándar en cuatro líneas celulares de cáncer humano.

Los compuestos de la invención, tal como compuestos de Fórmula I, en combinación con un agente quimioterapéutico estándar, tal como 5-fluorouracilo, carboplatino, dacarbazina, gefitinib, oxaliplatino, paclitaxel, SN-38, temozolomida, o vinblastina, pueden evaluarse para su efectividad en matar células tumorales humanas. Dichos ensayos se conocen en la técnica, por ejemplo, como se describe en la Solicitud de Patente U.S. con número de Serie 11/473.347, respecto a dichos ensayos.

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura química de Fórmula I,



Fórmula I

- 5 o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste,
en el que:
X₁ es -N=;
Y₁ es -N= y R³ es H; o Y₁ es -C(H)= y R³ es flúor o cloro;
L₁ es -CH₂- o -C(O)-;
- 10 Cy₁ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁴, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁵, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R⁶ y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R⁷;
R² es -N(R^{9a})(R^{9b});
cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi C₁-C₆ sustituido opcionalmente con uno o más flúor;
cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -O-R¹⁰, -S-R¹¹, -S(O₂)-R¹², y alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con uno o más R¹³;
- 20 cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con uno o más flúor, y alcoxi C₁-C₆ sustituido opcionalmente con uno o más flúor; o dos R⁶ unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo heteroarilo forman un anillo cicloalquilo fusionado;
R⁷ es cicloalquilo, alcoxi C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con uno o más flúor;
R^{9a} es H y R^{9b} se selecciona del grupo que consiste en (i) H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más flúor, alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido con hidroxilo y (ii) cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados de alquilo C₁-C₆, haloalquilo, alcoxi C₁-C₆ o flúor; o
R^{9a} y R^{9b} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 ó 6 miembros que tiene de 0 a 1 heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados de alquilo C₁-C₆, haloalquilo, alcoxi C₁-C₆ o flúor;
cada R¹⁰, R¹¹ y R¹² son independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con uno o más flúor; y
- 30 cada R¹³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, y alcoxi C₁-C₆ sustituido opcionalmente con uno o más flúor.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:
L₁ es -CH₂-, Y₁ es -C(H)= y R³ es flúor;
L₁ es -CH₂-, Y₁ es -N= y R³ es H;
35 L₁ es -C(O)-, Y₁ es -C(H)= y R³ es flúor; o
L₁ es -C(O)-, Y₁ es -N= y R³ es H,
o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste.

3. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que Cy₁ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁴, preferiblemente en el que Cy₁ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 3 R⁴, o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste.
- 5 4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que Cy₁ es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁵, o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste.
- 10 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que Cy₁ es heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno o más R⁶ y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R⁷, preferiblemente en el que Cy₁ es 3-piridilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo ó 4-pirazolilo, sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con de 1 a 3 R⁶ y sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno disponible con R⁷, o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste.
- 15 6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, cicloalquilo, alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con de uno a tres flúor, y alcoxi C₁-C₆ sustituido opcionalmente con uno a tres flúor; o dos R⁶ unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo heteroarilo forman un anillo cicloalquilo fusionado, o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste.
- 20 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^{9a} es H y R^{9b} se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con 1 a 3 grupos flúor, cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆ o uno a tres flúor, cicloalquilalquilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆ o uno a tres sustituyentes fluoro, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo sustituido opcionalmente con de 1 a 3 miembros seleccionados de alquilo C₁-C₆, flúor o haloalquilo y heteroarilalquilo sustituido opcionalmente con de uno a tres miembros seleccionados de alquilo, flúor o haloalquilo, preferiblemente en el que R^{9a} es H y R^{9b} se selecciona de (i) H, metilo, etilo, t-butilo, propilo, isopropilo, 2-butilo, n-butilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ó 4-metoxibutilo y (ii) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, bencilo, 1-metilbencilo, 4,4-difluorociclohexilo, 2-tetrahidrofuranilmetilo, ó 4-piperidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 miembros seleccionados de alquilo C₁-C₆, flúor o CF₃, o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste.
- 25 8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que -N(R^{9a})(R^{9b}) es 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinilo ó 1-pirrolidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados de alquilo C₁-C₆, haloalquilo, alcoxi C₁-C₆ o flúor, o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste.
- 30 9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- (4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[2-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-3-piridil]metanona (P-4046),
- (4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4048),
- 35 [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(2-hidroxi-2-metil-propil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4049),
- [2-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4050),
- [4-(terc-butilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (P-4055),
- 40 [4-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (P-4056),
- [2-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4057),
- [2-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4058),
- 45 [2-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(ciclopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4059),
- [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4060),
- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4061),
- 50 [4-(ciclopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4062),
- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4063),

