

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 003**

51 Int. Cl.:

C07D 215/38	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 407/14	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		
A61K 31/4709	(2006.01)		
A61K 31/47	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		
C07D 405/14	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2012 PCT/GB2012/052666**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013 WO13061074**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2012 E 12794744 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 2776397**

54 Título: **Quinolinas como moduladores de FGFR quinasa**

30 Prioridad:

28.10.2011 GB 201118652
28.10.2011 US 201161552880 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.03.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BERDINI, VALERIO;
ANGIBAUD, PATRICK RENÉ;
WOODHEAD, STEVEN JOHN y
SAXTY, GORDON

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 661 003 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

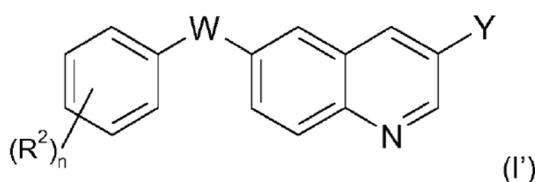
Quinolinas como moduladores de FGFR quinasa

Campo de la invención

5 La invención se refiere a nuevos compuestos derivados de quinolina, a composiciones farmacéuticas, combinaciones y productos que comprenden dichos compuestos, y a compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades, por ejemplo cáncer.

Sumario de la invención

Se divulgan compuestos de fórmula (I):



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

W es $-N(R^3)-$ o $-C(R^{3a}R^{3b})-$;

15 cada R^2 se selecciona independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , hidroxialcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , hidroxihaloalquilo C_{1-4} , hidroxihaloalcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} en donde cada alquilo C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihaloalcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , R^{13} , alquilo C_{1-4} sustituido con R^{13} , alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-R^{13}$, alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13} , alcoxi C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-R^{13}$, $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^7R^8$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^7R^8$, alcoxi C_{1-4} sustituido con $-NR^7R^8$, alcoxi C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^7R^8$, $-NR^7R^8$ y $-C(=O)-NR^7R^8$; o cuando dos grupos R^2 están unidos a átomos de carbono adyacentes se pueden tomar juntos para formar un radical de fórmula:

20 $-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$;

$-X-CH=CH-$;

o

$-X-CH=N-$;

en donde R^{17} representa hidrógeno o flúor, p representa 1 o 2

25 y X representa O o S;

Y representa $-CR^{18}=N-OR^{19}$ o $-E-D$;

30 D representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho carbociclilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^1 ;

E representa un enlace, $-(CR^{22}R^{23})_n-$, alqueno C_{2-4} opcionalmente sustituido con R^{22} , alquino C_{2-4} opcionalmente sustituido con R^{22} , $-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-$, $-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-$, $-O-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-O-$, $-S(O)_m-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-S(O)_m-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$ o $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$;

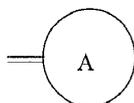
35 R^1 representa hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-6} , C_{1-6} alcoxi, $-C(=O)-O-$ alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, $-NR^4R^5$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-$ alquilo

5 C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, -C(=O)-NR⁴R⁵, -C(=O)-alquilo C₁₋₆-NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, C(=O)-R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂;

10 R^{3a} representa -NR¹⁰R¹¹, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, hidroxialqueno C₁₋₆, hidroxialquino C₂₋₆, hidroxihaloalquilo C-1-6, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquino C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹ y opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, alqueno C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquino C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alqueno C₂₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquino C₂₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, -alquilo C₁₋₆-C(R¹²)=N-O-R¹², alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂;

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

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



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

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

40 R³ representa hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, hidroxialqueno C₂₋₆, hidroxialquino C₂₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-C-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquino C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹ y opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, alqueno C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquino C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alqueno C₂₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquino C₂₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆-C(R¹²)=N-O-R¹², alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(O-alquilo C₁₋₆)₂;

R⁴ y R⁵ cada uno representa de forma independiente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, hidroxialquilo C-1-6, haloalquilo C-1-6, hidroxihaloalquilo C-1-6, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆

5 puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} o alquilo C_{1-6} sustituido con R^{13} ;

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

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

20 R^9 representa cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, estando dicho cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros cada uno opcionalmente y cada uno independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, siendo cada sustituyente independientemente seleccionado entre $=O$, alquilo C_{1-4} , hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , ciano, cianoalquilo C_{1-4} , alquilo $C_{1-4}-O-C(=O)-$, alquilo C_{1-4} sustituido con alquilo $C_{1-4}-O-C(=O)-$, alquilo $C_{1-4}-C(=O)-$, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} en el que cada alquilo C_{1-4} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C_{1-4} , hidroxihaloalquilo C_{1-4} , $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alcoxi C_{1-4} , $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} , $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4} alquilo sustituido con R^{13} , fenilo opcionalmente sustituido con R^{16} , fenilalquilo C_{1-6} en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con R^{16} , un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R^{16} ;

o cuando dos de los sustituyentes de R^9 están unidos al mismo átomo, pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S;

35 R^{10} y R^{11} representan cada uno independientemente hidrógeno, carboxilo, alquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -hidroxialquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, o alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

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

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

50 R^{14} y R^{15} representan cada uno independientemente hidrógeno, o haloalquilo C_{1-4} , o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino o mono o di(alquilo C_{1-4})amino;

R^{16} representa hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-NR^{14}R^{15}$ o $-C(=O)NR^{14}R^{15}$;

$-C(=O)NR^{14}R^{15}$;

R^{18} representa hidrógeno alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alquilo C_{1-4} sustituido con cicloalquilo C_{3-8} ;

5 R¹⁹ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-R²⁰; -(CH₂)_r-CN; -(CH₂)_r-CONR²⁰R²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰R²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰COR²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰-(CH₂)_s-SO₂-R²¹; -(CH₂)_{r1}-NH-SO₂-NR²⁰R²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰CO₂R²¹; -(CH₂)_r-SO₂NR²⁰R²¹; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, ciano o amino; un heterociclo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, ciano o amino; en donde dicho alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈, pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R²⁰

10 R²⁰ y R²¹ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C-1-6, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, o cuando están unidos a un átomo de nitrógeno R²⁰ y R²¹ se pueden tomar juntos para formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo saturado monocíclico de 4, 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N;

R²² y R²³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o hidroxialquilo C₁₋₆;

m representa independientemente un entero igual a 0, 1 o 2;

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

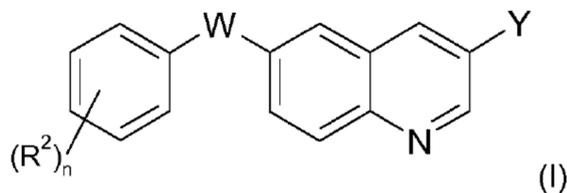
s representa independientemente un entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

r representa independientemente un entero igual a 1, 2, 3, o 4;

r1 representa independientemente un entero igual a 2, 3 o 4;

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

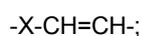
20 De acuerdo con un primer aspecto de la invención se proporcionan compuestos de fórmula (I):



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

W es -N(R³)- o -C(R^{3a}R^{3b})-;

25 cada R² se selecciona independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxihaloalquilo C₁₋₄, hidroxihaloalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, en el que cada alquilo C₁₋₄ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihalo C₁₋₄alcohalcohalquilo C₁₋₄, R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-R¹³, alcoxi C₁₋₄ sustituido con R¹³, alcoxi C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR⁷R⁸, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR⁷R⁸, alcoxi C₁₋₄ sustituido con -NR⁷R⁸, alcoxi C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ y -C(=O)-NR⁷R⁸; o cuando dos grupos R² están unidos a átomos de carbono adyacentes, se pueden tomar juntos para formar un radical de fórmula:



o

35 -X-CH=N-

en donde R¹⁷ representa hidrógeno o flúor, p representa 1 o 2

y X representa O o S;

Y representa -E-D;

5 D representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho carbociclilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;

E representa un enlace;

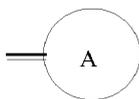
10 R¹ representa hidrógeno halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(=O)-O- alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, hidroxialquilo C-1-6, haloalquilo C-1-6, hidroxihaloalquilo C-1-6, cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, -C(=O)-NR⁴R⁵, -C(=O)-alquilo C₁₋₆-NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, -C(=O)-R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂;

20 R^{3a} representa -NR¹⁰R¹¹, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, C₁₋₆alcoxi sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)- alquilo C₁₋₆, hidroxialqueno C₂₋₆, hidroxialquino C₂₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-alquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquino C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, y opcionalmente sustituido con -O-C(=O)- alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, alqueno C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquino C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alqueno C₂₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆ alquino sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, -alquilo C₁₋₆-C(R¹²)=NO-R¹², alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -S(=O)₂ alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂;

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

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

R^{3c}, o para formar



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

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

R³ representa hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, hidroxialqueno C₂₋₆, hidroxialquino C₂₋₆, hidroxihaloalquilo C-1-6, cianoalquilo

5 C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹ y opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, alqueno C₂₋₆ sustituido con R⁹, alqueno C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alqueno C₂₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alqueno C₂₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, -alquilo C₁₋₆-C(R¹²)=N-O-R¹², alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂;

15 R⁴ y R⁵ cada uno representa de forma independiente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, hidroxialquilo C-1-6, haloalquilo C-1-6, hidroxihaloalquilo C-1-6, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³ o alquilo C₁₋₆ sustituido con R¹³;

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

R⁷ y R⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

35 R⁹ representa cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, dicho cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, fenilo, naftilo o sustituyentes monocíclicos o bicíclicos de 3 a 12 miembros siendo cada uno opcionalmente y cada uno independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, siendo cada sustituyente independientemente seleccionado entre =O, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, ciano, cianoalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₄ sustituido con alquilo-C₁₋₄-O-C(=O)-, C₁₋₄alquilo-C(=O)-, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ en el que cada alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, hidroxihaloalquilo C₁₋₄, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alcoxi C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄alquilo sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₄, C₁₋₄alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con R¹³, fenilo opcionalmente sustituido con R¹⁶, fenilalquilo C₁₋₆ en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con R¹⁶, un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R¹⁶; o cuando dos de los sustituyentes de R⁹ están unidos al mismo átomo, pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S;

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

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

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

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

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

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

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

10 Los documentos WO2006/092430, WO2008/003702, WO01/68047, WO2005/007099, WO2004/098494, WO2009/141386, WO 2004/030635, WO 2008/141065, WO 2011/026579, WO 2011/028947, WO 2007/003419, WO 00/42026, WO2011/146591 y WO2011/135376 los que divulgan cada uno una serie de derivados de heterociclilo.

15 El documento US2005/261307 proporciona quinolonas para su uso en la inhibición del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos y el tratamiento de diversas condiciones mediadas por el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos.

El documento WO2005/054201 proporciona quinolinonas y quinoxalinonas para uso como inhibidores de PARP.

Descripción detallada de la invención

20 A menos que el contexto indique otra cosa, las referencias a la fórmula (I) en todas las secciones de este documento (incluyendo los usos, métodos y otros aspectos de la invención) incluyen referencias a todas las demás subfórmulas (por ejemplo la, l'), subgrupos, preferencias, realizaciones y ejemplos como se definen en el presente documento.

El prefijo "C_{x-y}" (donde x e y son números enteros) como se usa en el presente documento, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Así, un grupo alquilo C₁₋₆ contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo C₃₋₆ contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi C₁₋₄ contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y así sucesivamente.

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

30 El término "alquilo C₁₋₄", o "alquilo C₁₋₆", tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 o 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo y similares.

El término "alqueno C₂₋₄" o "alqueno C₂₋₆", tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que contiene de 2 a 4 o 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un doble enlace carbono-carbono.

35 El término "alqueniilo C₂₋₄" utilizado aquí como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo bivalente lineal o ramificado que contiene de 2 a 4 átomos de carbono y que contiene un doble enlace carbono-carbono.

El término "alquiniilo C₂₋₄" o "alquiniilo C₂₋₆", tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 4 o 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un triple enlace carbono-carbono.

40 El término "alcoxi C₁₋₄" o "alcoxi C₁₋₆", tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ o un grupo -O-alquilo C₁₋₆ en el que alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆ son como se definen en el presente documento. Ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares.

45 El término "alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄" o "alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆", tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₆alquilo O-C₁₋₆ en el que alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆ son como se definen en el presente documento. Ejemplos de tales grupos incluyen metoxietilo, etoxietilo, propoximetilo, butoxipropilo y similares.

El término “cicloalquilo C₃₋₈”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo y similares.

5 El término “cicloalqueno C₃₋₈”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un doble enlace carbono-carbono.

10 El término “hidroxialquilo C₁₋₄” o “hidroxialquilo C₁₋₆”, tal como se utiliza en el presente documento como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ como se define aquí en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo. Los términos “hidroxialquilo C₁₋₄” o “hidroxialquilo C₁₋₆” incluyen por lo tanto monohidroxialquilo C₁₋₄, monohidroxialquilo C₁₋₆ y también polihidroxialquilo C₁₋₄ y polihidroxialquilo C₁₋₆. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno sustituidos con un grupo hidroxilo, de modo que el hidroxialquilo C₁₋₄ o hidroxialquilo C₁₋₆ puede tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Ejemplos de tales grupos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y similares.

15 El término “haloalquilo C₁₋₄” o “haloalquilo C₁₋₆”, tal como se utiliza en el presente documento como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ como se define aquí en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. Por lo tanto, el término “haloalquilo C₁₋₄” o “haloalquilo C₁₋₆” incluye monohaloalquilo C₁₋₄, monohaloalquilo C₁₋₆ y también polihaloalquilo C₁₋₄ y polihaloalquilo C₁₋₆. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno sustituidos por un halógeno, de modo que el haloalquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₆ puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetilo, fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

20 El término “hidroxihaloalquilo C₁₋₄” o “hidroxihaloalquilo C₁₋₆”, tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ como se define aquí en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un hidroxilo y uno o más de un átomo de hidrógeno está sustituido por un halógeno. El término “hidroxihaloalquilo C₁₋₄” o “hidroxihaloalquilo C₁₋₆” se refiere por tanto a un grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ en el que uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un halógeno.

30 El término hidroxialcoxi C₁₋₄ o hidroxialcoxi C₁₋₆, tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ o un grupo -O-alquilo C₁₋₆ en el que el alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆ es como se ha definido anteriormente y uno o más de un átomo de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ está sustituido por un grupo hidroxilo. El término hidroxialcoxi C₁₋₄ o hidroxialcoxi C₁₋₆ incluye por lo tanto monohidroxialcoxi C₁₋₄, monohidroxialcoxi C₁₋₆ y también polihidroxialcoxi C₁₋₄ y polihidroxialcoxi C₁₋₆. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno sustituidos con un grupo hidroxilo de modo que el hidroxialcoxi C₁₋₄ o hidroxialcoxi C₁₋₆ pueda tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Ejemplos de tales grupos incluyen hidroximetoxi, hidroxietoxi, hidroxipropoxi y similares.

35 El término “haloalcoxi C₁₋₄” o haloalcoxi C₁₋₆, tal como se utiliza en el presente documento como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ o un grupo -O-alquilo C₁₋₆ como se define aquí en el que más de un átomo de hidrógeno está sustituido por un halógeno. Por lo tanto, los términos “haloalcoxi C₁₋₄” o “haloalcoxi C₁₋₆” incluyen monohaloalcoxi C₁₋₄, monohaloalcoxi C₁₋₆ y también polihaloalcoxi C₁₋₄ y polihaloalcoxi C₁₋₆. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno sustituidos por un halógeno, de modo que el haloalcoxi C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₆ puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetiloxi, difluorometoxi o trifluorometoxi y similares.

45 El término “hidroxihaloalcoxi C₁₋₄”, tal como se utiliza en el presente documento como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ en el que el grupo alquilo C₁₋₄ es como se define aquí y en el que uno o más de un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxilo y uno o más de un átomo de hidrógeno está sustituido por un halógeno. Por lo tanto, el término “hidroxihaloalcoxi C₁₋₄” se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ en el que uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un halógeno.

50 El término “haloalcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄”, tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ en el que alquilo C₁₋₄ es como se define aquí y en el que en uno o ambos de los grupos alquilo C₁₋₄, uno o más de un átomo de hidrógeno está sustituido por un halógeno. Por lo tanto, el término “haloalcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄” se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ en el que uno o ambos de los grupos alquilo C₁₋₄ uno, dos o tres átomos de hidrógeno están sustituidos por un halógeno y en el que alquilo C₁₋₄ es como se define aquí. Preferiblemente, en uno de los grupos alquilo C₁₋₄, uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. Preferiblemente, haloalcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ significa alquilo C₁₋₄ sustituido con haloalcoxi C₁₋₄.

55 El término hidroxihaloalcoxialquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un

5 grupo alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ en el que alquilo C₁₋₄ es como se define aquí y en el que en uno o ambos de los grupos alquilo C₁₋₄ un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxilo y uno o más de un átomo de hidrógeno está sustituido por un halógeno. Por lo tanto, el término hidroxihaloalcoxilalquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ en el que en uno o ambos de los grupos alquilo C₁₋₄ se sustituyen uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno por un grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un halógeno y en el que alquilo C₁₋₄ es como se define aquí.

El término "hidroxialquenilo C₂₋₆" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo alquenilo C₂₋₆ en el que uno o más de un átomo de hidrógeno está reemplazado con un grupo hidroxilo y en el que alquenilo C₂₋₆ es como se define aquí.

10 El término "hidroxialquinilo C₂₋₆" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo alquinilo C₂₋₆ en el que uno o más de un átomo de hidrógeno está reemplazado con un grupo hidroxilo y en el que alquinilo C₂₋₆ es como se define aquí.

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

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

20 El término "heterociclilo" tal como se utiliza en el presente documento, a menos que el contexto indique lo contrario, incluye sistemas de anillo aromáticos y no aromáticos. Así, por ejemplo, el término "grupo heterociclilo" incluye dentro de su alcance sistemas de anillos heterocíclicos aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y totalmente saturados. En general, a menos que el contexto indique lo contrario, dichos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, de 3 a 12 miembros de anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros de anillo. La referencia a 4 a 7 miembros de anillo incluye 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo y la referencia a 4 a 6 miembros de anillo incluye 4, 5 o 6 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros de anillo, más usualmente 3 a 7, y preferiblemente 5, 6 o 7 miembros de anillo, más preferiblemente 5 o 6 miembros de anillo. Ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros de anillo, y más usualmente 9 o 10 miembros de anillo. Cuando aquí se hace referencia a grupos heterociclilo, el anillo heterociclilo puede, a menos que el contexto indique lo contrario, estar opcionalmente sustituido (es decir, no sustituido o sustituido) por uno o más sustituyentes como se discute aquí.

30 Los grupos heterociclilo pueden ser grupos heteroarilo que tienen de 5 a 12 miembros de anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros de anillo. El término "heteroarilo" se utiliza aquí para designar un grupo heterociclilo que tiene carácter aromático. El término "heteroarilo" abarca sistemas de anillos policíclicos (por ejemplo, bicíclicos) en los que uno o más anillos son no aromáticos, con la condición de que al menos un anillo sea aromático. En tales sistemas policíclicos, el grupo puede estar unido por el anillo aromático, o por un anillo no aromático.

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

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

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

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

- 50 a) un anillo de benceno fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;
- b) un anillo de piridina fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;

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

Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado con otro anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, imidazotiazol (por ejemplo, imidazo [2,1-b] tiazol) e imidazoimidazol (por ejemplo imidazo [1,2-a] imidazol).

Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a] pirimidina), triazolopirimidina (por ejemplo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina), benzodioxol, imidazopiridina y pirazolopiridina (por ejemplo, pirazolo [1,5-a] piridina).

Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos fusionados de seis miembros incluyen, pero no se limitan a grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, quinolina, ftalazina, naftiridina y pteridina.

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

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

Ejemplos de grupos heteroarilo que contienen nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furazanilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo (por ejemplo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazol, benzotiazolilo y benciotiazol, indolilo, 3H indolilo, isoindolilo, indolizinilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo adenina[6-aminopurina], guanina[2-amino-6-hidroxipurina]), indazolilo, quinolizinilo, benzoxazinilo, benzodiazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

Ejemplos de grupos heteroarilo policíclicos que contienen nitrógeno que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo e indolinilo.

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

Ejemplos de grupos heterocíclico no aromáticos son grupos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros de anillo. Tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y típicamente tienen de 1 a 5 miembros de anillo de heteroátomo (más habitualmente 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo de heteroátomo), usualmente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heterocíclico pueden contener, por ejemplo, unidades estructurales éter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahidrofurano y dioxano), unidades estructurales tioéter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahidrotiofeno y ditiano), unidades estructurales amina cíclicas (por ejemplo, como en pirrolidina), unidades estructurales amida cíclicas (por ejemplo, como en pirrolidona), tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, ureas cíclicas (por ejemplo, como en imidazolidin-2-ona), unidades estructurales éster cíclicas (por ejemplo, como en butirolactona), sulfonas cíclicas (por ejemplo, como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de los mismos (por ejemplo, tiomorfolina).

Ejemplos particulares incluyen morfolina, piperidina (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), piperidona, pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, azetidina, pirano (2H-pirano 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo, 4-tetrahidropiranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazona, piperazina, y N-alkil piperazinas tales como N-metil piperazina. En general, los grupos heterocíclicos no aromáticos preferidos incluyen grupos saturados tales como piperidina, pirrolidina, azetidina, morfolina, piperazina y N-alkil piperazinas.

En un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno, el anillo debe contener al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, unidades estructurales amina cíclicas (por ejemplo, como en pirrolidina), amidas cíclicas (tales como una pirrolidinona, piperidona o caprolactama), sulfonamidas cíclicas (tales como un isotiazolidina 1,1-dióxido, [1,2] tiazinano 1,1-dióxido o [1,2] tiazepano 1,1-dióxido) y combinaciones de los mismos. Ejemplos particulares de grupos heterocíclicos no aromáticos que contienen nitrógeno incluyen aziridina, morfolina, tiomorfolina, piperidina (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo 1 pirrolidinilo, 2 pirrolidinilo y 3 pirrolidinilo), pirrolidona, dihidrotiazol, imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 6H-1,2,5-tiadiazina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alkilpiperazinas tales como N-metilpiperazina.