- [6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(2-idroxi-2-metil-propil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4064),
- (4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-[6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4065),
- [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(isopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4066),
- 5 [4-(ciclopropilmetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (P-4067),
- [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(propilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4068),
- [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(1-piperidil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4069),
- [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(morfolino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (P-4070),
- 10 [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4071),
- [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-[[1-(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4072),
- [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(tetrahidrofuran-2-ilmetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4073),
- 15 [4-[(1-etil-4-piperidil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (P-4074),
- [4-(ciclopentilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (P-4075),
- [4-(ciclobutilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (P-4076),
- 20 [4-(1-etilpropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (P-4077),
- [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(sec-butilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4078),
- [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(3-metoxipropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4079),
- [4-(butilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (P-4080),
- 25 [4-(etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (P-4081),
- [4-(ciclohexilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (P-4082),
- [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4083),
- [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4084),
- 30 [6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(6-metil-3-piridil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4086),
- [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4090),
- [4-(ciclopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]amino]-3-piridil]metanona (P-4091),
- 35 [2-fluoro-6-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]amino]-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4092),
- [4-(ciclopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4093),
- 40 [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4094),
- [4-(ciclobutilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4095),
- [4-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4096),

- [6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4097),
- [6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(3-metoxipropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4098),
- [4-(ciclopentilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4099),
- 5 [4-(butilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4100),
- [6-(ciclohexilamino)-2-fluoro-3-piridil]-[4-(isopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4101),
- [6-(ciclohexilamino)-2-fluoro-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4102),
- [2-fluoro-6-[(5-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4103),
- 10 [4-(ciclohexilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(5-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (P-4104),
- [2-fluoro-6-[(5-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(propilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4105),
- [2-fluoro-6-[(5-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(isopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4106),
- [4-(ciclopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(5-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (P-4107),
- [2-fluoro-6-[(5-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4108),
- 15 [2-cloro-6-(ciclohexilamino)-3-piridil]-[4-(isopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4109),
- [2-cloro-6-(ciclohexilamino)-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4110),
- [4-(ciclohexilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metil-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (P-4111),
- [2-fluoro-6-[(6-metil-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4112),
- 20 [4-(ciclopropilmetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metil-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (P-4113),
- [2-fluoro-6-[(6-metil-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(propilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4114),
- [2-fluoro-6-[(6-metil-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4115),
- [6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4116),
- 25 [6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(isopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4117),
- [4-(ciclopropilmetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4118),
- [6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(2-metoxietilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4119),
- [6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4120),
- 30 [6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(isobutilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4121),
- [6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(propilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4122),
- [4-(etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4123),
- [6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4124),
- 35 [4-(ciclopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4125),
- [4-(ciclopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]metanona (P-4126),
- 5-[[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (P-4128),
- N-ciclopropil-5-[[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (P-4129),

- 5-[[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (P-4130),
- 5-[[6-(ciclohexilamino)-2-fluoro-3-piridil]metil]-N-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (P-4131),
- 5 [2-fluoro-6-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-3-piridil]-[4-[[[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4132),
- [6-[(6-etil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4133),
- [2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4134),
- [4-(etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]metanona (P-4135),
- 10 [2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(isopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4136),
- [4-(ciclopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]metanona (P-4137),
- [2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4138),
- 15 [4-[[[(1R)-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]metanona (P-4139),
- [4-[[[(1S)-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]metanona (P-4140),
- [2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(metoximetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4141),
- 20 [2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(3-metoxipropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4142),
- [2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]-[4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4143),
- [4-(ciclobutilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[2-fluoro-6-[(4-fluorociclohexil)amino]-3-piridil]metanona (P-4144),
- 25 [6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4145),
- [6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4146),
- [6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(propilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4147),
- [6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(isopropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4148),
- 30 [6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4149),
- [4-[[[(1R)-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4150),
- 35 [4-[[[(1S)-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4151),
- [6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(metoximetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4152),
- [6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4153),
- 40 [4-(ciclobutilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4154),
- [6-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(3-metoxipropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4155),
- 45 [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(3-metoxipropilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4156),

- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(2-metoxietilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4157),
- [4-(ciclobutilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4158),
- 5 [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4159),
- [4-[[1R)-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4160),
- 10 [4-[[1S)-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]metanona (P-4161),
- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-(etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4162),
- [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[1S)-1-metilpropil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4169),
- 15 [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(3-idroxi-1-metil-propil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4170),
- [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[1R)-1-(hidroximetil)propil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4171),
- 4-[[5-[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]pirrolidin-2-ona (P-4172),
- 20 [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[1R)-2-idroxi-1-metil-etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4173),
- [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1,1-dioxotiolan-3-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4178),
- 25 [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[1R)-2-metoxi-1-metil-etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4180),
- 4-[[5-[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-2-ona (P-4181),
- [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4182),
- 30 4-[[5-[6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1-metil-piperidin-2-ona (P-4183),
- [6-[(6-ciclopropil-3-piridil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1,1-dioxotian-3-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4184),
- 35 [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[1S)-1-metilpropil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4186),
- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(3-idroxi-1-metil-propil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4187),
- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[1R)-1-(hidroximetil)propil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4188),
- 40 4-[[5-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]pirrolidin-2-ona (P-4189),
- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[1R)-2-idroxi-1-metil-etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4190),
- 45 [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1,1-dioxotiolan-3-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4195),
- [6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[1R)-2-metoxi-1-metil-etil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4197),

4-[[5-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-2-ona (P-4198),

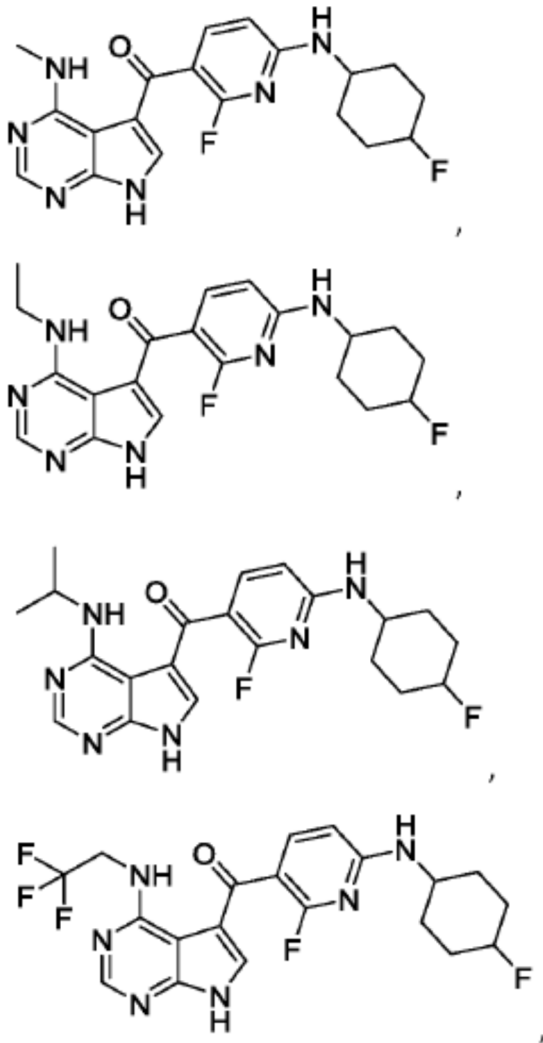
[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[[1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4199),

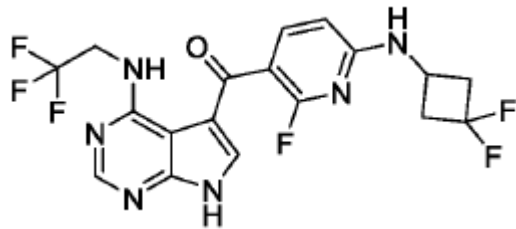
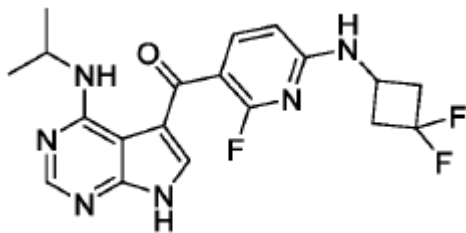
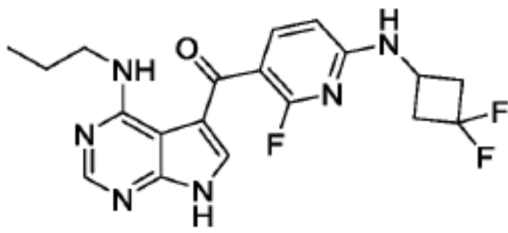
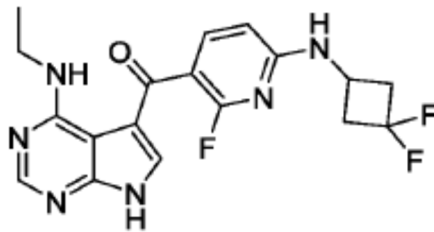
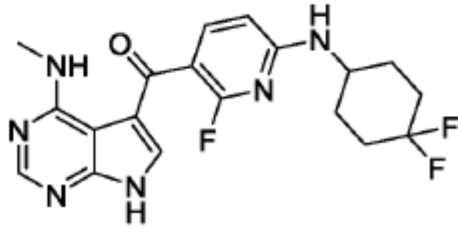
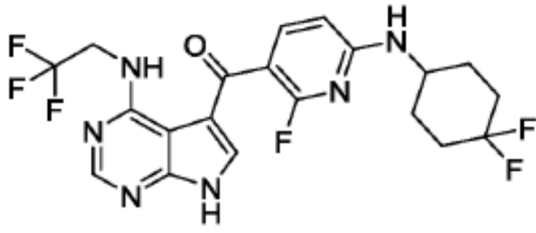
5 4-[[5-[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-piridina-3-carbonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1-metil-piperidin-2-ona (P-4200), y

[6-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-fluoro-3-piridil]-[4-[(1,1-dioxotian-3-il)amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]metanona (P-4201);

o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éstos.