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

Los grupos heterocíclico pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos sustituyentes. Por ejemplo, los grupos heterocíclico pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Cuando el grupo heterocíclico es monocíclico o bicíclico, típicamente está no sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes.

El término "carbocíclico" como se usa en la presente memoria descriptiva, a menos que el contexto indique otra cosa, incluye tanto sistemas de anillos aromáticos como no aromáticos. Por lo tanto, por ejemplo, el término "grupo carbocíclico" incluye dentro de su alcance sistemas de anillos carbocíclico aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y totalmente saturados. En general, a menos que el contexto indique otra cosa, tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, de 3 a 12 miembros de anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros de anillo. La referencia a 4 a 7 miembros del anillo incluye 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo y la referencia a 4 a 6 miembros del anillo incluye 4, 5 o 6 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros de anillo, más usualmente de 3 a 7, y preferiblemente 5, 6 o 7 miembros de anillo, más preferiblemente 5 o 6 miembros de anillo. Ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros de anillo, y más usualmente 9 o 10 miembros de anillo. Cuando se hace referencia aquí a grupos carbocíclico, el anillo de carbocíclico puede, a menos que el contexto indique otra cosa, estar opcionalmente sustituido (es decir, no sustituido o sustituido) por uno o más sustituyentes como se discute en la presente memoria.

El término carbocíclico comprende arilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈.

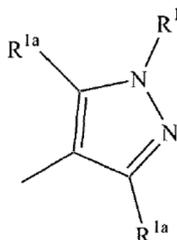
El término "arilo" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a grupos carbocíclico aromáticos que incluyen grupos fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo.

- Siempre que se utilice aquí anteriormente o de aquí en adelante, los sustituyentes se pueden seleccionar independientemente de una lista de numerosas definiciones, se pretende que todas las combinaciones posibles sean químicamente posibles. Siempre que se utilice aquí anteriormente o de aquí en adelante, un sustituyente particular está sustituido adicionalmente con dos o más grupos, tales como, por ejemplo, hidroxihaloC₁₋₄alquilo, hidroxihaloC₁₋₄alcoxi, se pretende que todas las combinaciones posibles sean químicamente posibles.
- 5
- Se divulga, Y representa -CR¹⁸ = N-OR¹⁹. En particular, donde R¹⁸ y R¹⁹ representan alquilo C₁₋₆. De acuerdo con la invención, Y representa -E-D en donde E representa un enlace. De acuerdo con la invención, Y representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde cada carbociclilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente cada uno sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R¹.
- 10
- En una realización, Y representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros en el anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que cada carbociclilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos cada uno por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R¹.
- 15
- En una realización, Y representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico aromático de 3 a 12, en particular de 5 a 12 miembros en el anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico aromático de 3 a 12, en particular de 5 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho carbociclilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.
- 20
- En una realización, Y representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico aromático de 3 a 12 (por ejemplo, 5 a 10) miembros en el anillo, en el que dicho carbociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.
- 25
- En una realización, Y representa fenilo o naftilo, en el que cada fenilo o naftilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.
- 30
- En una realización, Y representa un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.
- 35
- En una realización, Y representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho grupo heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.
- 40
- En una realización, Y representa un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.
- 45
- En una realización, Y representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.
- En una realización, Y representa pirazolilo (por ejemplo, pirazol-4-ilo), en el que dicho pirazolilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R¹.
- En una realización, Y representa un heterociclilo monocíclico de 6 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.
- En una realización, Y representa un heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.

En una realización, Y representa un heterociclilo bicíclico de 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.

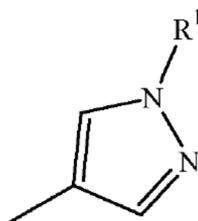
- 5 En una realización, Y representa un heterociclilo bicíclico aromático de 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.

En una realización Y representa



- 10 en la que R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, S(=O)₂-C₁₋₆ alquilo, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, -S(=O)(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxialquilo sustituido con R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con -Si(CH₃)₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(O alquilo C₁₋₆)₂; y cada R^{1a} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con amino o mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino o -NH(Cicloalquilo C₃₋₈), cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de flúor. En una realización R^{1a} se selecciona independientemente de hidrógeno y
- 20 alquilo C₁₋₄. En una realización R^{1a} es hidrógeno.

En una realización, Y representa



- 25 en la que R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂.
- 30

Se divulga, E representa un enlace, alqueno diilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido con R²², -CO-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-CO-, -NR²²-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-NR²²-, -O-(CR²²R²³)_s-, (CR²²R²³)_s-CO-NR²²-(CR²²R²³)_s-o-(CR²²R²³)_s-NR²²-CO-(CR²²R²³)_s-.

- 35 Se divulga, E representa un enlace, alqueno diilo C₂₋₄, -CO-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-CO-, -NR²²-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-NR²²-, -(CR²²R²³)_s-CO-NR²²-(CR²²R²³)_s- o -(CR²²R²³)_s-NR²²-CO-(CR²²R²³)_s-.

Se divulga, E representa alquenodiilo C_{2-4} , $-\text{CO}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{CO}-$, $-\text{NR}^{22}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{NR}^{22}-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{CO}-\text{NR}^{22}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$ o $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{NR}^{22}-\text{CO}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$. De acuerdo con la invención, E representa un enlace.

En una realización, W es $-\text{N}(\text{R}^3)-$.

5 En una realización, W es $-\text{C}(\text{R}^{3a}\text{R}^{3b})-$.

Se divulga, Y representa $-\text{E}-\text{D}$, en donde E es diferente a un enlace.

Se divulga, Y representa $-\text{E}-\text{D}$, en donde E es diferente a un enlace y D representa uno cualquiera de los siguientes:

10 - un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho carbociclilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^1 ;

15 - un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros en el anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho carbociclilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^1 ;

- fenilo o naftilo, en donde cada fenilo o naftilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^1 ;

20 - un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^1 ;

- un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^1 ;

25 - un heterociclilo monocíclico de 5 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^1 ;

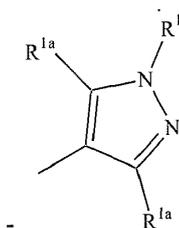
- un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho grupo heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^1 ;

30 - un heterociclilo monocíclico de 6 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^1 ;

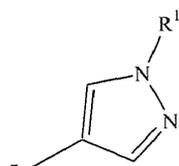
35 - un heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^1 ;

- un heterociclilo bicíclico de 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^1 ;

40 - un heterociclilo bicíclico aromático de 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^1 ;



5 en donde R¹ representa hidrógeno alquilo C₁₋₆, alqueno C_{2,4}, hidroxialquilo C-1-6, haloalquilo C-1-6, hidroxihaloalquilo C-1-6, cianoalquilo C_{1,4}, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar
 10 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂; y cada R^{1a} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con amino o mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino o -NH(Cicloalquilo C₃₋₈), cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de flúor;



15 en donde R¹ representa hidrógeno alquilo C₁₋₆, alqueno C_{2,4}, hidroxialquilo C-1-6, haloalquilo C-1-6, hidroxihaloalquilo C-1-6, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂.

25 En una realización, D es diferente a pirazolilo, en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos. Dichos sustituyentes opcionales pueden representar halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C-1-6, -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, -C(=O)-NR⁴R⁵, -C(=O)-alquilo C₁₋₆-NR⁴R⁵, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶.

30 Se divulga, E es diferente a un enlace y D es diferente a pirazolilo, en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos.

35 En una realización, E es un enlace y D es 4-pirazolilo opcionalmente sustituido. En una realización, E es un enlace y D es 4-pirazolilo sustituido en la posición 1 con alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo.

En una realización, E es un enlace y D es 1-pirazolilo o 2-pirazolilo, ambos pueden estar opcionalmente sustituidos.

Se divulga, E es diferente a un enlace y D es 1-pirazolilo o 2-pirazolilo, ambos pueden estar opcionalmente sustituidos.

Se divulga, E es diferente a un enlace y D es pirazolilo opcionalmente sustituido.

40 En una realización, E es un enlace y D es pirazolilo opcionalmente sustituido.

En una realización, E es un enlace y D es diferente a pirazolilo, en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos.

- 5 Se divulga, E es diferente a un enlace y D es diferente a pirazolilo, en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos.

En una realización, E es un enlace y D es un carbociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo fenilo.

- 10 En una realización, E es un enlace y D es un heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo piridilo.

En una realización, E es un enlace y D es un heterociclo parcialmente saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo.

- 15 En una realización, E es un enlace y D es un heterociclo saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo morfolinilo o piperidinilo. Los sustituyentes opcionales son $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} .

En una realización, E es un enlace y D es un heterociclo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo piridilo.

En una realización, E es un enlace y D es un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido.

- 20 En una realización, E es un enlace y D es un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo pirrolilo o pirazolilo. Los sustituyentes opcionales son alquilo C_{1-6} .

En una realización R^1 representa hidrógeno alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, hidroxialquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(OH)_2$ o alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(O$ alquilo $C_{1-6})_2$.

- 30 En una realización R^1 representa hidrógeno alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, hidroxialquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , o alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$.

En una realización, R^1 representa hidrógeno alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} o R^6 .

En una realización, R^1 representa hidrógeno alquilo C_{1-6} , $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} o R^6 .

- 40 En una realización R^6 representa heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S. En una realización R^6 representa heterociclilo monocíclico no aromático de 4 a 7 miembros (por ejemplo, 6 miembros) opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S. En una realización R^6 representa tetrahidropirano.

- 45 En una realización, R^1 representa hidrógeno alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo), hidroxialquilo C_{1-6} (por ejemplo $-CH_2CH_2OH$), alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} (por ejemplo $-CH_2CH_2-SO_2-CH_3$) o heterociclilo monocíclico no aromático de 4 a 7 miembros (por ejemplo, 6 miembros) opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S (por ejemplo tetrahidropirano).

En una realización, R^1 representa $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} (por ejemplo $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$).

En una realización R¹ representa hidrógeno.

En una realización R¹ representa alquilo C₁₋₆. En una realización R¹ representa metilo.

5 En una realización, cada R² se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, R¹³, alcoxi C₁₋₄ sustituido con R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con NR⁷R⁸, alcoxi C₁₋₄ sustituido con NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ y -C(=O)-NR⁷R⁸; o cuando dos grupos R² están unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden tomarse en conjunto para formar un radical de fórmula -O-(C(R¹⁷)₂)_p-O- en la que R¹⁷ representa hidrógeno o flúor y p representa 1 o 2.

10 En una realización, cada R² se selecciona independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ R¹³, alcoxi C₁₋₄ sustituido con R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con NR⁷R⁸, alcoxi C₁₋₄ sustituido con NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ o -C(=O)-NR⁷R⁸;

En una realización uno o más R² representan alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-, o halo, por ejemplo fluoro o cloro, en particular fluoro.

En una realización, uno o más R² representan alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-.

15 En una realización n es igual a 0. En una realización n es igual a 1. En una realización n es igual a 2. En una realización n es igual a 3. En una realización n es igual a 4.

En una realización, n es igual a 2, 3 o 4.

En una realización n es igual a 2 y un R² está presente en la posición 3 y el otro está presente en la posición 5.

20 En una realización n es igual a 2 y un R² está presente en la posición 3 y el otro está presente en la posición 5 y cada R² representa alcoxi C₁₋₄, por ejemplo cada R² representa CH₃O-.

En una realización n es igual a 3 y un R² está presente en la posición 2, un R² está presente en la posición 3 y un R² está presente en la posición 5.

25 En una realización n es igual a 3 y un R² está presente en la posición 3 y representa alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-; un R² está presente en la posición 5 y representa alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-; un R² está presente en la posición 2 y representea halógeno, por ejemplo fluoro o cloro, en particular fluoro.

En una realización n es igual a 4 y un R² está presente en la posición 2, un R² está presente en la posición 3, un R² está presente en la posición 5 y un R² está presente en la posición 6.

30 En una realización n es igual a 4 y un R² está presente en la posición 3 y representa alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-; un R² está presente en la posición 5 y representa alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-; un R² está presente en la posición 2 y representea halógeno, por ejemplo fluoro, y un R² está presente en la posición 6 y representea halógeno, por ejemplo fluoro.

35 En una realización, R³ representa alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, hidroxialquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido) con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, C₁₋₆alcoxi C₁₋₆alquilo en el que cada C₁₋₆alquilo puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR²-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹ y opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, -alquilo C₁₋₆-C(R¹²)=NO-R¹², -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquino C₂₋₆ sustituido con R⁹, hidroxialcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, R¹³, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆-C(=O)- o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OC alquilo C₁₋₆)₂.

45 En una realización R³ representa alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆

5 sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , alquilo $C_{1-6}-C(R^{12})=NO-R^{12}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^9$, alquino C_{2-6} sustituido con R^9 , hidroxialcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , R^{13} o alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} alquilo $C_{1-6}-C(=O)-$.

10 En una realización R^3 representa alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , hidroxialquino C_{2-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , cianoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos átomos de halo y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} alquilo $C_{1-6}-C(=O)-$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 y sustituido con $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , -alquilo $C_{1-6}-C(R^{12})=N-O-R^{12}$, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^9$, alqueno C_{2-6} sustituido con R^9 , alquino C_{2-6} sustituido con R^9 , alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , R^{13} , o alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(O)$ alquilo C_{1-6} .

20 En una realización, R^3 representa alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos halógenos y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , -alquilo $C_{1-6}-C(R^{12})=N-O-R^{12}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^9$, alquino C_{2-6} sustituido con R^9 , hidroxialcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} o R^{13} .

En una realización R^3 representa hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquino C_{2-6} sustituido con R^9 , o alquino C_{2-6} .

30 En una realización R^3 representa alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , alquino C_{2-6} sustituido con R^9 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, o alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$.

35 En una realización R^3 representa hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alquino C_{2-6} sustituido con R^9 , o alquino C_{2-6} .

En una realización R^3 representa hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquino C_{2-6} sustituido con R^9 , o alquino C_{2-6} .

40 En una realización R^3 representa hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , o alquino C_{2-6} .

En una realización R^3 representa hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquino C_{2-6} sustituido con R^9 , o alquino C_{2-6} .

En una realización R^3 representa alquino C_{2-6} . R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-H$.

45 En una realización R^3 representa alquino C_{2-6} (por ejemplo $-CH_2-C\equiv C-$) sustituido con R^9 . R^9 puede representar un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo piridinilo o pirimidinilo. El heterociclo puede estar sustituido, por ejemplo sustituido con un sustituyente alcoxi C_{1-4} , por ejemplo $-OCH_3$. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$ (2-piridinilo), o $-CH_2-C\equiv C-$ (2-pirimidinilo). O R^9 puede representar un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo imidazolilo. El heterociclo puede estar sustituido, por ejemplo sustituido con alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$ (imidazol-2-ilo sustituido con metilo en la posición 1).

En una realización cuando R³ representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo alquilo C₁₋₄) sustituido con R⁹. R⁹ representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido o saturado, por ejemplo isoxazolidinilo, pirimidinilo, imidazolilo o pirrolidinilo opcionalmente sustituidos.

5 En una realización cuando R³ representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo alquilo C₁₋₄) sustituido con R⁹, en donde R⁹ representa un heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo pirimidinilo o piridinilo.

10 En una realización cuando R³ representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo o n-propilo) sustituido con R⁹, en donde R⁹ representa isoxazolidinilo no sustituido, pirimidinilo no sustituido, imidazolilo no sustituido (por ejemplo imidazol-2-ilo), imidazolilo (por ejemplo imidazol-2-ilo) sustituido con -S(O)₂-N(CH₃)₂, pirrolidinilo sustituido con oxo o pirrolidinilo sustituido por 3-metoxi-pirimidin-2-ilo.

En una realización R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, halo y/o-NR¹⁰R¹¹. En una realización R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, halo o-NR¹⁰R¹¹, en donde el grupo alquilo C₁₋₆ es un grupo alquilo de cadena lineal por ejemplo 2-etilo, n-propilo, n-butilo. En una realización adicional R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo o-NR¹⁰R¹¹.

15 En una realización R³ representa hidroxialquilo C₁₋₆. R³ puede representar -CH₂CH₂OH o-CH₂CH₂CH₂OH.

En una realización R³ representa hidroxihaloalquilo C-1-6, por ejemplo R³ puede representar -CH₂CHOHCF₃.

En una realización R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹.

20 En una realización R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR¹⁰R¹¹. En una realización R³ representa -NR¹⁰R¹¹ sustituido con alquilo C₁₋₄, en donde el grupo alquilo C₁₋₄ es un grupo alquilo de cadena lineal por ejemplo 2-etilo, n-propilo. En una realización R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, en donde el grupo alquilo C₁₋₄ es un grupo etileno (-CH₂CH₂).

En una realización cuando R³ representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo 2-etilo, n-propilo) sustituido con -NR¹⁰R¹¹, en donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo hidrógeno, iso-propilo o -CH₂CF₃).

25 En una realización cuando R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ y R¹¹ tiene los siguientes significados:

a) cada uno de R¹⁰ y R¹¹ representan hidrógeno. R³ puede representar CH₂CH₂CH₂NH₂;

b) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH(CH₃)₂. R³ puede representar -CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂; o

30 c) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa haloalquilo C-1-6, por ejemplo -CH₂CF₃. R³ puede representar -CH₂CH₂CH₂NHCH₂CF₃;

En una realización R³ representa -CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂.

35 R^{3a} puede representar -NR¹⁰R¹¹, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C-1-6, hidroxihaloalquilo C-1-6, haloalquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, -alquilo C₁₋₆-C(R¹²)=N-O-R¹², alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, hidroxialcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, R¹³ o alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆-C(=O)-.

En una realización R^{3a} es -NR¹⁰R¹¹, hidroxilo, hidroxialquilo C-1-6, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, o alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹.

45 En una realización R^{3a} representa hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆.

En una realización R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹. En una realización R^{3a} representa -C(=O)-NR¹⁰R¹¹ sustituido con alquilo C₁₋₄, en donde el grupo alquilo C₁₋₄ es un grupo alquilo de cadena lineal por ejemplo metilo. En una realización, R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, en donde R¹⁰ y R¹¹ representan hidrógeno.

5 En una realización, R^{3a} representa cianoalquilo C₁₋₆, por ejemplo R^{3a} representa -CH₂-CN.

En una realización, R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, por ejemplo R^{3a} representa -CH₂-COOCH₃ o -CH₂-COOCH₂CH₃.

En una realización, R^{3a} representa hidroxialquilo C-1-6, por ejemplo -CH₂-CH₂-OH.

En una realización R^{3a} representa hidoxilo.

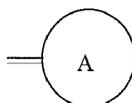
10 En una realización R^{3b} representa hidrógeno.

En una realización R^{3b} representa hidoxilo.

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

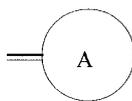
En una realización R^{3a} representa hidoxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C-1-6, o alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ y R^{3b} representa hidrógeno.

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



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

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



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

En una realización R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar =O.

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

En una realización R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar =CH-alquilo C₀₋₄ sustituido con R^{3c}.

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

En una realización R^{3c} representa ciano.

35 En una realización R^{3c} representa hidoxilo, alcoxi C₁₋₆, R⁹, -NR¹⁰R¹¹, ciano, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o -CH(OH)- alquilo C₁₋₆.

En una realización R^{3c} representa hidoxilo, -NR¹⁰R¹¹, ciano, o -C(=O)-alquilo C₁₋₆.

ES 2 661 003 T3

En una realización R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar =CH-alkilo C₀₋₄ en la configuración Z.

En una realización R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar =CH-ciano. En una realización, R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar =CH-ciano en la configuración Z.

5 En una realización R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar =CH-ciano. En una realización, R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar =CH-ciano en la configuración E.

En una realización, R⁹ se selecciona de:

un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido,

un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido,

un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido,

10 un heterociclilo monocíclico saturado o aromático de 3, 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos de oxígeno,

un heterociclilo de 4 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de oxígeno,

un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno,

15 un heterociclilo monocíclico de 6 miembros parcialmente saturado que contiene un heteroátomo de nitrógeno que puede estar opcionalmente sustituido,

un heterociclilo monocíclico saturado de 4 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno,

un heterociclilo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno,

20 un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno,

un heterociclilo bicíclico que contiene un anillo de benceno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo,

25 un heterociclo saturado monocíclico de 4, 5 o 6 miembros sustituido con dos sustituyentes que están unidos al mismo átomo y que se toman juntos para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S,

un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de azufre,

un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene un azufre y un heteroátomo de nitrógeno,

30 un heterociclilo monocíclico de 6 miembros saturado que contiene dos heteroátomos de nitrógeno,

un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros que contiene cuatro heteroátomos de nitrógeno,

un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros que contiene un oxígeno y dos heteroátomos de nitrógeno,

un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno,

35 un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene tres heteroátomos de nitrógeno,

un heterociclilo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene un nitrógeno y un heteroátomo de oxígeno,

un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un nitrógeno y un heteroátomo de azufre,

un heterociclilo monocíclico de 7 miembros saturado que contiene dos heteroátomos de nitrógeno,

un heterociclilo monocíclico de 7 miembros saturado que contiene un nitrógeno y un heteroátomo de oxígeno, y fenilo o naftilo, en particular fenilo.

5 En una realización, R^9 representa un heterociclo aromático o saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo, piroldinilo, isoxazolidinilo. Los sustituyentes opcionales pueden representar =O, a 5 o Heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R^{16} ; o $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$.

10 En una realización, R^9 representa un heterociclo aromático o saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo, piroldinilo, isoxazolidinilo. Los sustituyentes opcionales pueden representar =O, a 5 o Heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R^{16} ; $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} , o alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-4} .

15 En una realización, R^9 representa cicloalquilo C_{3-6} , tal como por ejemplo ciclopropilo, un heterociclilo saturado de 3 miembros, tal como por ejemplo oxiranilo, un heterociclo saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo piroldinonilo, un heterociclo saturado o aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, o morfolinilo, un heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo 1H-isoindol-1,3-diona. Los sustituyentes opcionales pueden representar =O, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, hidroxialquilo C_{1-4} , o alquilo $C_{1-4}-C(=O)-$.