10 10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

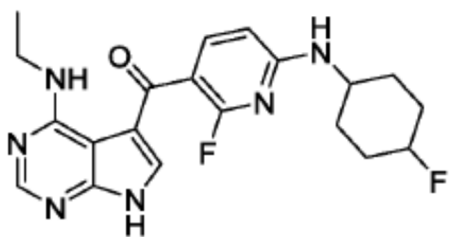




éstos.

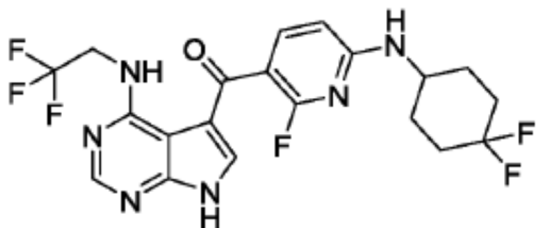
, o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de

- 5 11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es



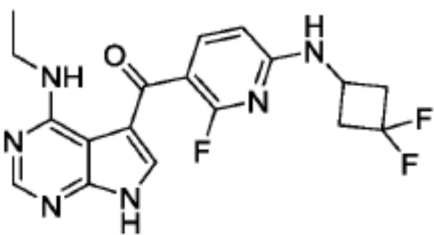
o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste.

12. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste.

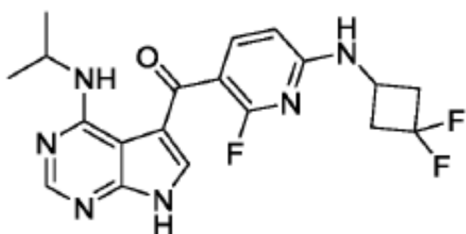
13. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es



5

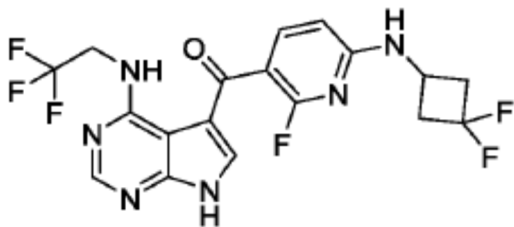
o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste.

15. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste.

10 16. Una sal de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste según cualquier reivindicación precedente; y un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un agente quimioterapéutico.

15 18. Un compuesto o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada de: artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteolisis peri-protésica, esclerosis sistémica, trastornos desmielinizantes,

- esclerosis múltiple, síndrome de Charcot Marie Tooth, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia global, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, púrpura trombocitopénica inmune, aterosclerosis, lupus sistémico eritematoso, mielopreparación para trasplante autólogo, rechazo de trasplante, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis por lupus, necrosis tubular, nefropatía diabética, hipertrofia renal, diabetes tipo I, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, leucemia mieloide aguda, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, gliomas, glioblastomas, neurofibromatosis, metástasis ósea osteolítica, metástasis de cerebro, tumores estromales gastrointestinales, y tumores de células gigantes, preferiblemente en el que dicha enfermedad o afección se selecciona de: artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteolisis peri-protésica, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia global, hipertrofia renal, leucemia mieloide aguda, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer pancreático, glioblastoma, neurofibromatosis, metástasis de cerebro, tumores estromales gastrointestinales, y/o se selecciona de: cáncer pancreático, tumores estromales gastrointestinales, y tumores de células gigantes.
- 5
- 10
- 15
19. Uso de un compuesto o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección como se define en la reivindicación 18.
- 20
20. Un compuesto o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una composición según la reivindicación 17, para uso en el tratamiento de dolor crónico, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, o dolor óseo.
- 20
21. Un compuesto o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una composición según la reivindicación 17, para uso en el tratamiento de dolor asociado con cáncer, cirugía, o fractura ósea.
- 25
22. Uso de un compuesto o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor crónico, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor óseo, o dolor asociado con cáncer, cirugía, o fractura ósea.
23. Un compuesto o una sal, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de éste según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una composición según la reivindicación 17, para uso en el tratamiento de trastorno de almacenamiento lisosomal.