20 En una realización, R^9 representa un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo, o un heterociclo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo piridilo, pirimidinilo o pirazinilo. Los sustituyentes opcionales pueden representar alcoxi C_{1-4} o $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$.

En una realización, R^9 representa un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo. Los sustituyentes opcionales pueden representar $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$

25 En una realización, R^9 representa un heterociclo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo piridinilo o pirimidinilo. Los sustituyentes opcionales pueden representar alcoxi C_{1-4} .

En una realización R^{10} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

En una realización R^{10} es hidrógeno.

30 En una realización R^{11} representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, hidroxialquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -hidroxialquilo C_{1-6} , $-C(=O)-R^6$, cianoalquilo C_{1-6} , R^6 , $-C(=O)-R^6$, alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , carboxilo, o alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} .

En una realización R^{10} y R^{11} representan hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

35 En una realización, R^6 representa un heterociclilo saturado monocíclico de 6 miembros que está opcionalmente sustituido. Por ejemplo piperazinilo o morfolinilo o tetrahidropiranilo, opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C_{1-6} , o alquilo $C_{1-6}-O-C(=O)-$.

En una realización, R^6 representa un heterociclilo aromático monocíclico de 6 miembros que está opcionalmente sustituido. Por ejemplo piridinilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-6} , o alquilo $C_{1-6}-O-C(=O)-$.

40 En una realización R^6 representa un heterociclilo monocíclico saturado opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, tal como por ejemplo tetrahidropiran.

En una realización, R^{12} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} .

En una realización, R^{13} representa un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N o O.

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

Se divulga, R^{22} y R^{23} cada uno representa de forma independiente hidrógeno.

En una realización, W es $-N(R^3)-$ y Y es D (E es un enlace).

5 Se divulga, W es $-N(R^3)-$ y Y es $-E-D$ en donde E es diferente a un enlace.

Se divulga, W es $-N(R^3)-$, y Y es $-CR^{18}=N-OR^{19}$.

10 En una realización, W es $-N(R^3)-$, Y es $-E-D$, en donde E es un enlace y D es un heterociclilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^1 , en particular D es pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , más en particular D es pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} y n es 2, incluso más en particular D es pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; n es 2, R^2 es alquilo C_{1-6} , incluso además en particular D es pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; n es 2, R^2 es alquilo C_{1-6} y dicho R^2 está colocado en la posición 3 y 5.

15 En una realización, W es $-N(R^3)-$, Y es $-E-D$, en donde E es un enlace y D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos, más en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos y n es 2, incluso más en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos; n es 2, R^2 es alquilo C_{1-6} , incluso además en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos; n es 2, R^2 es alquilo C_{1-6} y dicho R^2 está colocado en la posición 3 y 5.

En una realización, W es $-C(R^{3a}R^{3b})-$ y Y es D (E es un enlace).

Se divulga, W es $-C(R^{3a}R^{3b})-$ y Y es $-E-D$ en donde E es diferente a un enlace.

Se divulga, W es $-C(R^{3a}R^{3b})-$, y Y es $-CR^{18}=N-OR^{19}$.

30 En una realización, W es $-C(R^{3a}R^{3b})-$, Y es $-E-D$, en donde E es un enlace y D es un heterociclilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^1 , en particular D es pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , más en particular D es pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} y n es 2, incluso más en particular D es pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; n es 2, R^2 es alquilo C_{1-6} , incluso además en particular D es pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; n es 2, R^2 es alquilo C_{1-6} y dicho R^2 está colocado en la posición 3 y 5.

40 En una realización, W es $-C(R^{3a}R^{3b})-$, Y es $-E-D$, en donde E es un enlace y D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos, más en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos y n es 2, incluso más en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos; n es 2, R^2 es alquilo C_{1-6} , incluso además en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos; n es 2, R^2 es alquilo C_{1-6} y dicho R^2 está colocado en la posición 3 y 5.

50 En una realización, n representa un entero igual a 2, 3 o 4; R^2 representa alcoxi C_{1-4} o halógeno, porejemplo CH_3O- o fluoro; R^3 representa hidroxialquilo $C-1-6$, hidroxialquilo $C-1-6$, alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{2-6} sustituido con R^9 o alquilo C_{2-6} ; Y es $-E-D$ en donde E representa un enlace,

D representa pirazolilo, en particular pirazol-4-ilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ o R⁶; W es -N(R³)- o -C(R^{3a}R^{3b})- en donde R^{3a} es hidroxilo, R^{3b} es hidrógeno.

5 En una realización, n representa un entero igual a 2, 3 o 4; R² representa alcoxi C₁₋₄ o halógeno, porejemplo CH₃O- o fluoro o cloro; R³ representa hidroxialquilo C-1-6, hidroxihaloalquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquinilo C₂₋₆ sustituido con R⁹ o alquinilo C₂₋₆; R^{3a} representa hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆; R^{3b} representa hidrógeno; o R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar =O o para formar =CH-alquilo C₀₋₄ sustituido con R^{3c}; Y es -E-D en donde E representa un enlace, D representa un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido o fenilo, en particular un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo de 6 miembros saturado, parcialmente saturado o aromático opcionalmente sustituido o fenilo, en particular pirazol-4-ilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ o R⁶, o fenilo, o piridilo o morfolinilo o 1,2,3,6-tetrahidropiridilo o pirrolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.

15 En una realización, n representa un entero igual a 2, 3 o 4; R² representa alcoxi C₁₋₄ o halógeno, porejemplo CH₃O- o fluoro o cloro; R³ representa hidroxialquilo C-1-6, hidroxihaloalquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquinilo C₂₋₆ sustituido con R⁹ o alquinilo C₂₋₆; R^{3a} representa hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆; R^{3b} representa hidrógeno; o R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar =O o para formar =CH-alquilo C₀₋₄ sustituido con R^{3c}; R^{3c} representa ciano; Y es -E-D en donde E representa un enlace, D representa un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido o fenilo, en particular un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo de 6 miembros saturado, parcialmente saturado o aromático opcionalmente sustituido o fenilo, en particular pirazol-4-ilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ o R⁶, o fenilo, o piridilo o morfolinilo o 1,2,3,6-tetrahidropiridilo o pirrolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; W es -N(R³)- o -C(R^{3a}R^{3b})-; R⁹ representa un heterociclo aromático o saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo, pirlidinilo, isoxazolidinilo, estando dichos heterociclos opcionalmente sustituidos con =O, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₄, o a 5 o Heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en donde dicho heterociclilo, por ejemplo pirimidinilo, está opcionalmente sustituido con R¹⁶; o R⁹ representa un heterociclo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo piridinilo o pirimidinilo, estando dichos heterociclos opcionalmente sustituidos con alcoxi C₁₋₄; R¹⁶ representa alcoxi C₁₋₄; R¹⁰ y R¹¹ cada uno representa de forma independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R¹⁴ y R¹⁵ cada uno representa de forma independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

35 En una realización se proporcionan compuestos de fórmula (I) que incluyen cualquier forma tautómera o estereoquímicamente isomérica de los mismos, en donde

W es -N(R³)- o -C(R^{3a}R^{3b})-;

cada R² se selecciona independientemente de halógeno, por ejemplo flúor o cloro, o alcoxi C₁₋₄, por ejemplo -OCH₃;

Y representa -E-D;

40 E representa un enlace;

D representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, por ejemplo pirazolilo, fenilo, piridilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, pirrolilo, piperidinilo, en el que dicho carbociclilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;

R¹ representa hidrógeno alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₃, hidroxialquilo C-1-6, por ejemplo -CH₂CH₂OH, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CH₂-S(=O)₂-CH₃, R⁶; por ejemplo tetrahidropiran-2-ilo, o -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆;

50 R^{3a} representa hidroxilo; o R^{3a} representa hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆;

R^{3b} representa hidrógeno; o

R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar =O o para formar =CH-alquilo C₀₋₄ sustituido con ciano,

R³ representa

- hidroxialquilo C-1-6, por ejemplo -CH₂CH₂OH, -CH₂ CH₂CH₂OH,
- hidroxihaloalquilo C-1-6, por ejemplo -CH₂CHOH-CF₃,
- alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, por ejemplo

5 metilo sustituido con pirimidin-2-ilo,

metilo sustituido con imidazol-2-ilo opcionalmente sustituido con -S(=O)₂-N(CH₃)₂ por ejemplo en la posición 3,

propilo sustituido con pirrolidin-1-ilo sustituido en la posición 2 por =O o -CH₂-NH-SO₂-CF₃,

propilo sustituido con isoxazolin-2-ilo,

pirrolidin-4-ilo sustituido en la posición 1 por pirimidin-2-ilo sustituido en la posición 4 por -OCH₃,

10 metilo sustituido con pirrolidin-5-ilo sustituido en la posición 2 por =O,

- alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, por ejemplo -CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂NHCH₂CF₃, -CH₂CH₂NHCH₃,

- alquinilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, por ejemplo

-CH₂-C(triple enlace)C- sustituido con piridin-2-ilo sustituido en la posición 3 con -OCH₃

-CH₂-C(triple enlace)C- sustituido con imidazol-2-ilo sustituido en la posición 1 con -CH₃

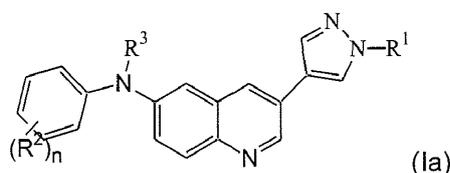
15 -CH₂-C(triple enlace)C- sustituido con pirimidin-2-ilo sustituido en la posición 4 con -OCH₃, o

- alquinilo C₂₋₆; por ejemplo -CH₂-C≡C-H; y

- n representa independientemente un entero igual a 2, 3 o 4;

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

20 En una realización el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo:



en donde n, R¹, R² y R³ son como se definen aquí;

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

25 Un compuesto de fórmula (Ia) incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo en donde:

R¹ representa hidrógeno alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo -C(=O)-O-C(CH₃)₃), hidroxialquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ o heterociclilo monocíclico no aromático de 4 a 7 miembros (por ejemplo, 6 miembros) opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S (por ejemplo tetrahidropirranilo);

30 R² representa alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-, o halo, por ejemplo fluoro o cloro;

n = 2; o n = 2, 3 o 4;y

R³ representa hidroxialquilo C-1-6, hidroxihaloalquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquinilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, o alquinilo C₂₋₆;

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

5 Un compuesto de fórmula (Ia) incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo en donde

R¹ representa hidrógeno alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), hidroxialquilo C₁₋₆ (por ejemplo -CH₂CH₂OH), alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo -CH₂CH₂-SO₂-CH₃) o heterociclilo monocíclico no aromático de 4 a 7 miembros (por ejemplo, 6 miembros) opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S (por ejemplo tetrahidropiran);

10 R² representa alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-, o halo, por ejemplo fluoro o cloro;

n = 2; o n = 2, 3 o 4; y

R³ representa

(i) hidroxialquilo C-1-6, R³ puede representar -CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂CH₂OH;

(ii) hidroxihaloalquilo C-1-6, por ejemplo-CH₂CHOHCF₃;

15 (iii) alquilo C₁₋₆ (por ejemplo 2-etilo, n-propilo) sustituido con -NR¹⁰R¹¹, en donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo hidrógeno, Isopropilo o -CH₂CF₃);

(iv) alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo o n-propilo) sustituido con R⁹, en donde R⁹ representa heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido saturado o aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo isoxazolidinilo no sustituido, pirimidinilo no sustituido, imidazolilo no sustituido, imidazolilo sustituido con -S(O)₂-N(CH₃)₂, pirrolidinilo sustituido con oxo, pirrolidinilo sustituido por 3-metoxi-pirimidin-2-ilo), o pirrolidinilo sustituido con -CH₂-NH-SO₂-CF₃;

20 (v) alquinilo C₂₋₆ (por ejemplo -CH₂-C≡C-H); o

(vi) alquinilo C₂₋₆ (por ejemplo -CH₂-C≡C-) sustituido con R⁹, en donde R⁹ puede representar un heterociclo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo piridinilo o pirimidinilo o imidazolilo (por ejemplo-CH₂-C≡C- (2-piridinilo), o -CH₂-C≡C- (2-pirimidinilo)) sustituido, por ejemplo sustituido con un sustituyente alcoxi C₁₋₄, por ejemplo -OCH₃, o -CH₂-C≡C- (2-imidazolilo) que puede estar sustituido por ejemplo con metilo,

25 (vii) alquilo C₁₋₆ (por ejemplo 2-etilo, n-propilo) sustituido con -NR¹⁰R¹¹, en donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo hidrógeno, Isopropilo o -CH₂CF₃);

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

Un compuesto de fórmula (Ia) incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo en donde

30 R¹ representa hidrógeno alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), hidroxialquilo C₁₋₆ (por ejemplo -CH₂CH₂OH), alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo -CH₂CH₂-SO₂-CH₃) o heterociclilo monocíclico no aromático de 4 a 7 miembros (por ejemplo, 6 miembros) opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S (por ejemplo tetrahidropirano);

R² representa alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-, o halo, por ejemplo fluoro o cloro;

35 n = 2; o n = 2, 3 o 4; y

R³ representa

(i) hidroxialquilo C-1-6, R³ puede representar -CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂CH₂OH;

(ii) hidroxihaloalquilo C-1-6, por ejemplo-CH₂CHOHCF₃;

40 (iii) alquilo C₁₋₆ (por ejemplo 2-etilo, n-propilo) sustituido con -NR¹⁰R¹¹, en donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo hidrógeno, Isopropilo o -CH₂CF₃);

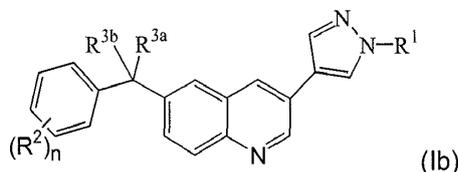
(iv) alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo o n-propilo) sustituido con R⁹, en donde R⁹ representa heterociclilo monocíclico saturado o aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo isoxazolidinilo no sustituido, pirimidinilo no sustituido, imidazolilo no sustituido, imidazolilo sustituido con -S(O)₂-N(CH₃)₂, pirrolidinilo sustituido con oxo, pirrolidinilo sustituido por 3-metoxi-pirimidin-2-ilo), o pirrolidinilo sustituido con -CH₂-NH-SO₂-CF₃;

5 (v) alquínilo C₂₋₆ (por ejemplo -CH₂-C≡C-H); o

(vi) alquínilo C₂₋₆ (por ejemplo -CH₂-C≡C-) sustituido con R⁹, en donde R⁹ puede representar un heterociclo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo piridinilo o pirimidinilo o imidazolilo (por ejemplo -CH₂-C≡C- (2-piridinilo), o -CH₂-C≡C- (2-pirimidinilo)) sustituido, por ejemplo sustituido con un sustituyente alcoxi C₁₋₄, por ejemplo -OCH₃, o -CH₂-C≡C- (2-imidazolilo) que puede estar sustituido por ejemplo con metilo,

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

En una realización el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib) incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo:



15 en donde n, R¹, R², R^{3a} y R^{3b} son como se definen aquí;

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

Un compuesto de fórmula (Ib) incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo en donde:

R¹ representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo);

20 R² representa alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-, o halo, por ejemplo fluoro o cloro;

n = 2, 3 o 4; y

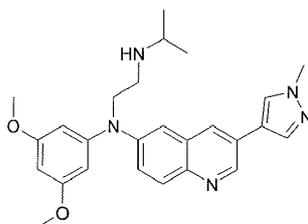
R^{3a} representa hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆; R^{3b} representa hidrógeno;

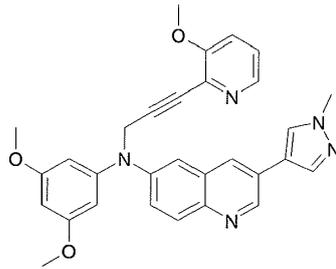
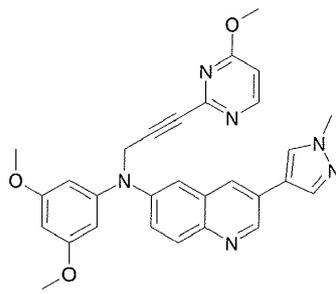
o R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar =O o para formar =CH-alquilo C₀₋₄ sustituido con R^{3c};

25 R^{3c} representa ciano;

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

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es uno cualquiera de los siguientes compuestos

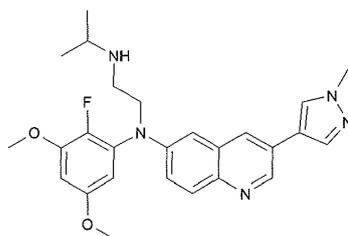
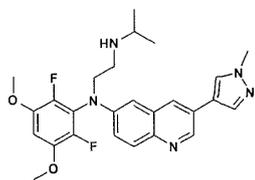
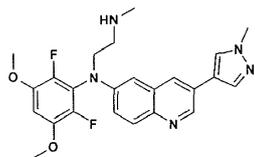
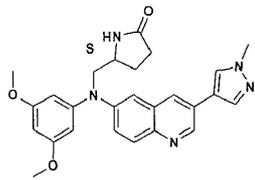
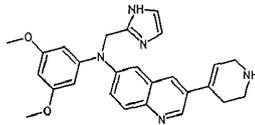


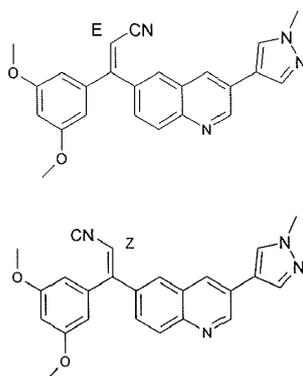


un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es uno cualquiera de los siguientes compuestos

5





un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

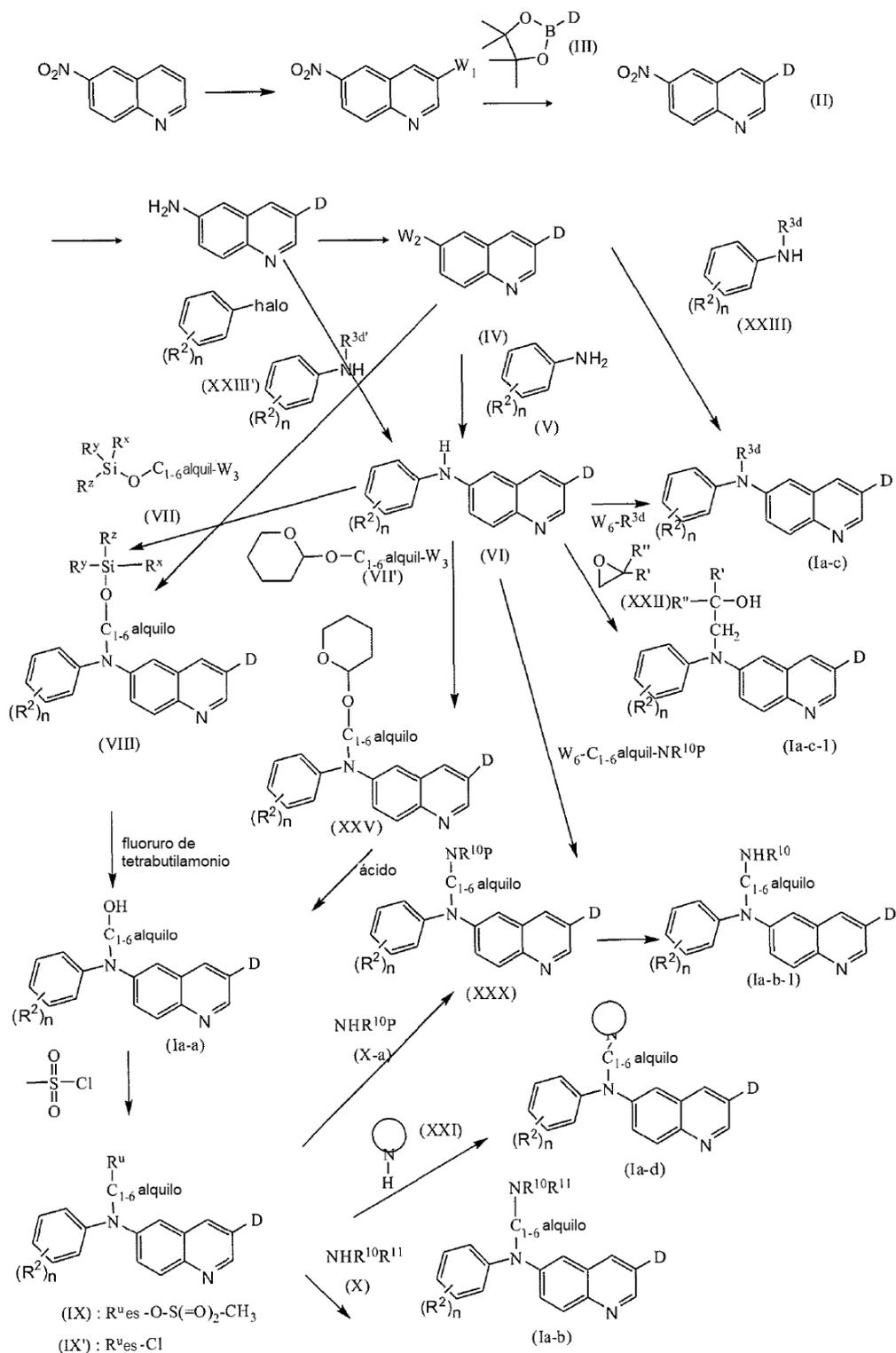
- 5 Para evitar dudas, debe entenderse que cada preferencia, realización y ejemplo generales y específicos para un sustituyente se puede combinar con cada preferencia, realización y ejemplo generales y específicos para uno o más, preferiblemente, todos los demás sustituyentes como se definen aquí y que todas estas realizaciones son abarcadas por esta solicitud.

Métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I)

- 10 En esta sección, como en todas las demás secciones de esta solicitud, a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la fórmula (I) también incluyen todos los otros subgrupos y ejemplos de los mismos como se definen aquí.

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

Esquema 1



En el esquema 1, una 6-nitro quinolina es halogenada, preferiblemente bromada, sobre carbono C-3. El intermedio resultante en donde W_1 representa independientemente un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, se hace entonces reaccionar con un intermedio de fórmula (III) para preparar un intermedio de fórmula (II) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo

tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio (II) o $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$ o PdCl_2 (dppf), una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de sodio o carbonato de cesio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo trifenilfosfina o xantphos, y un solvente o mezcla de solventes adecuados, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter y agua o dioxano y agua. También se puede preparar un intermedio de fórmula (II) haciendo reaccionar la nitroquinolina halogenada con D en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, Pd_2dba_3 , un ligando adecuado, como por ejemplo xantphos, una base adecuada, como por ejemplo carbonato de cesio y un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano. Luego se reduce un compuesto intermedio de fórmula (II) en un derivado de 6-aminoquinolina por métodos conocidos en la técnica (hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, níquel Raney o Pd sobre carbono, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol o tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos). Este tipo de reacción también puede realizarse en presencia de cloruro de amonio, hierro y un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, una mezcla de tetrahidrofurano, agua y metanol. Tal derivado puede luego convertirse en un intermedio de fórmula (IV) en la que W_2 representa un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo bromo o yodo, por métodos de diazotación conocidos en la técnica. El derivado de 6-aminoquinolina también puede reaccionar con un derivado de halofenilo, tal como un derivado de bromo o yodo fenilo, en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), una base adecuada, tal como Cs_2CO_3 , un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo o xantphos en un solvente o mezcla de solventes adecuados, tal como por ejemplo 2-metil-2-propanol para dar como resultado un intermedio de fórmula (VI).

El intermedio de fórmula (IV) puede reaccionar con un intermedio de fórmula (V) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como tert-butóxido o Cs_2CO_3 , un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], y un solvente o mezcla de solventes adecuado, tal como por ejemplo dioxano o etilenglicol dimetiléter y agua, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (VI). Dicho intermedio de fórmula (VI) puede hacerse reaccionar después con un intermedio de fórmula (VII) en donde W_3 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y donde R^x y R^y representan alquilo C_{1-4} y R^z representa alquilo C_{1-4} o fenilo, por ejemplo R^x y R^y representan CH_3 y R^z representa $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ o fenilo, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (VIII). Los compuestos intermedios de fórmula (VIII) o compuestos intermedios de fórmula (VIII) en los que el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado pueden prepararse también haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (IV) o un compuesto intermedio de fórmula (IV) en el que el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado con un intermedio de fórmula (XXIII') en la que R^{3a} representa alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-O-Si}(\text{R}^x)(\text{R}^y)(\text{R}^z)$ en la presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de paladio (II), un ligando adecuado, tal como por ejemplo el 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo racémico, una base adecuada, tal como por ejemplo Cs_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo 1,2-dimetoxietano. Los compuestos intermedios de fórmula (VIII) pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-OH}$, representados por la fórmula (Ia-a) o compuestos de fórmula (Ia-a) en la que el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado, por reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Este tipo de reacción también puede realizarse en la presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido acético o HCl, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano. Alternativamente, un intermedio de fórmula (VI) puede reaccionar con un intermedio de fórmula (VII') en donde W_3 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXV) que puede entonces desprotegerse en la presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol o isopropanol, para dar un compuesto de fórmula (Ia-a). Los compuestos de fórmula (Ia-a) o compuestos de fórmula (Ia-a) en los que el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado se pueden hacer reaccionar con cloruro de metanosulfonilo en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, diisopropiletanamina o N,N-dimetil-4-aminopiridina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano o tetrahidrofurano, para dar como resultado un intermedio de fórmula (IX) (derivado de mesilato) o un intermedio de fórmula (IX') (derivado de cloruro) o intermedios de fórmula (IX) o (IX') en la que el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado. Los intermedios de fórmula (IX) o (IX') pueden hacerse reaccionar después con un intermedio de fórmula (X) para obtener un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ia-b) o compuestos de fórmula (I-b) en la que el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado. Esta reacción puede realizarse opcionalmente en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, K_2CO_3 , Na_2CO_3 o hidruro de sodio y opcionalmente un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, 1-metilpirrolidinona, un alcohol adecuado, por ejemplo 1-butanol y similares. Este tipo de reacción también se puede realizar con una sal adecuada del intermedio de fórmula (X), por ejemplo, sal de HCl del intermedio de fórmula (X), o se puede realizar en la presencia de yoduro de potasio. De esta manera se pueden obtener compuestos en los que R^3 representa yodoalquilo C_{1-6} . Los compuestos de fórmula (Ia-b) en los que el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (Ia-b) por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

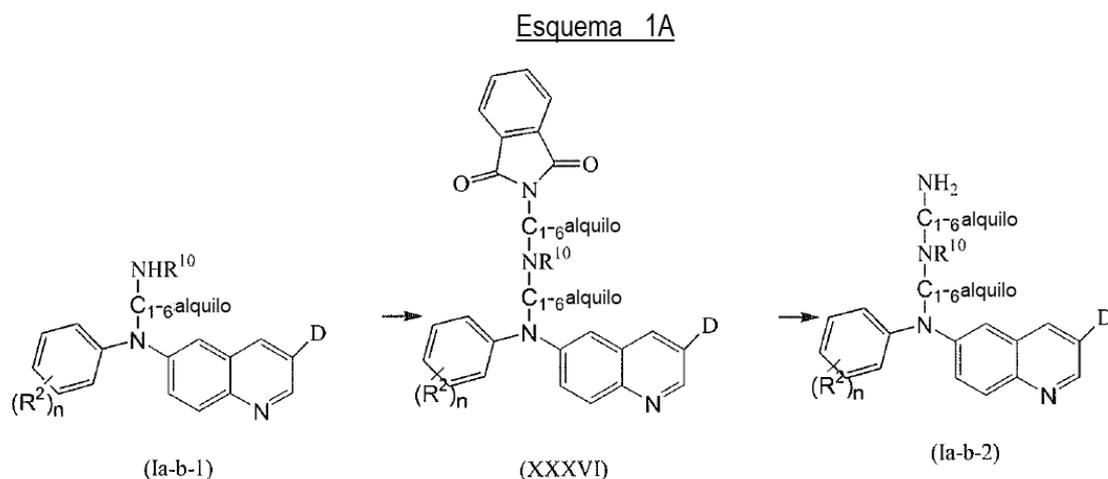
Los intermedios de fórmula (IX) también pueden reaccionar con un anillo adecuado que contiene nitrógeno dentro de la definición de R⁹, estando dicho anillo representado por la fórmula (XXI) o una sal adecuada de un intermedio de fórmula (XXI), en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidiona, o un alcohol, por ejemplo 1-butanol, opcionalmente en la presencia de yoduro de potasio o una base adecuada, tal como por ejemplo Na₂CO₃, K₂CO₃ o trietilamina, dando como resultado un compuesto de fórmula (Ia-d). Los intermedios de fórmula (IX) también pueden reaccionar con un intermedio de fórmula (X-a) en la que P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo -C(=O)-O-C(CH₃)₃, en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dimetilacetamida, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXX) que puede desprotegerse a un compuesto de fórmula (Ia-b-1) en la presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano o un alcohol, por ejemplo metanol. Los compuestos intermedios de fórmula (XXX) también pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula W₆-alquilo C₁₋₆-NR¹⁰P en el que W₆ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, o -O-S(=O)₂-CH₃, y P es como se ha definido anteriormente, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio y un solvente adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida. Alternativamente, los compuestos de fórmula (Ia-d) o (Ia-b-1) también pueden prepararse haciendo reaccionar respectivamente un intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula W₆-alquilo C₁₋₆-N-ciclo o W₆-alquilo C₁₋₆-NHR¹⁰ donde W₆ es como se definió anteriormente.

Los intermedios de fórmula (VI) pueden reaccionar con W₆-R^{3d} en donde W₆ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, o -O-S(=O)₂-CH₃ o p-toluenosulfonato y R^{3d} representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo -CH₂-C₃H₅, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio o Cs₂CO₃, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o acetonitrilo, dando como resultado un compuesto de fórmula (Ia-c). W₆-R^{3d} también se puede usar en una forma de sal apropiada, por ejemplo una sal de ácido clorhídrico de W₆-R^{3d}. De esta manera, también se pueden preparar compuestos de fórmula (Ia-c) en la que R³ representa -S(=O)₂-N(CH₃)₂ haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI) con cloruro de dimetilsulfamilo, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida. Este tipo de reacción también puede usarse para preparar un intermedio en el que la unidad estructural R^{3d} está protegida por un grupo protector apropiado, tal como, por ejemplo, trifenilmetilo o -CH₂-O-CH₂-CH₂-Si(CH₃)₃, que luego puede desprotegerse a un compuesto de fórmula (Ia-c) en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl o ácido trifluoroacético, en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano o acetonitrilo, o por reacción con un agente desililante adecuado, tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Este tipo de reacción también puede realizarse en presencia de un agente de transferencia en fase adecuada, tal como, por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio, una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidróxido de potasio, y un solvente adecuado, como por ejemplo 2-metil-tetrahidrofurano y agua.

Compuestos de fórmula (Ia-c) en la que R^{3d} representa -CH₂-C(OH)(R')(R'') en el que R' representa alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido y R'' representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, estando representados dichos compuestos por Fórmula (Ia-c-1), puede prepararse haciendo reaccionar el intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula (XXII) en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, Cs₂CO₃ o hidróxido de potasio y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo o agua.

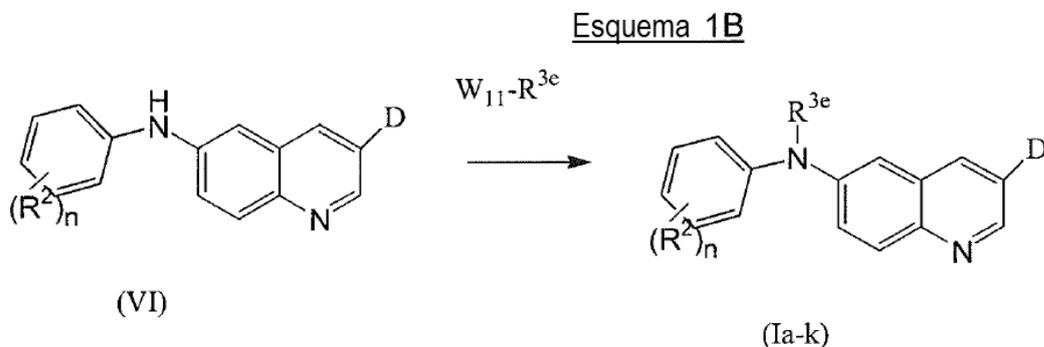
Los intermedios de fórmula (IV) también pueden reaccionar con un intermedio de fórmula (XXIII) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butóxido de sodio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] o 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, dando como resultado un compuesto de fórmula (Ia-c).

Los compuestos de fórmula (Ia-b) en la que R¹¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido con amino, siendo representados dichos compuestos por la fórmula (Ia-b-2), pueden prepararse también de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1A.



5 En el Esquema 1A, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (Ia-b-1) con N-(haloalquilC₁₋₆)ftalimida en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de potasio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXXVI) que puede convertirse en un compuesto de fórmula (Ia-b-2) por reacción con hidrazina en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol.

Los compuestos de fórmula (Ia) en la que R³ representa alquilino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, pudiendo representarse dichos compuestos de fórmula (Ia-k), pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción 1B.

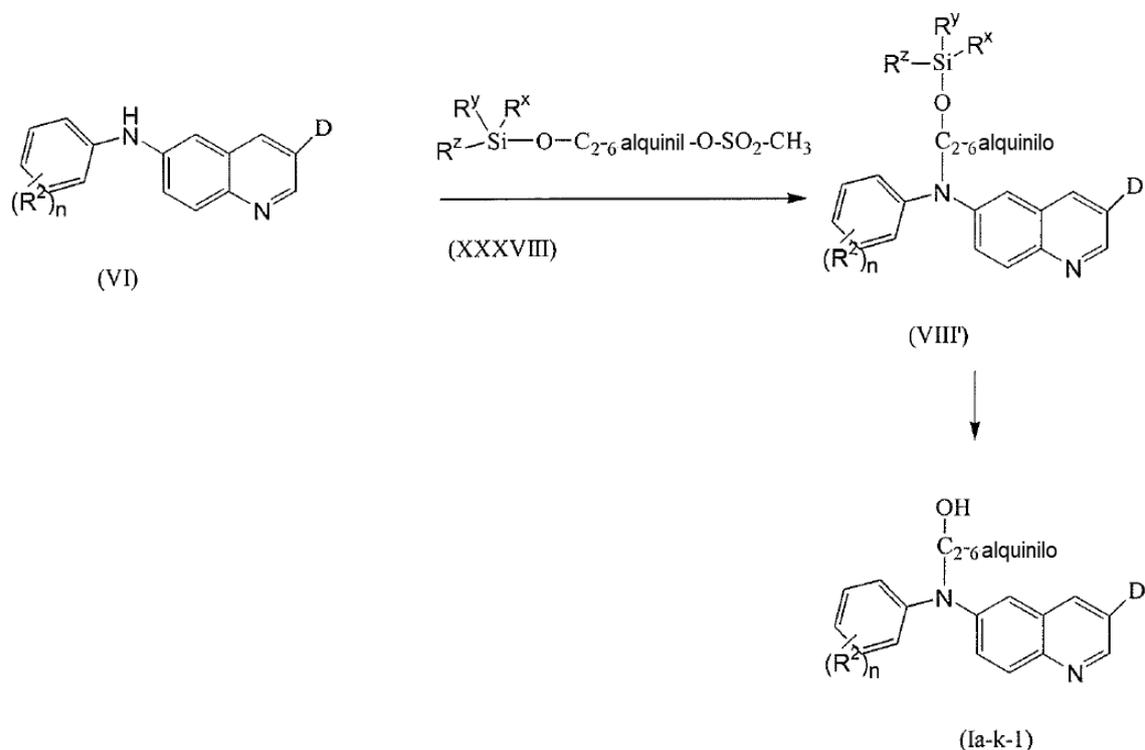


10 En el Esquema 1B, se hace reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula W₁₁-R^{3e} en la que R^{3e} representa alquilino C₂₋₆ opcionalmente sustituido y W₁₁ representa un grupo saliente adecuado tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro, o -O-S(=O)₂-CH₃, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida. El intermedio W₁₁-R^{3e} en el que W₁₁ representa -O-S(=O)₂-CH₃, se puede preparar haciendo reaccionar el correspondiente derivado de alcohol con

15 cloruro de metanosulfonilo en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina o 4-dimetilaminopiridina y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

Los compuestos de fórmula (Ia-k), en la que R^{3e} representa alquilino C₂₋₆ sustituido con hidroxilo, pudiendo representarse dichos compuestos por la fórmula (Ia-k-1), pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1C.

Esquema 1C

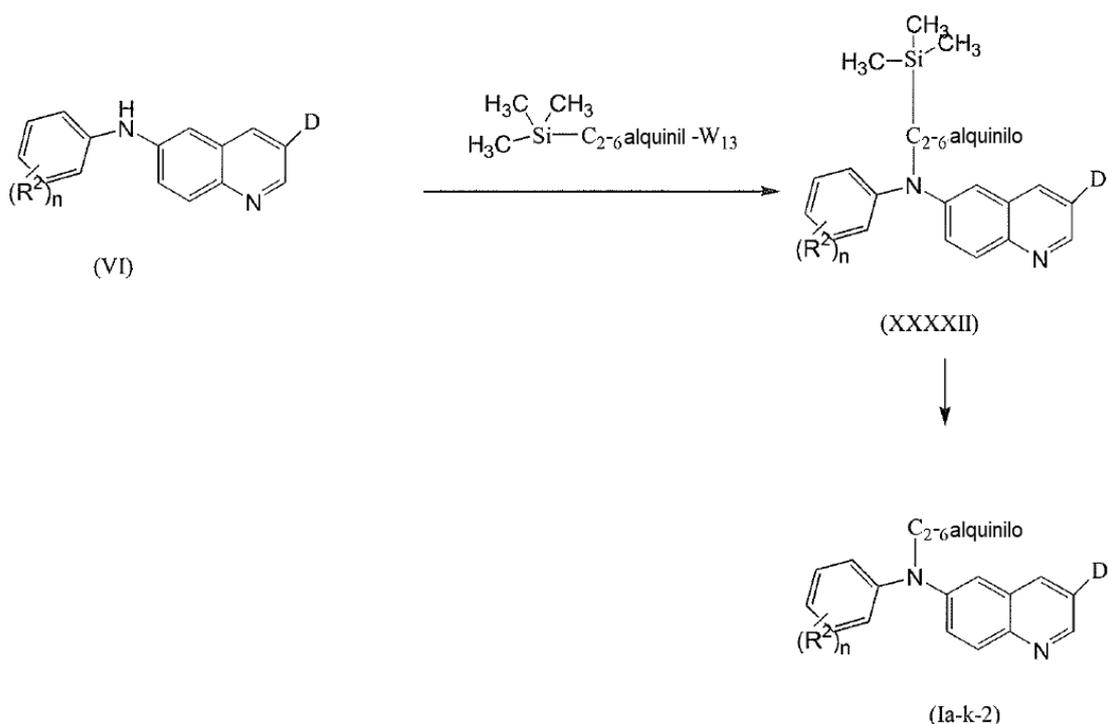


- 5 En el Esquema 1C, se hace reaccionar un intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula (XXXVIII) en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (VIII'), que se convierte en un compuesto de fórmula (I-k-1) por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Esta reacción también puede realizarse con fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un solvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

Alternativamente, en lugar de un intermedio de fórmula (XXXVIII), también se puede usar halo-C₂₋₆alquinoil-O-Si(R^x)(R^y)(R^z).

- 10 Los compuestos de fórmula (Ia-k), en la que R^{3e} representa alquinoil C₂₋₆, siendo dichos compuestos representados por la fórmula (Ia-k-2), pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1D.

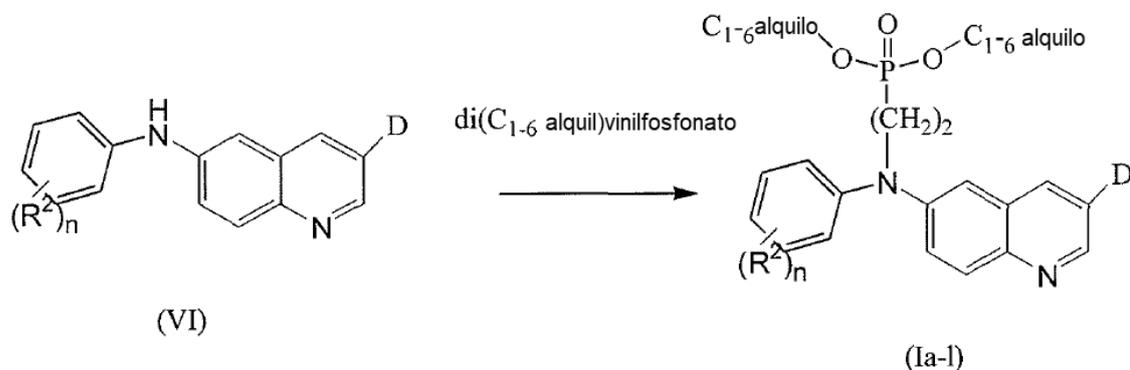
Esquema 1D



En el Esquema 1D, se prepara un compuesto de fórmula (Ia-k-2) desprotegiendo un intermedio de fórmula (XXXXII) en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol y similares. Dicho intermedio de fórmula (XXXXII) se puede preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VI) con $\text{W}_{13}-\text{C}_{2-6}\text{alquilil}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ en donde W_{13} es un grupo saliente adecuado, como por ejemplo halógeno, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

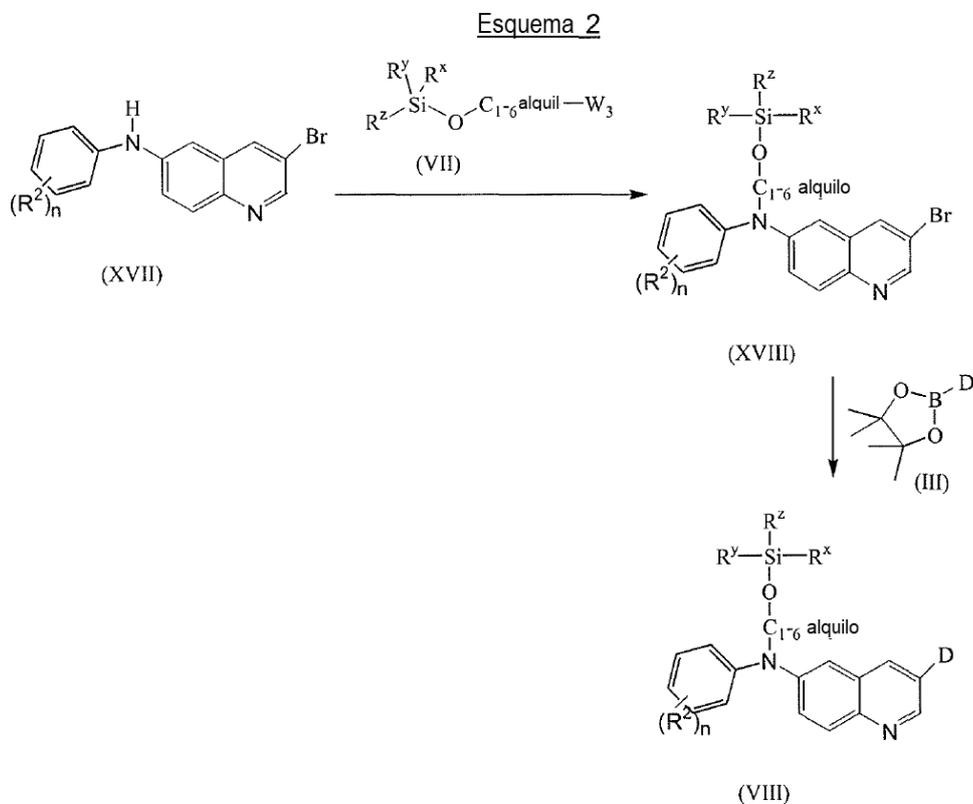
Los compuestos de fórmula (Ia), en la que R^3 representa etilo sustituido con $-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{alquil})_2$, pudiendo representarse dichos compuestos de fórmula (Ia-l), pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1E.

Esquema 1E



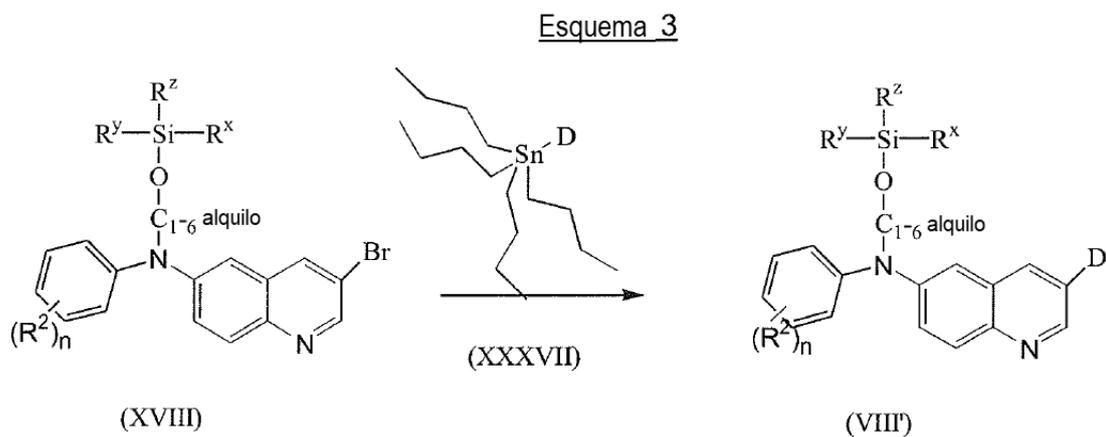
En el esquema 1E, se hace reaccionar un intermedio de fórmula (VI) con $\text{di}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})\text{vinilfosfonato}$ en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tri-N-butilfosfina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo dando como resultado un compuesto de fórmula (Ia-l).

Los compuestos intermedios de fórmula (VIII) pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 2.



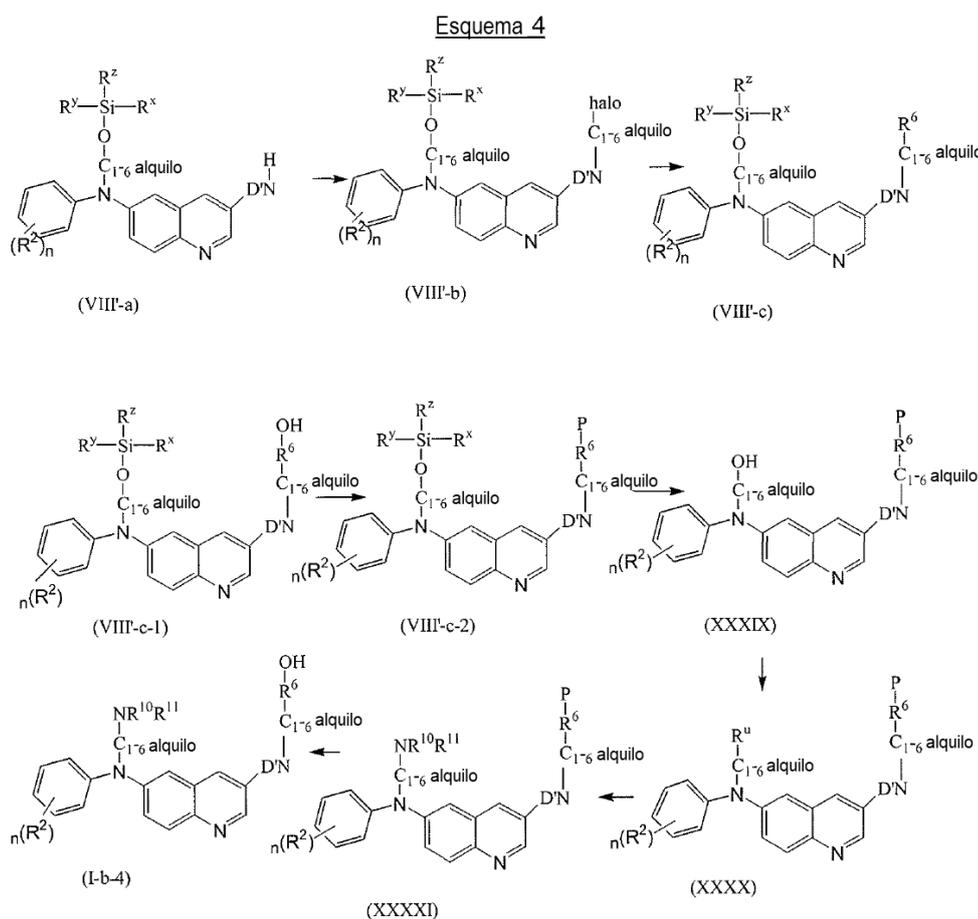
- 5 En el Esquema 2, se hace reaccionar un intermedio de fórmula (XVII) con un intermedio de fórmula (VII) en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XVIII). El compuesto intermedio de fórmula (XVIII) se puede entonces hacer reaccionar con un intermedio de fórmula (III) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo $Pd_2(dba)_3$, una base adecuada, tal como por ejemplo K_3PO_4 , un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano o agua o mezclas de los mismos.
- 10

Los compuestos intermedios de fórmula (VIII') se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 3.



En el Esquema 3, se hace reaccionar un intermedio de fórmula (XVIII) con un compuesto intermedio de fórmula (XXXVII) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno.

Los compuestos intermedios de fórmula (VIII') en donde D es una unidad estructural de anillo que contiene un átomo de nitrógeno, como se representa en el Esquema 4, se pueden hacer reaccionar adicionalmente de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 4.



En el Esquema 4, la unidad estructural D'N representa una unidad estructural -D en donde la unidad estructural de anillo D contiene un átomo de nitrógeno. Los intermedios de fórmula (VIII') en la que D represente D'HN, siendo representados dichos intermedios por la fórmula (VIII'-a), pueden ser convertidos en un intermedio de fórmula (VIII'-b) por reacción con W_{12} - halo alquilo C_{1-6} en el que W_{12} representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida. Dichos intermedios de fórmula (VIII'-b) pueden ser convertidos en un intermedio de fórmula (VIII'-c) por reacción con R^6 en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo. Cuando en un intermedio de fórmula (VIII'-c) el R^6 lleva un grupo hidroxilo como en un intermedio de fórmula (VIII'-c-1), entonces dicho grupo hidroxilo puede estar protegido por un grupo protector adecuado P, tal como para $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , por reacción con alquilo C_{1-6} - $C(=O)$ - W_{12} , en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, 4-dimetilaminopiridina y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (VIII'-c-2) que puede convertirse en un intermedio de fórmula (XXXIX) mediante reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahydrofurano. Dicho intermedio de fórmula (XXXIX) se puede convertir en un intermedio de fórmula (XXXX) en donde R^u representa $-SO_2CH_3$, por reacción con cloruro de metanosulfonilo en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, que puede ser convertido en un intermedio de fórmula (XXXXI) por reacción con un intermedio de fórmula (X) en un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo. Dicho intermedio de fórmula (XXXXI) se puede desproteger entonces en un compuesto de fórmula (I-b-4) en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol y similares. Se considera que está dentro

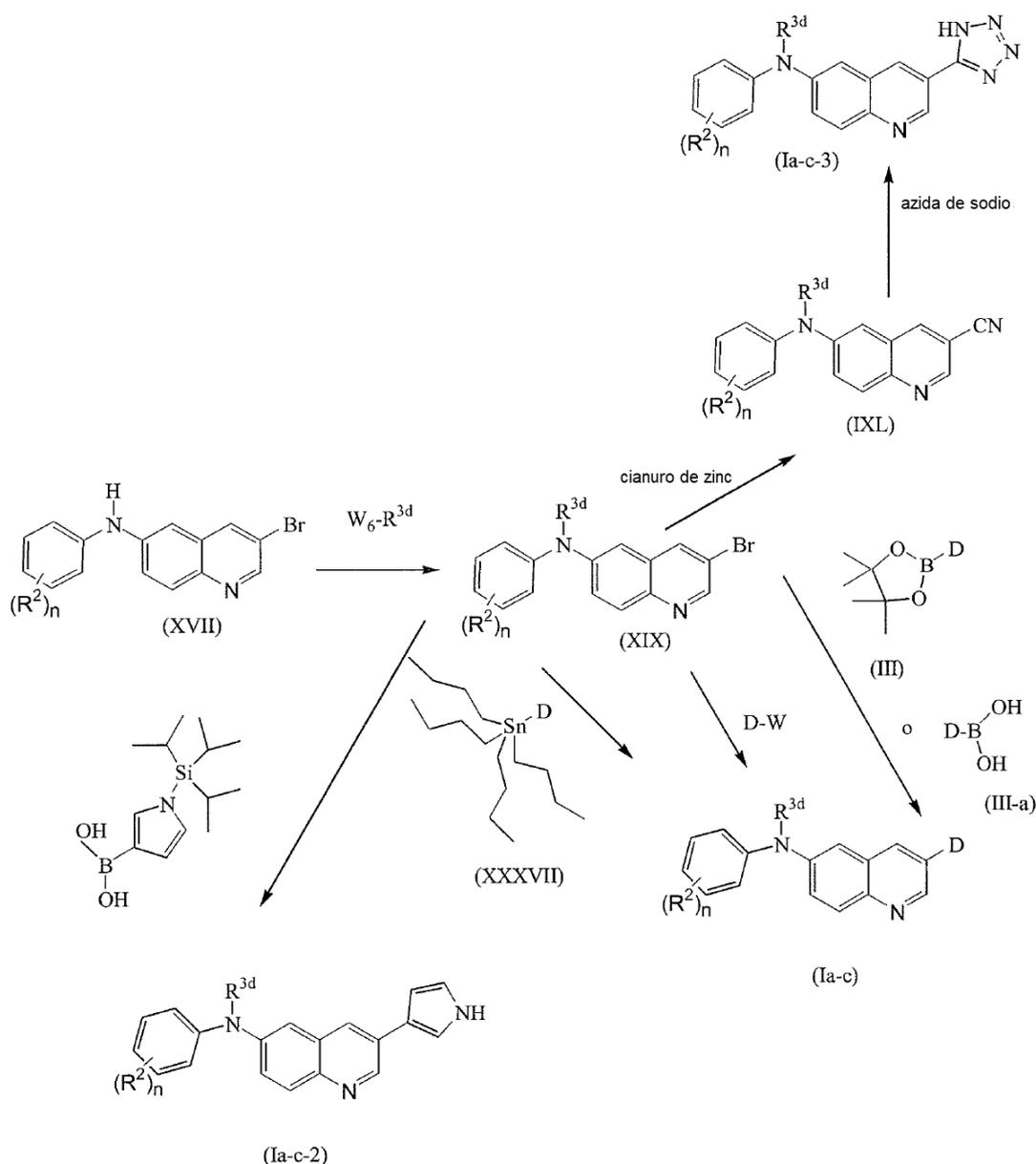
del conocimiento de la persona experta en la técnica reconocer para qué otras unidades estructurales de anillo D también se aplican las reacciones descritas.

5 Los compuestos intermedios de fórmula (VIII') también pueden hacerse reaccionar para preparar compuestos de la presente invención de acuerdo con los esquemas de reacción presentados en el Esquema 1. Se considera que está dentro del conocimiento de la persona experta reconocer en qué condición y para las cuáles definiciones de R¹ en la unidad estructural de anillo D un grupo protector puede ser apropiado para las reacciones que deben llevarse a cabo. Por ejemplo, un grupo hidroxilo dentro de la definición de R¹ puede protegerse con un tert-butildimetilsililo; un grupo NH dentro de la definición de R^{1a} puede estar protegido con un grupo -C(=O)-O-C(CH₃)₃.

10 También se considera que está dentro del conocimiento de la persona experta reconocer las reacciones de desprotección apropiadas.

Los compuestos de fórmula (Ia) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, siendo representados dichos compuestos por la fórmula (Ia-c), pueden ser preparados también de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 5.

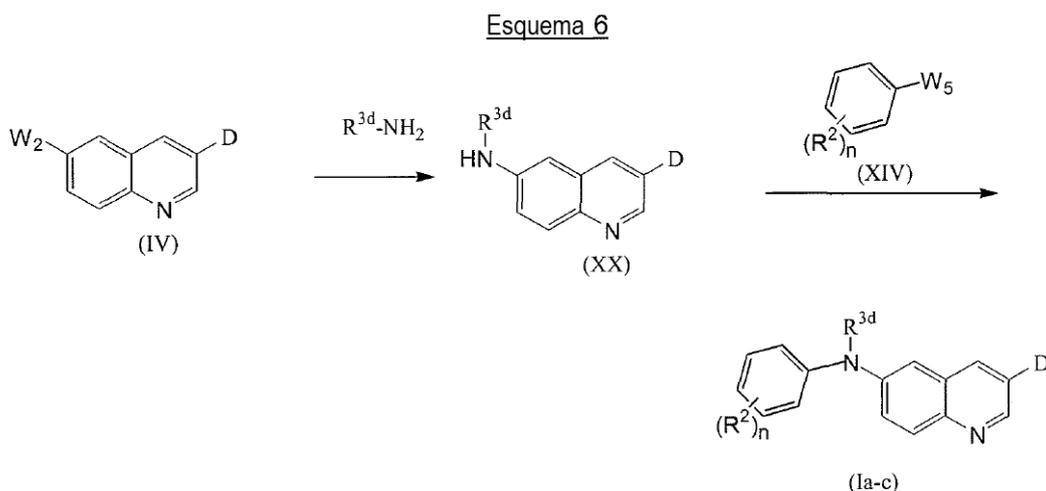
Esquema 5



En el Esquema 5, se hace reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XVII) con W_6-R^{3d} en donde W_6 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, y R^{3d} representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo $-CH_2-C_3H_5$, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XIX). En una etapa siguiente, se hace reaccionar el compuesto intermedio de fórmula (XIX) con un compuesto intermedio de fórmula (III) o (III-a) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenil)fosfinapaladio o $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)), opcionalmente un ligando adecuado, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 o K_3PO_4 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter o dioxano o agua. O el intermedio de fórmula (XIX) se hace reaccionar con el intermedio de fórmula (XXXVII) en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, tetrakis (trifenil)fosfina paladio, y un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o tolueno. O el intermedio de fórmula (XIX) se hace reaccionar con D-W, en donde W representa un grupo saliente adecuado, como por ejemplo halo, por ejemplo bromo, yodo y similares, en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, tetrakis (trifenil)fosfina paladio, cloruro de etilmagnesio, cloruro de zinc para generar in situ una especie organometálica reactiva, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Un intermedio de fórmula (XIX) también puede hacerse reaccionar con una unidad estructural de anillo adecuado representado por D, por ejemplo imidazol o 4-metilimidazol o 3-metilpirazol o 2-metilimidazol, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tris (dibencilidenacetona)dipaladio (0), un ligando adecuado, tal como por ejemplo, Rac-bis (difenilfosfino) -1,1'-binaftilo, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butóxido de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno para obtener el compuesto final correspondiente.

Un intermedio de fórmula (XIX) también puede hacerse reaccionar con ácido 1-(trisisopropilsilil)pirrol-3-borónico, en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, tetrakis (trifenil)fosfina paladio, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de sodio, o un reactivo desprotector adecuado, tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio, para escindir el enlace C-Silicio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter, para obtener un compuesto de fórmula (Ia-c-2). Un intermedio de fórmula (XIX) puede hacerse reaccionar con cianuro de zinc en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, tetrakis (trifenil)fosfina paladio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo trifenilfosfina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo. El intermedio resultante de fórmula (IXL) puede hacerse reaccionar con azida sódica y cloruro de amonio en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, para obtener un compuesto de fórmula (Ia-c-3). Se considera que está dentro del conocimiento de la persona capacitada reconocer que en lugar de R^{3d} , también se puede usar una forma protegida adecuada de R^{3d} .

Los compuestos de fórmula (Ia-c) pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 6.

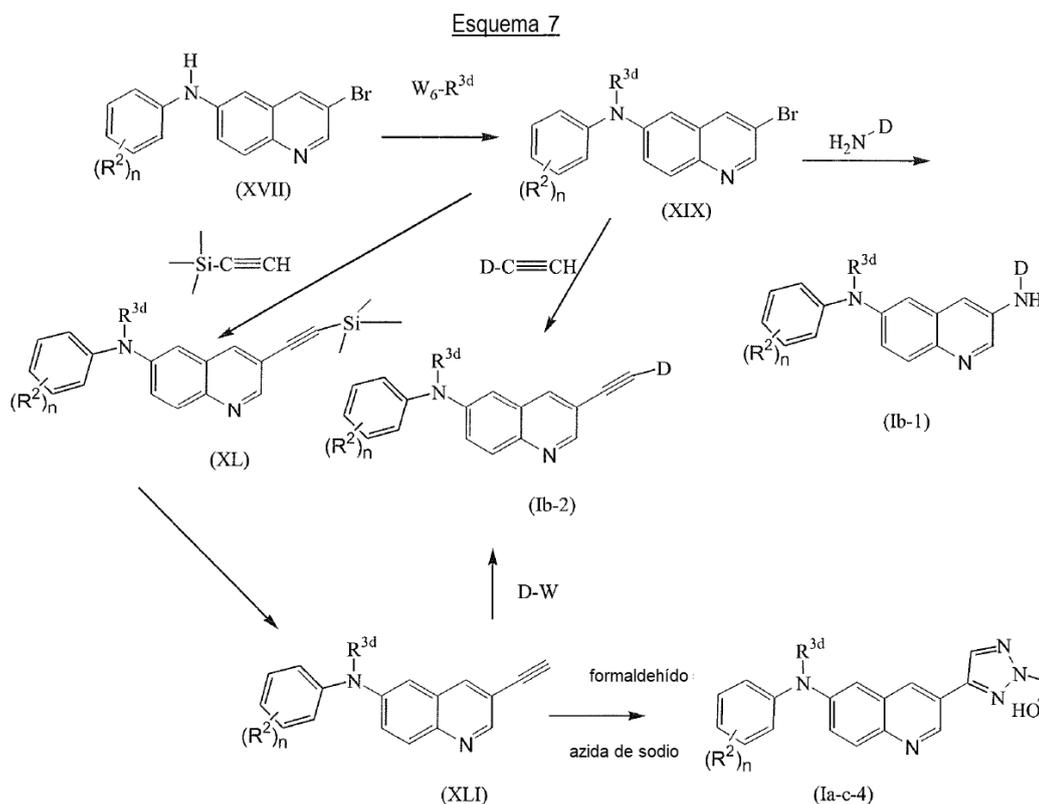


En el Esquema 6, se hace reaccionar un intermedio de fórmula (IV) con $R^{3d}-NH_2$ en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butóxido de sodio y un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XX) que se hace reaccionar en una etapa siguiente con un intermedio de fórmula (XIV) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II) o $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibencilideno acetona)dipaladio (0)), un ligando adecuado tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-

tris-isopropil-bifenilo o 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis [1,1-difenilfosfina], una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butóxido de sodio y un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, etilenglicol dimetiléter.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, y en donde Y es E-D y E es diferente a un enlace, estando dichos compuestos representados por la fórmula (Ib) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 7.

5



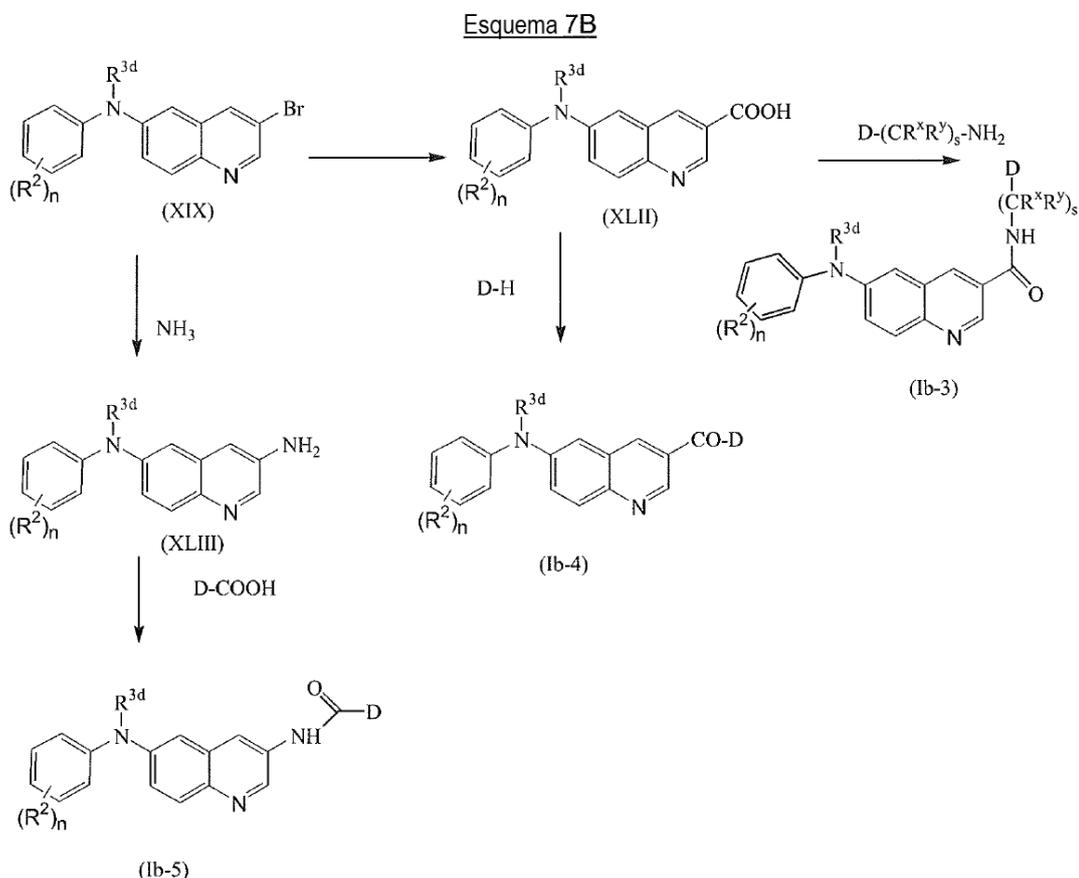
En el Esquema 7, un intermedio de fórmula (XIX) se hace reaccionar con D-NH₂ en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butóxido de sodio, y un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], dando como resultado un compuesto de fórmula (Ib-1). O Un intermedio de fórmula (XIX) se hace reaccionar con

10

en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo diclororobis(trifenilfosfina) paladio (II) y yoduro de cobre, un ligando adecuado, tal como por ejemplo trifenilfosfina, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida para obtener un compuesto de fórmula (Ib-2). Un compuesto de fórmula (Ib-2) también se puede preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XLI) con D-W como se define más arriba, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo diclororobis(trifenilfosfina) paladio (II) y yoduro de cobre, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida y acetonitrilo. El intermedio de fórmula (XLI) se puede preparar haciendo reaccionar un intermedio de (XIX) con (trimetilsilil)acetileno en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo diclororobis(trifenilfosfina) paladio (II) y yoduro de cobre, un ligando adecuado, tal como por ejemplo trifenilfosfina, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dimetilsulfóxido, seguido por la reacción del intermedio resultante de fórmula (XL) con carbonato de potasio en un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol. El intermedio de fórmula (XLI) también puede hacerse reaccionar con 2-(4-morfolino)etilazida, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo yoduro de cobre, una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-diisopropiletilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, para obtener un compuesto en donde E es un enlace y D es 2-(4-morfolino)etil-1-triazolilo. Un intermedio de fórmula (XLI) también puede hacerse reaccionar con azida de sodio y formaldehído en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo sulfato de cobre y ascorbato de sodio L, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano y ácido acético, para obtener un compuesto de fórmula (Ia-c-4).

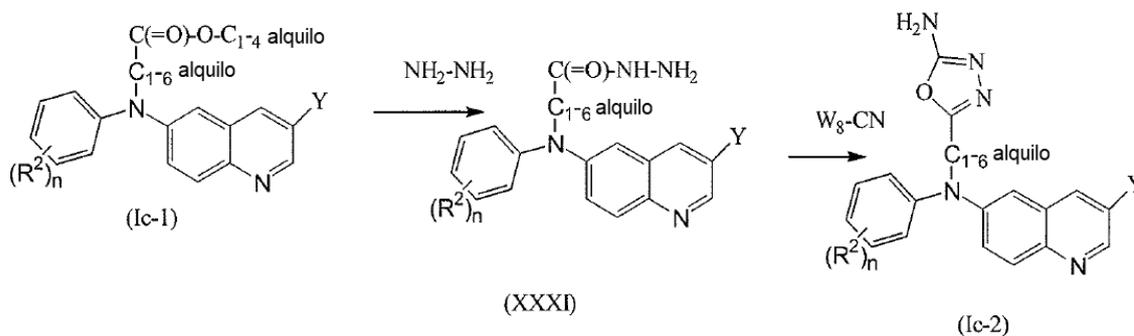
30

Los compuestos de fórmula (Ib) también se puede preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 7B.



- En el Esquema 7B, un intermedio de fórmula (XIX) se hace reaccionar con gas de CO, acetato de potasio, en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, tetrakis (trifenil)fosfina paladio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano. El intermedio resultante de fórmula (XLI) se hace reaccionar con D-(CR^xR^y)_s-NH₂ en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados tal como por ejemplo clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno, para obtener un compuesto de fórmula (Ib-3). El intermedio de fórmula (XLI) también puede hacerse reaccionar con D-H en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados tal como por ejemplo clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno para obtener un compuesto de fórmula (Ib-4). Un intermedio de fórmula (XIX) también puede hacerse reaccionar con NH₃ en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo Pd[P(o-tol)₃]₂, un ligando adecuado tal como por ejemplo CyPF-t-Bu (ligando de Josiphos), una base adecuada tal como por ejemplo tert-butóxido de sodio, un solvente adecuado tal como por ejemplo 1,4-dioxano, para obtener el intermedio (XLIII), que puede hacerse reaccionar con D-COOH, en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados tal como por ejemplo clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno para obtener un compuesto de fórmula (Ib-5).
- Los compuestos de fórmula (I) en donde W es -NR³, estando dicho compuesto representado por la fórmula (Ic), y dicho R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con 5-amino-1,3,4-oxadiazolilo se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 8.

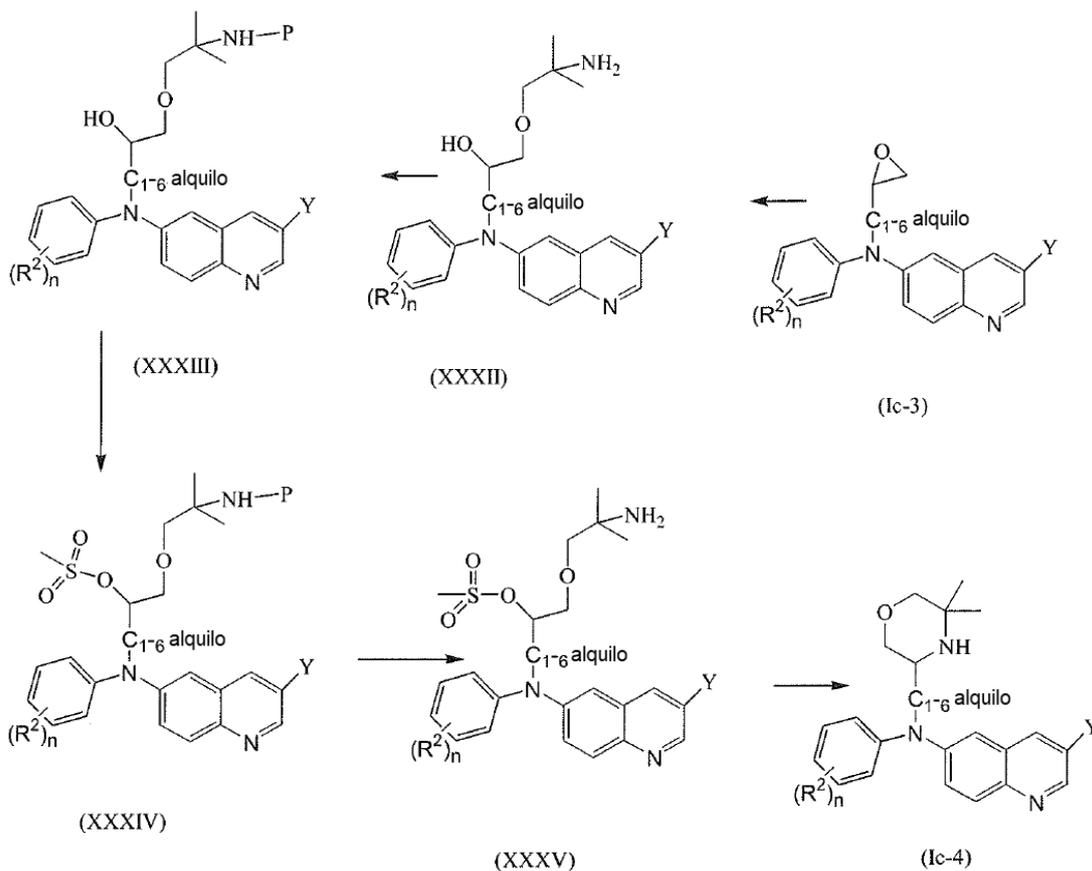
Esquema 8



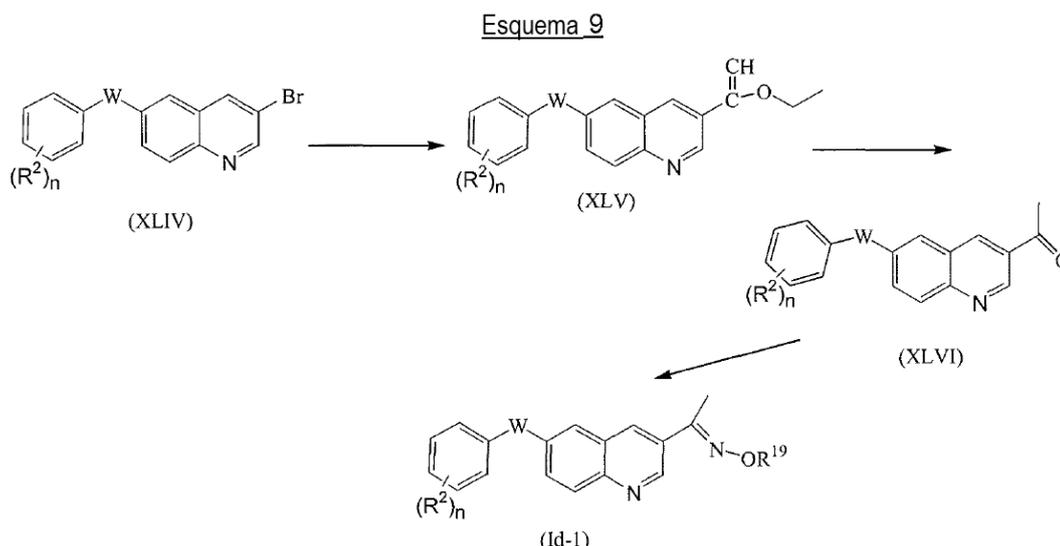
5 En el Esquema 8, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (Ic-1) con $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXXI), que después se hace reaccionar en una etapa siguiente con $\text{W}_8\text{-CN}$, en donde W_8 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaHCO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo agua o dioxano.

Los compuestos de fórmula (Ic) en la que R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con 3,3-dimetil-morfolina pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 8A.

Esquema 8A



- En el Esquema 8A, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (Ic-3) con 2-amino-2-metil-1-propanol en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH y en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXXII), cuya unidad estructural NH₂ está protegida por un grupo protector P adecuado, tal como por ejemplo -C(=O)-O-C(CH₃)₃, por reacción con, por ejemplo, bicarbonato de di-tert-butilo en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, y una base adecuada, tal como por ejemplo NaHCO₃, dando como resultado un intermedio de fórmula (XXXIII). En la siguiente etapa, dicho intermedio se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, y una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXXIV) que se convierte en un intermedio de fórmula XXXV por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano. El compuesto intermedio de fórmula (XXXV) se convierte en un compuesto de fórmula (Ic-4) por reacción con una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-diisopropilamina y trietilamina en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol.
- 15 En general, Los compuestos de fórmula (I) en donde Y representa -CR¹⁸=N-OR¹⁹, estando dichos compuestos representados por la fórmula (Id), se puede preparar como en el Esquema 9.

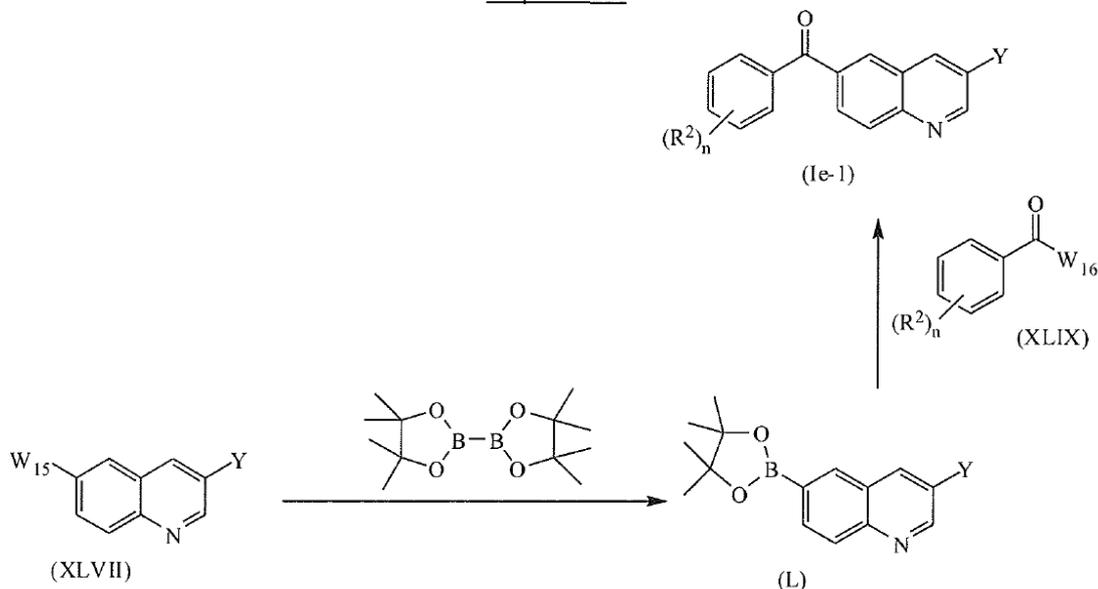


- En el Esquema 9, un intermedio de fórmula (XLIV) se hace reaccionar con tributil(1-etoxivinil)estaño, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo diclororobis(trifenilfosfina) paladio (II) y opcionalmente en presencia de yoduro de cobre y un ligando adecuado, tal como por ejemplo trifenilfosfina, y en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, seguido por la reacción del intermedio resultante de fórmula (XLV) con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetona. El intermedio obtenido de fórmula (XLVI) se hace entonces reaccionar con R¹⁹-O-NH₂ en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo piridina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol, dando como resultado un compuesto de fórmula (Id-1). Un intermedio preferido de fórmula (XLIV) es el intermedio de fórmula (XIX).

- Un intermedio de fórmula (XLVI) también se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde E es un enlace directo y D es 3-metil-oxazol u oxazol, por reacción con isocianuro de 1-metil-1-tosilmetilo o isocianuro de tosilmétilo, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de dipotasio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol.

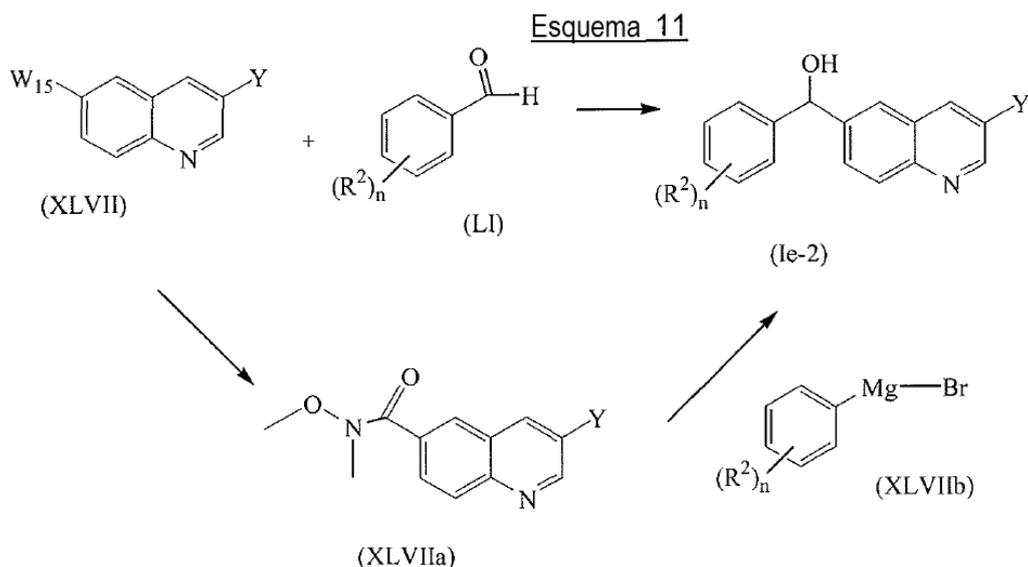
En general, Los compuestos de fórmula (I) en donde W es -C(R^{3a}R^{3b})-, estando dichos compuestos representados por la fórmula (Ie) se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 10.

Esquema 10



En el Esquema 10, un compuesto de fórmula (Ie-1) se prepara haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XLVII) en donde W_{15} representa un grupo adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo $PdCl_2$, y un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno, en presencia de una base, tal como por ejemplo acetato de potasio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, seguido por la reacción del intermedio resultante de fórmula (L) con un intermedio de fórmula (XLIX) en donde W_{16} representa un grupo saliente adecuado, como por ejemplo halo, por ejemplo cloro y similares, en presencia de un catalizador, tal como por ejemplo diclororobis(trifenilfosfina)paladio, una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

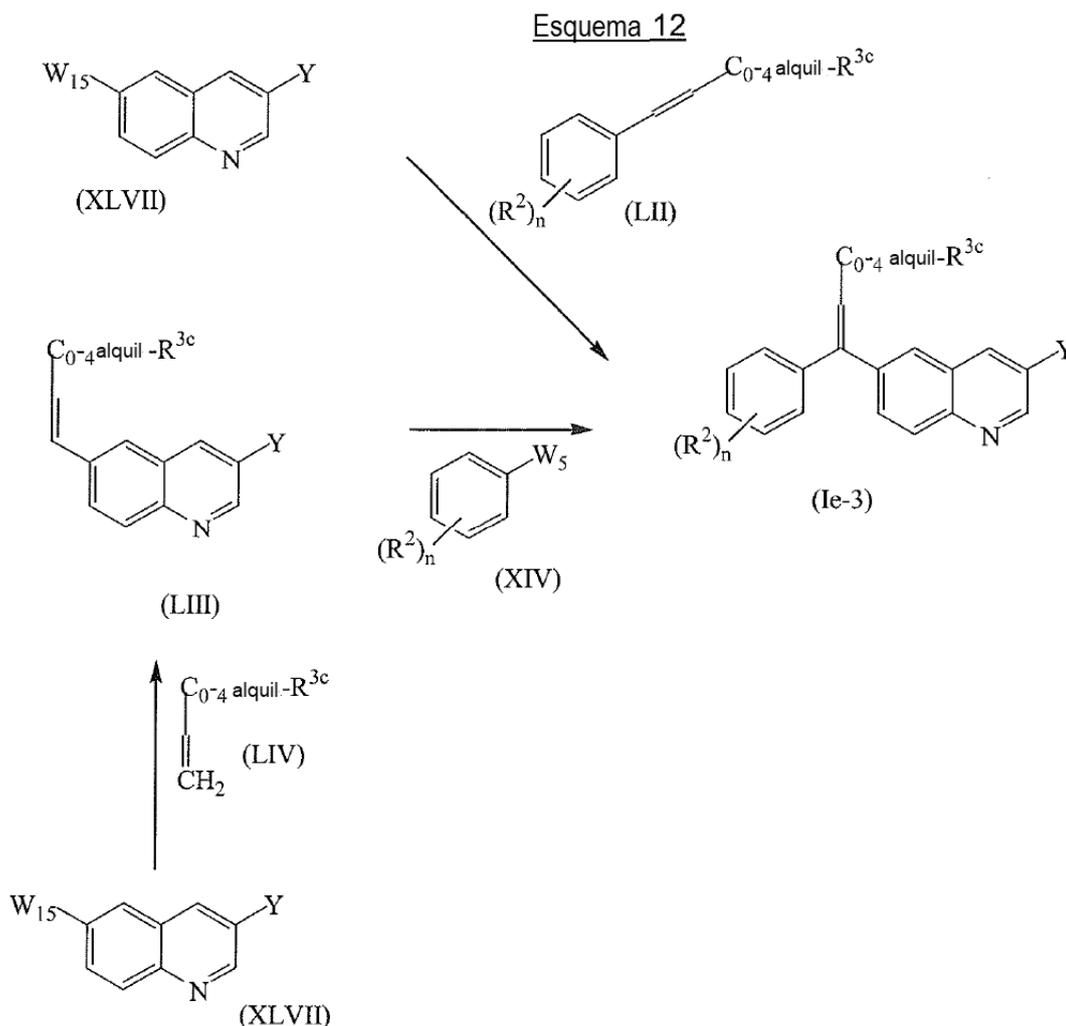
Los compuestos de fórmula (Ie) también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 11.



En el Esquema 11, un intermedio de fórmula (XLVII) se hace reaccionar con el intermedio de fórmula (LI) en presencia de cloruro de isopropilmagnesio para preparar el derivado de cloruro de magnesio de XLVII y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Un intermedio de fórmula (XLVII) también puede hacerse reaccionar con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de un catalizador adecuado, tal como por

ejemplo $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno, para dar como resultado un intermedio de fórmula (XLVIIa) que puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XLVIIb) en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, para dar como resultado un compuesto de fórmula (Ie-2).

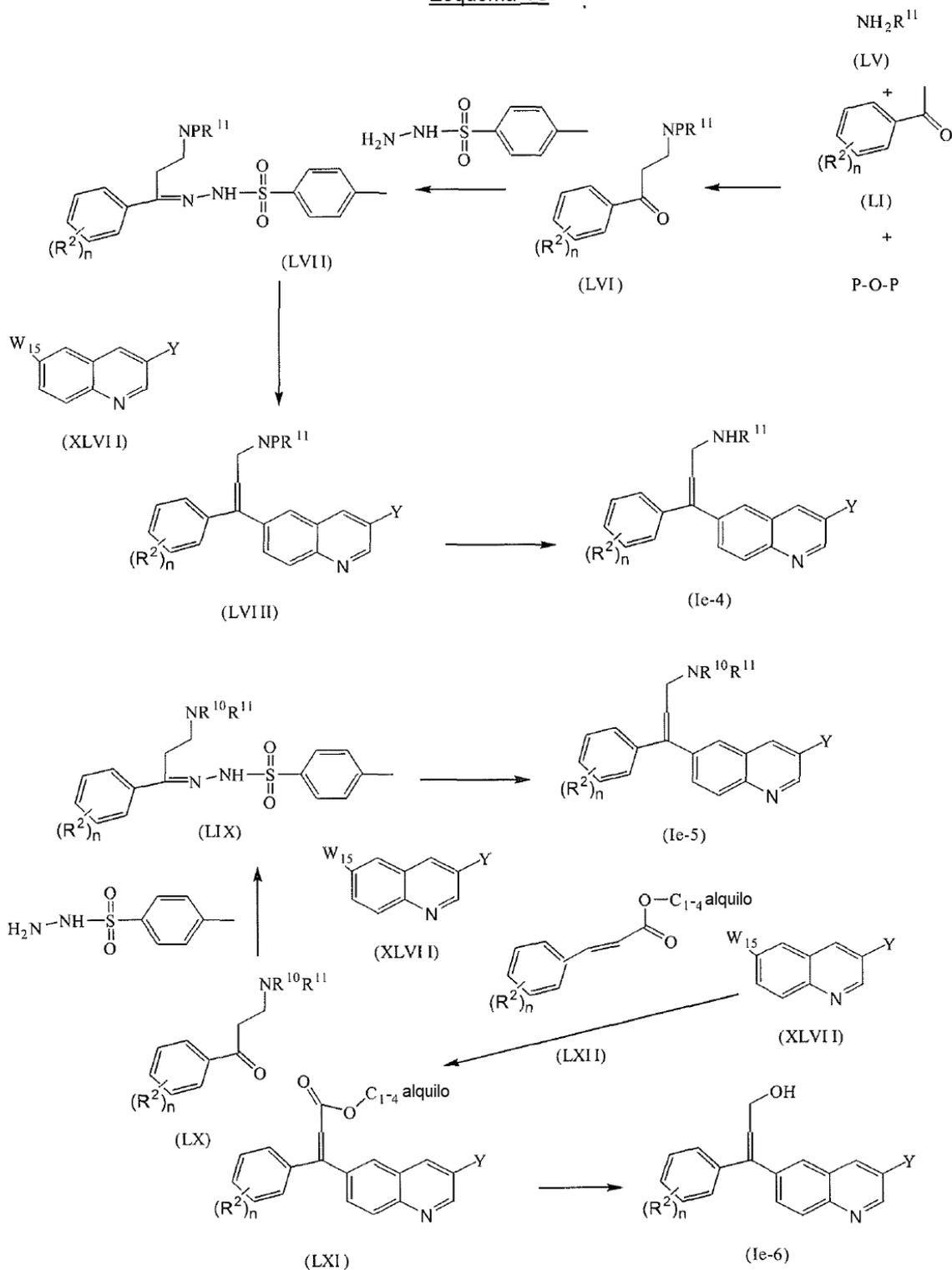
- 5 Los compuestos de fórmula (Ie) también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 12.



En el Esquema 12, intermedios de fórmula (XLVII) se hacen reaccionar con un intermedio de fórmula (LII) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio(II), una base adecuada, tal como por ejemplo acetato de potasio, y bromuro de tetrabutilamonio como un agente de transferencia de fase, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, para dar un compuesto de fórmula (Ie-3). Los compuestos de fórmula (Ie-3) también se puede preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XLVII) con un intermedio de fórmula (LIV) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio(II), un ligando adecuado, tal como por ejemplo tri-*o*-toluilfosfina, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, dando como resultado un intermedio de fórmula (LIII), que puede entonces hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XIV) en donde W_5 representa un grupo saliente adecuado, como por ejemplo halo, por ejemplo bromo, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio(II), una base adecuada, tal como por ejemplo acetato de potasio, y bromuro de tetrabutilamonio como base sólida, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (Ie) también se puede preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 13.

Esquema 13

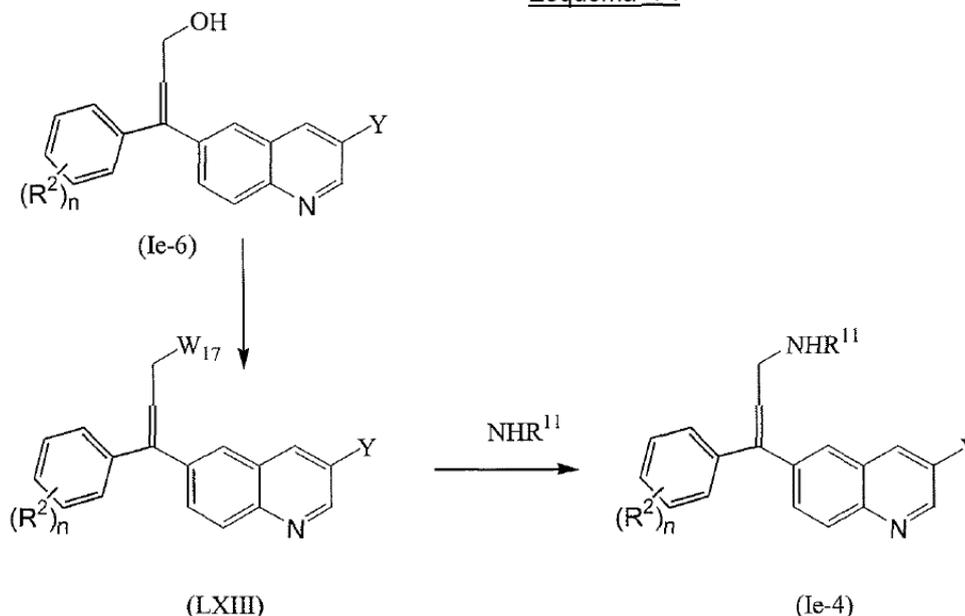


5 En el Esquema 13, un intermedio de fórmula (LV) preferiblemente en su forma de sal, por ejemplo forma de sal de HCl, y (LI) se hacen reaccionar con paraformaldehído en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol, entonces un agente adecuado P-O-P para introducir un grupo protector adecuado P, tal como por ejemplo $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ en donde P-O-P es $(CH_3)_3C-O-C(=O)-O-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, se agrega en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, dando como resultado un intermedio de fórmula (LVI), que se hace reaccionar ademas con p-

toluenosulfonhidrazida en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol, para dar un intermedio de fórmula (LVII). El intermedio de fórmula (LVII) se hace entonces reaccionar además con un intermedio de fórmula (XLVII) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butóxido de litio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, dando como resultado un intermedio de fórmula (LVIII), los isómeros E y Z de los cuales se pueden separar mediante técnicas de separación apropiadas, tal como la cromatografía de columna. El intermedio de fórmula (LVIII) se puede entonces convertir en un compuesto de fórmula (Ie-4) por desprotección en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol. Un compuesto de fórmula (Ie-5) se prepara haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (LX) con p-toluenosulfonhidrazida en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dietiléter y agua, dando como resultado un intermedio de fórmula (LIX), los isómeros E y Z de los cuales se pueden separar mediante técnicas de separación apropiadas, tal como la cromatografía de columna. El intermedio de fórmula (LIX) puede entonces hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XLVII) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butóxido de litio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, dando como resultado un compuesto de fórmula (Ie-5). Un compuesto de fórmula (Ie-6) se prepara haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (LXI) con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo hidruro de diisobutilaluminio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. El intermedio de fórmula (LXI) se prepara haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XLVII) con un intermedio de fórmula (LXII) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio(II), un ligando adecuado, tal como por ejemplo tri-o-toluilfosfina, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo. Los intermedios de fórmula (LXI) también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Ie-1) con trietilfosfonoacetato en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

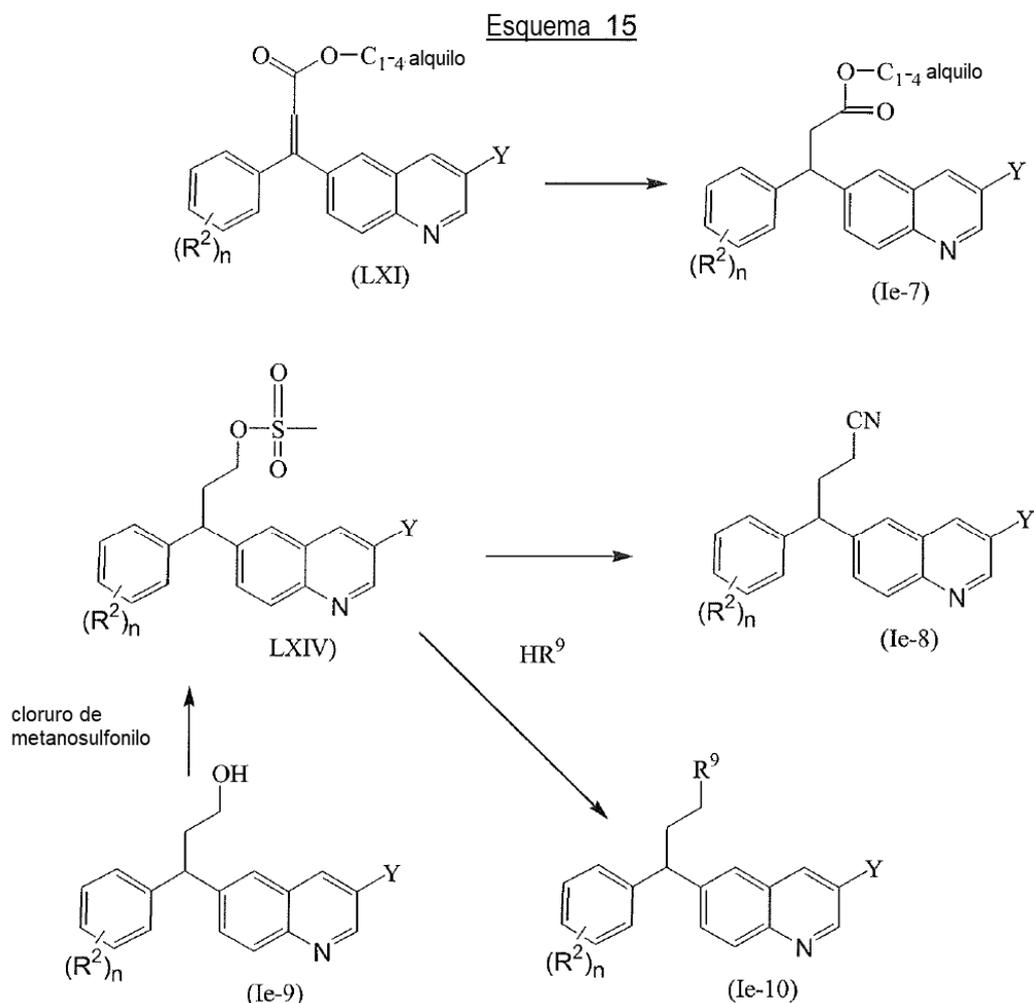
Los compuestos de fórmula (Ie) también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 14.

Esquema 14



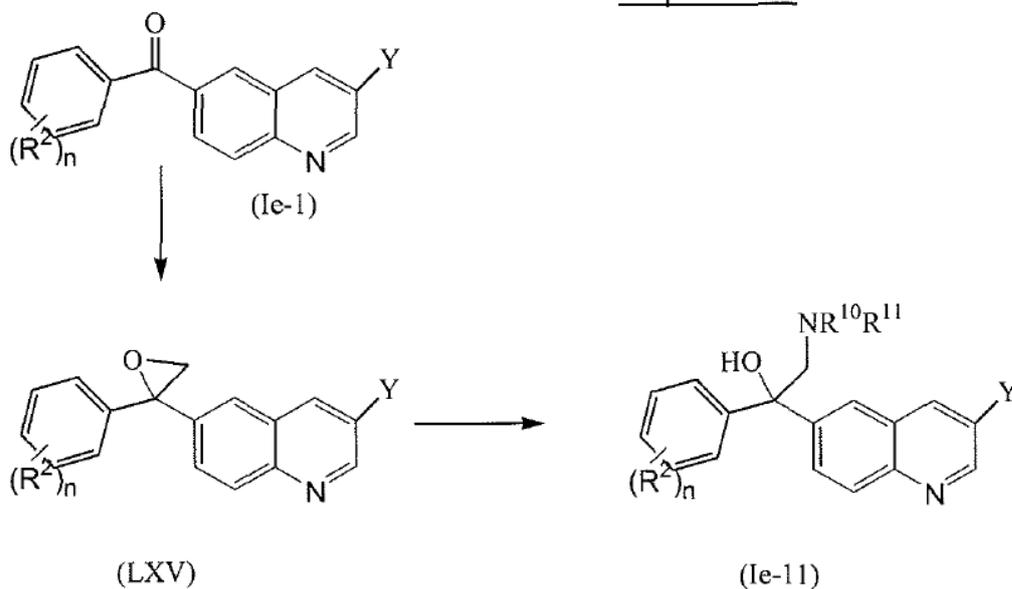
En el Esquema 14, un compuesto de fórmula (Ie-6) se hace reaccionar con un agente introductor del grupo saliente, tal como por ejemplo cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclororometano, dando como resultado un intermedio de fórmula (LXIII) en donde W₁₇ representa un grupo saliente adecuado, como por ejemplo halo, por ejemplo cloro, que se hace entonces reaccionar además con NHR¹¹ en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, para dar un compuesto de fórmula (Ie-4).

Los compuestos de fórmula (Ie) también se puede preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 15.



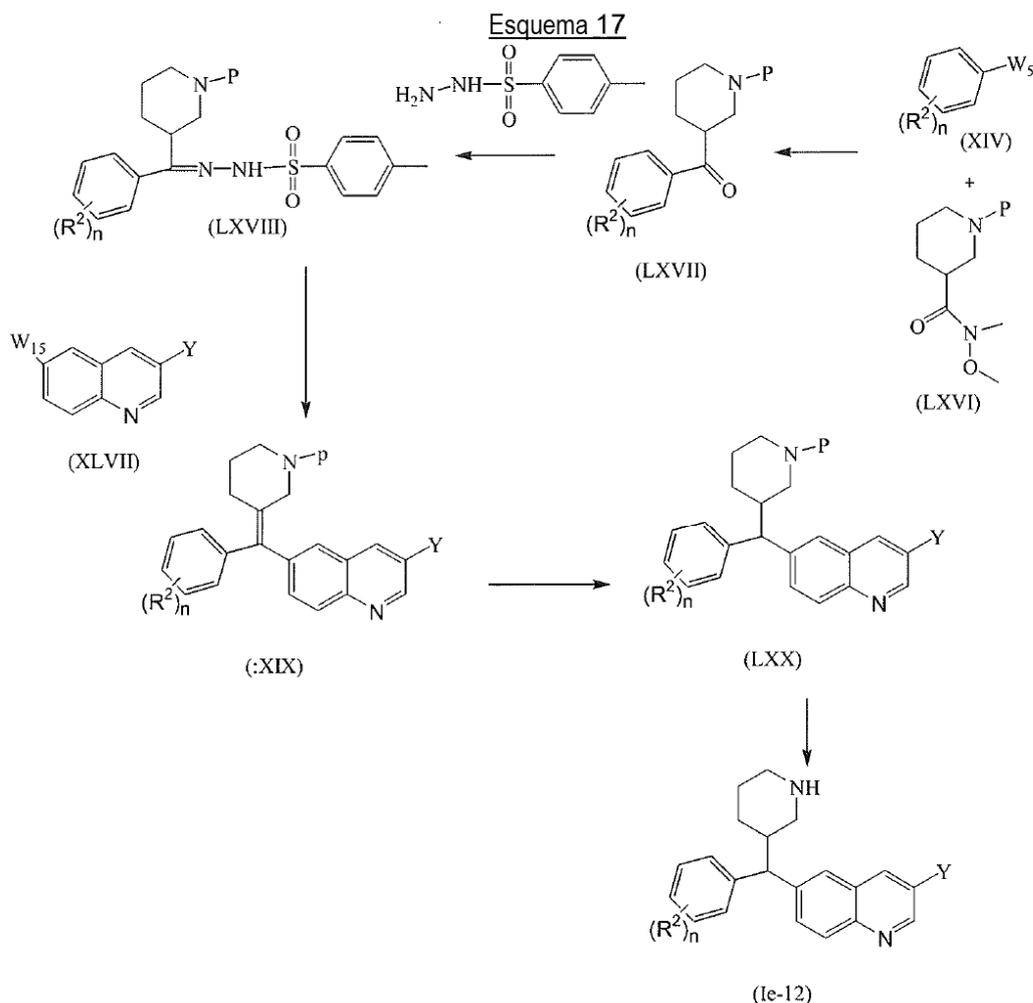
En el Esquema 15, un compuesto de fórmula (Ie-7) se prepara haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (LXI) con magnesio en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano y un alcohol, por ejemplo metanol y similares. Un compuesto de fórmula (Ie-8) se prepara haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (LXIV) con cianuro de potasio en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida. El intermedio de fórmula (LXIV) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Ie-9) con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo. (Ie-9) puede prepararse por reducción de (Ie-6) por ejemplo usando $LiAlH_4$, en un solvente aprótico tal como THF. El intermedio de fórmula (LXIV) se convierte en un compuesto de fórmula (Ie-10) por reacción con HR^9 en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida. Los compuestos de fórmula (Ie-7) también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Ie-9) con hidruro de litio y aluminio en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (Ie) también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 16.

Esquema 16

5 En el Esquema 16, un compuesto de fórmula (Ie-1) se hace reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo tert butóxido de potasio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dimetoximetano y dimetilsulfóxido dando como resultado un intermedio de fórmula (LXV), que se puede convertir en un compuesto de fórmula (Ie-11) por reacción con $\text{NHR}^{10}\text{R}^{11}$ en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol y similares.

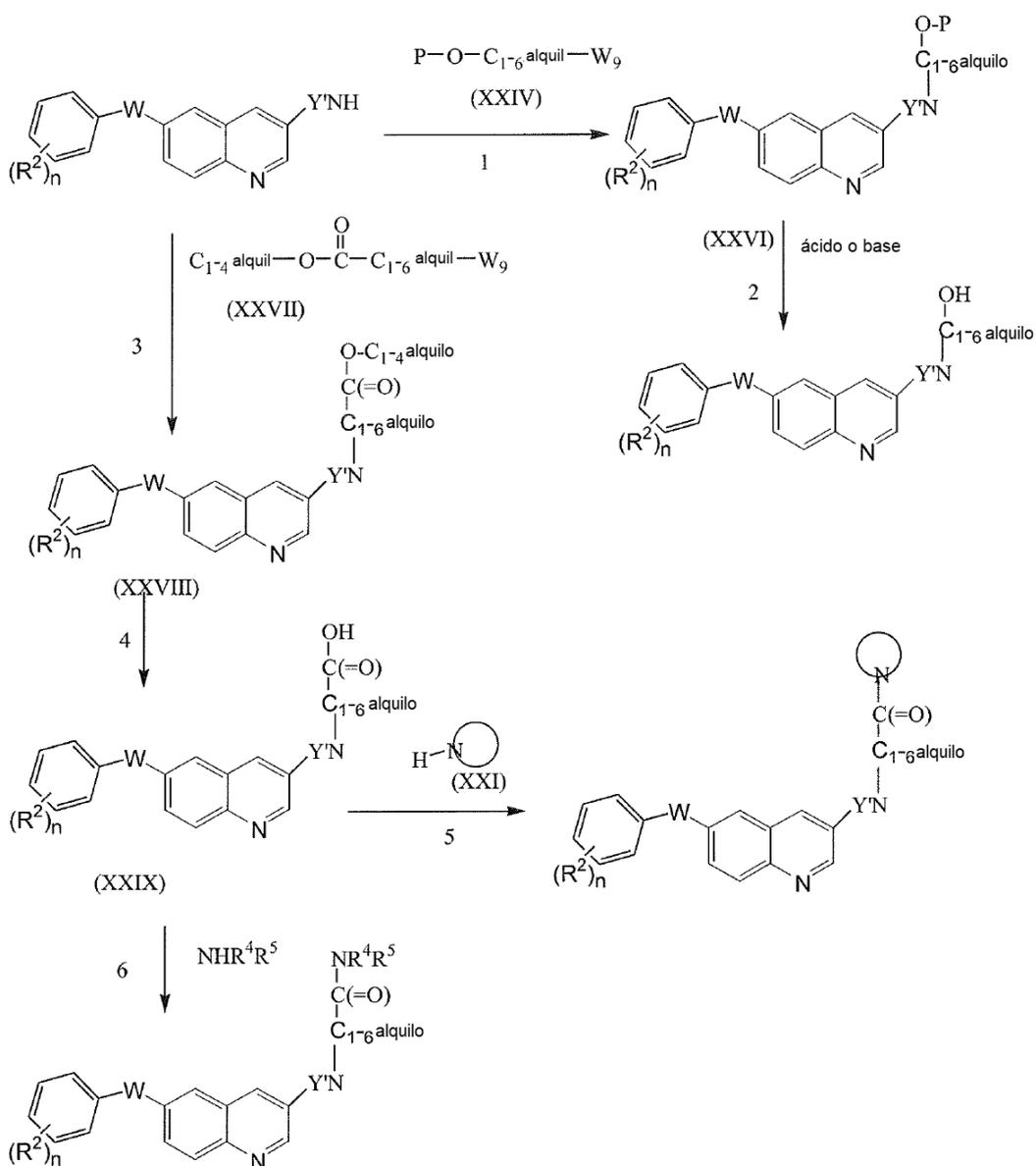
Los compuestos de fórmula (Ie) también se puede preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 17.



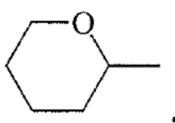
En el Esquema 17, un intermedio de fórmula (XIV) como se define más arriba, y (LXVI) en donde P representa un grupo protector adecuado como se define más arriba, se hace reaccionar con butil-litio en hexano en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, dietiléter o mezclas de los mismos dando como resultado un intermedio de fórmula (LXVII), que se hace reaccionar además con p-toluenosulfonylhidrazida en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol, para dar un intermedio de fórmula (LXVIII). El intermedio de fórmula (LXVIII) se hace entonces reaccionar además con un intermedio de fórmula (XLVII) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo, una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butóxido de litio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, dando como resultado un intermedio de fórmula (LXIX). El intermedio de fórmula (LXIX) se convierte entonces en un intermedio de fórmula (LXX) por hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol. El intermedio de fórmula (LXX) se puede entonces convertir en un compuesto de fórmula (Ie-12) por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol.

Como ya se ha mostrado anteriormente, los compuestos de fórmula (I) o algunos de los intermedios descritos anteriormente se pueden preparar desprotegiendo los correspondientes compuestos protegidos. Otras reacciones de protección-desprotección se muestran en el siguiente Esquema de reacción 18.

Esquema 18



En el Esquema 18, la unidad estructural Y'N representa una unidad estructural -E-D en donde la unidad estructural del anillo D contiene un átomo de nitrógeno. Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa hidroxialquilo C₁₋₆, se pueden preparar desprotegiendo un intermedio de fórmula (XXVI) en la presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, o un agente desililante adecuado, tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio, y un solvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo metanol, o tetrahidrofurano (etapa 2). Los compuestos intermedios de fórmula (XXVI) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es hidrógeno con un intermedio de fórmula (XXIV) en donde W₉ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, y P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo -Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃) o

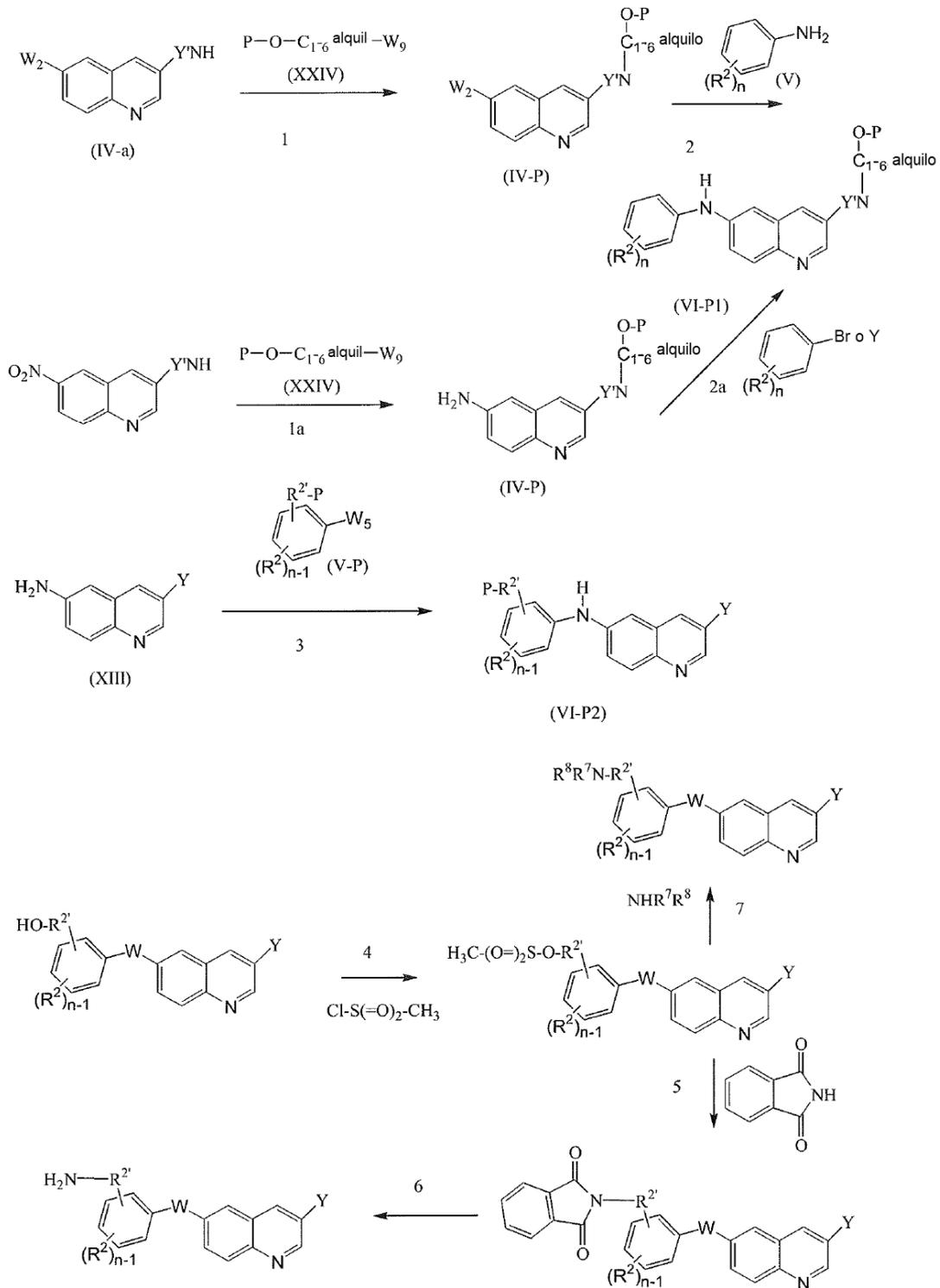


5 en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio o K_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o acetonitrilo (etapa 1). Compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$ en el que R^6 es un anillo apropiado que contiene nitrógeno unido a la unidad estructural $C(=O)$ a través del átomo de nitrógeno, puede prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XXIX) con un intermedio de fórmula (XXI) en la presencia de reactivos de acoplamiento peptídico adecuados tales como 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida HCl (etapa 5). Los intermedios de fórmula (XXIX) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XXVIII) con LiOH en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o agua (etapa 4). Los intermedios de fórmula (XXVIII) se pueden preparar como se representa en la etapa 3 con un compuesto intermedio de fórmula (XXVII) en donde W_9 es como se ha definido anteriormente, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

10 La etapa 6 representa la preparación de compuestos de fórmula (I) partiendo de un intermedio de fórmula (XXIX) por reacción con NHR^4R^5 en la presencia de reactivos de acoplamiento peptídicos adecuados tales como 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida HCl y una base adecuada, tal como trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

15 Otras reacciones de protección-desprotección pueden usarse también como se indica en el siguiente Esquema de reacción 19.

Esquema 19



En el Esquema 19, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1; en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

2: en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butóxido de sodio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis [1,1-difenilfosfina], y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano o etilenglicol dimetiléter.

5 1a ; en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, seguido po reacción con H₂ y níquel Raney, en un alcohol adecuado,

2a: en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butóxido de sodio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis [1,1-difenilfosfina], y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano o etilenglicol dimetiléter.

10 3: en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butóxido de sodio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis [1,1-difenilfosfina], y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano o etilenglicol dimetiléter.

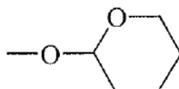
4: en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

15 5: en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K₂CO₃, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo 1-metil-2-pirrolidinona.

6: en la presencia de monohidrato de hidrazina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol.

7: en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K₂CO₃, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

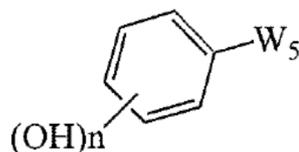
20 Se considera que está dentro del conocimiento del experto en la técnica reconocer en qué condición y en qué parte de la molécula puede ser apropiado un grupo protector. Por ejemplo, un grupo protector en el sustituyente R¹ o en la unidad estructural D, o un grupo protector en el sustituyente R³ o en el sustituyente R² o combinaciones de los mismos. También se considera que el experto en la técnica es capaz de reconocer el grupo protector más factible, como por ejemplo -C(=O)-O-alkilo C₁₋₄ o



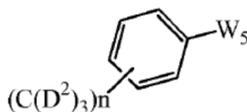
25 o O-Si(CH₃)₂C(CH₃)₃ o -CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₃ o -CH₂-O-CH₂-CH₂-Si(CH₃)₃. También se considera que la persona experta es capaz de reconocer las condiciones de reacción de desprotección más factibles, tal como por ejemplo ácidos adecuados, por ejemplo ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, o sales adecuadas, tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio. También se hace referencia a los ejemplos descritos en la Parte experimental aquí más adelante.

30 También se considera que la persona experta puede reconocer que cuando R¹ representa C(=O)-morfolinilo, dicho R¹ se puede preparar a partir de -C(=O)-NH-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-SO₂-4-metilfenilo, en presencia de hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida. O que cuando R¹ representa -NH-C(=O)-morfolinilo, dicho R¹ se puede preparar a partir de -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃ en presencia de morfolina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo 1-metil-2-pirrolidinona. O que cuando R¹ representa hidroxilalquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂-CH₂-OH, dicho R¹ se puede preparar a partir del intermedio de alcoxicarbonilo correspondiente, por ejemplo -CH₂-C(=O)-O-CH₂-CH₃, en presencia de Dibal-H 1M en hexano, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

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



puede convertirse en un intermedio de fórmula (IV-b)



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

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser convertidos entre sí mediante reacciones conocidas en la técnica o transformaciones de grupos funcionales.

10 Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa tetrahidropiraniolo pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa hidrógeno, por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, dioxano, o un alcohol, por ejemplo metanol, isopropanol y similares.

15 Los compuestos de fórmula (I) en los que R¹ o R³ representan monohaloalquilo, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representan alquilo C₁₋₆ sustituido con una unidad estructural de anillo como se ha definido anteriormente por el compuesto intermedio de fórmula (XXI) y unido al resto alquilo C₁₋₆ por el átomo de nitrógeno, por reacción con un intermedio de fórmula (XXI) opcionalmente en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina o K₂CO₃ o hidruro de sodio y opcionalmente en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidinona.

20 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representa alquilo C₁₋₆-OH, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representan alquilo C₁₋₆-F por reacción con trifluoruro de dietilaminoazufre en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano y en la presencia de cantidades catalíticas de un alcohol, tal como por ejemplo etanol. De manera similar, un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representan alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶ o R⁹ donde R⁶ o R⁹ está sustituido con OH, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) donde R¹ o R³ representan alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶ o R⁹, en el que R⁶ o R⁹ está sustituido con F, por reacción con trifluoruro de dietilaminoazufre en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

25 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representan alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶ o R⁹, en el que R⁶ o R⁹ está sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representan alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶ o R⁹, en el que R⁶ o R⁹ está sustituido con -CH₂-OH por reacción con LiAlH₄ en la presencia de un solvente adecuado tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

30 Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con 1,3-dioxo-2H-isoindol-2-ilo, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con amino, por reacción con monohidrato de hidrazina en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol.

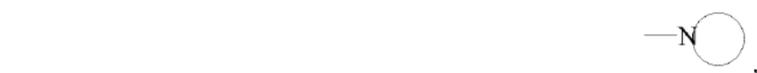
35 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representan alquilo C₁₋₆ sustituido con amino, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, por reacción con Cl-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

40 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con halo, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representan alquilo C₁₋₆ sustituido con NR⁴R⁵ o NR¹⁰R¹¹, por reacción con NHR⁴R⁵ o NHR¹⁰R¹¹, ya sea utilizando dicho amino en gran exceso o en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K₂CO₃, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, N,N-dimetilacetamida o 1-metilpirrolidinona.

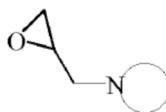
Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa hidrógeno, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa polihaloalquilo C₁₋₆ o polihidroalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ o -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵ o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, por reacción con polihaloalquilo C₁₋₆-W o polihidroalquilo C₁₋₆-W o alquilo C₁₋₆-W o W-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵ o W-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ en donde W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio o K₂CO₃ o trietilamina o 4-dimetilaminopiridina o diisopropilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o acetonitrilo o diclorometano. Los compuestos de fórmula (I) en donde R¹ representa hidrógeno también se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R¹ representa alquilo C₁₋₆-OH, por reacción con W-alquilo C₁₋₆-O-Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida y, seguido entonces por una reacción con un agente desililante adecuado tal como fluoruro de tetrabutilamonio.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa hidrógeno, también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa etilo sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, por reacción con alquilo C₁₋₆-vinilsulfona, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol o por reacción con alquilo C₁₋₆-2-bromoetilsulfona en la presencia de un agente desprotonante adecuado, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa hidrógeno también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa -CH₂-CHOH-CH₂



por reacción con



en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, en la que



representa un anillo adecuado que contiene nitrógeno dentro de la definición de R⁶.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, en el que R⁶ está sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ o -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵ o donde R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹ en el que dicho R⁹ está sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ o -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, puede convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que R⁶ o R⁹ no está sustituido, por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, acetonitrilo o un alcohol, por ejemplo alcohol isopropílico. Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, en el que R⁶ es una unidad estructural de anillo que comprende un átomo de nitrógeno que está sustituido con -CH₂-OH o donde R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹ en el que dicho R⁹ es una unidad estructural de anillo que comprende un átomo de nitrógeno que está sustituido con -CH₂-OH, puede convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que R⁶ o R⁹ no está sustituido, por reacción con hidróxido de sodio, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶ o R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, en el que dicho R⁶ o dicho R⁹ no está sustituido pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en el que dicho R⁶ o dicho R⁹ está sustituido con alquilo C₁₋₆, por reacción con W-alquilo C₁₋₆ en el que W es como se definió anteriormente, en la presencia de una base adecuada. Tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representan hidroalquilo C₁₋₆, pueden ser convertidos en el compuesto carbonílico correspondiente, mediante reacción con peryodinano de Dess-Martin, en la presencia de un

solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

5 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶ o R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, en el que dicho R⁶ o R⁹ está sustituido con alquilo C₁₋₆-halo, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que dicho R⁶ o R⁹ está sustituido con alquilo C₁₋₆-CN, por reacción con cianuro de sodio, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo agua o un alcohol, por ejemplo etanol.

10 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶ en el que dicho R⁶ no está sustituido o en el que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹ en el que dicho R⁹ está sin sustituir, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R⁶ o R⁹ está sustituido con -CH₃ o -CH(CH₃)₂, por reacción con formaldehído o acetona y NaBH₃CN, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o un alcohol, por ejemplo metanol.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ contiene un sustituyente R⁶ sustituido con OH o donde R³ contiene un sustituyente R⁹ sustituido con OH, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que el sustituyente R⁶ o R⁹ está sustituido con alquilo C₁₋₆, por reacción con W-alquilo C₁₋₆, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

15 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ contiene un sustituyente R⁶ sustituido con alquilo C₁₋₆ o donde R³ contiene un sustituyente R⁹ sustituido con alquilo C₁₋₆, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que el sustituyente R⁶ o R⁹ está sustituido con -OH por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico.

20 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ contiene un sustituyente R⁶ sustituido con halo o en el que R³ contiene un sustituyente R⁹ sustituido con halo pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que el sustituyente R⁶ o R⁹ está sustituido con -NR¹⁴R¹⁵ por reacción con NHR¹⁴R¹⁵ en un solvente adecuado, tal como por ejemplo 1-metilpirrolidinona.

25 Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con COOH, por reacción con LiOH en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Dichos compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con COOH, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NH₂ o -C(=O)-NHCH₃ o -C(=O)NR¹⁰R¹¹, mediante reacción con NH(Si(CH₃)₃)₂ o MeNH₃⁺Cl⁻ o NHR¹⁰R¹¹ en la presencia de reactivos de acoplamiento peptídicos adecuados tales como por ejemplo 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina y un solvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano o N,N-dimetilformamida. Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-C alquilo C₁₋₆, también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con 4,5-dihidro-1H-imidazolilo, por reacción bajo N₂ con etilendiamina y trimetilaluminio en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno y heptano. Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con COOH, también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-N(CH₃)(OCH₃) por reacción con dimetilhidroxilamina, en la presencia de carbonildiimidazol y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con



40 pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con 2 OH, por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano o agua. Estos compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con



45 también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con OH y NR¹⁰R¹¹, por reacción con NH₂R¹⁰R¹¹ opcionalmente en forma de sal, tal como por ejemplo NHR¹⁰R¹¹+Cl⁻, opcionalmente en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio o Na₂CO₃ o trietilamina, un aditivo adecuado tal como por ejemplo KI, y en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o un alcohol, por ejemplo 1-butanol o etanol.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₃ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₃ sustituido con -C(CH₃)₂-OH, mediante reacción con yodometano y Mg en polvo, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo éter dietílico o tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (I) en donde R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -OH, por reacción con LiAlH₄ en un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₅ sustituido con OH, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₅ sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆ por reacción con Cl-C(=O)-alquilo C₁₋₆ en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

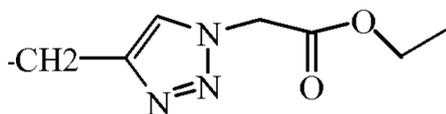
Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa -CH₂-CH=CH₂, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa -CH₂-CHOH-CH₂-OH, por reacción con permanganato potásico y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetona o agua.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-C-alquilo C₁₋₄, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(alquilo C₁₋₄)=N-OH, por reacción con hidroxilamina, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo piridina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con NH₂, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-C(=O)-R⁶ o con -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₆ o con -NH-C(=O)-polihidroalquilo C₁₋₆ o con -NH-C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o con -NH-C(=O)-polihidroalquilo C₁₋₆alquilo, por reacción con el análogo COOH correspondiente, por ejemplo R⁶-COOH o CF₃-C(CH₃)(OH)-COOH y similares, en la presencia de reactivos de acoplamiento peptídicos adecuados tales como 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilamino)propil)carbodiimida opcionalmente en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina. Dichos compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con NH₂, también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con NH-C(=O)-CF₃, por reacción con anhídrido trifluoroacético, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Dichos compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con NH₂, también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-poli haloalquilo C₁₋₆, por ejemplo, -NH-CH₂-CH₂-F, por reacción con poli haloalquilo C₁₋₆-W, con W como se ha definido anteriormente, por ejemplo, yodo-2-fluoroetano, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K₂CO₃, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o dioxano. Dichos compuestos de fórmula (I) en donde R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con NH₂ también se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-R⁶ o -N(R⁶)₂ en donde R⁶ representa por ejemplo oxetano, por reacción con el R⁶ apropiado en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio, un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido acético, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo 1,2-dicloroetano.

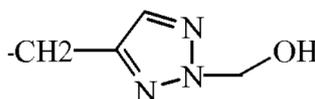
Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con tetrazolilo por reacción con azida de sodio y NH₄⁺Cl⁻ en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa -CH₂-C≡CH, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa



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

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa -CH₂-C=CH, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa



por reacción con azida de sodio y formaldehído, en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo CuSO_4 y L ascorbato sódico, un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido acético, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano.

5 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representan alquínilo C_{2-6} , pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa alquínilo C_{2-6} sustituido con R^9 , por reacción con W-R^9 en el que W es como se definió anteriormente, en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)paladio, un cocatalizador adecuado tal como CuI , una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dimetilsulfóxido.

10 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 comprende R^9 sustituido con halo, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 comprende R^9 sustituido con $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ por reacción con $\text{NHR}^{14}\text{R}^{15}$ en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo 1-metil-2-pirrolidinona.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 comprende alquínilo C_{2-6} , se pueden hidrogenar en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 comprende alquilo C_{2-6} en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón vegetal, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetato de etilo.

15 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 comprende alquínilo C_{2-6} , se pueden hidrogenar en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 comprende alquénilo C_{2-6} en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo un catalizador de Lindlar, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetato de etilo.

20 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$ pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ por reacción con bromotrimetilsilano en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

Los compuestos de fórmula (I) en los que el sustituyente R^9 está sustituido con $=\text{O}$, pueden ser convertidos en el correspondiente sustituyente R^9 reducido por reacción con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo LiAlH_4 en un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

25 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 comprende $-\text{NHR}^{10}$ pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 comprende $-\text{NR}^{10}-(\text{C}=\text{O})$ -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, por reacción con el correspondiente $\text{W}-(\text{C}=\text{O})$ -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido en el que W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro y similares, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.

30 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con NR^{10} (bencilo) pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con NHR^{10} , por reacción con cloroformiato de 1-cloroetilo en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

35 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa piperidina no sustituida, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 representa 1-metil-piperidina, por reacción con yodometano en la presencia de una base adecuada, por ejemplo carbonato de potasio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo. Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa hidrógeno pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, por reacción con alquilo C_{1-6} -W opcionalmente sustituido en el que W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de potasio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.

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

45 Dicho sustituyente R^2 que es ciano se puede convertir en $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$ por hidrogenación en la presencia de NH_3 y níquel.

Los compuestos de fórmula (I) en los que R^2 representa $-\text{OCH}_3$ pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 representa $-\text{OH}$ por reacción con tribromuro de boro en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

50 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 representa $-\text{OH}$ pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 representa $-\text{OCH}_3$ por reacción con metiliodo en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de potasio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R² representa hidrógeno, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R² representa -CHOH-CF₃ por reacción con trifluoroacetaldehído metilhemiacetal.

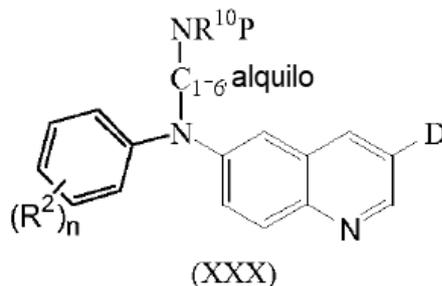
5 Los compuestos de fórmula (I) en donde R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar =O se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R^{3a} es hidroxilo y R^{3b} es hidrógeno en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo borohidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol.

10 Los compuestos de fórmula (I) en donde R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar =O también se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar =CN en presencia de cianometilfosfonato de dietilo, una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. los compuestos resultantes se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R^{3a} es -CH₂-CN o -CH₂-C(=O)-NH₂ and R^{3b} es hidrógeno, en presencia de borohidruro de sodio in piridina/metanol.

Para las reacciones de conversión, también se hace referencia a los ejemplos descritos en la Parte Experimental aquí más adelante..

15 La especificación proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o (I') como se define aquí, cuyo procedimiento comprende:

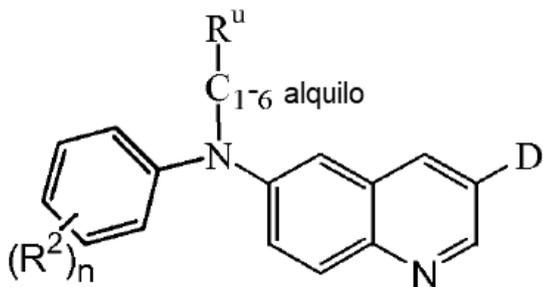
(i) desproteger un compuesto de fórmula (XXX) en la que P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo un grupo butiloxicarbonilo (-CO₂C(CH₃)₃) en la presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético;



20

o

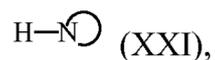
(ii) la reacción de un compuesto de fórmula (IX) o (IX'):



(IX) : Ru es -O-(S=O)₂-CH₃

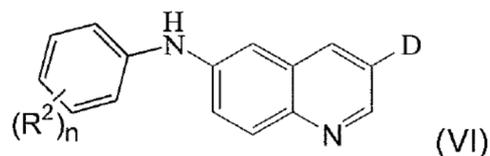
25 (IX') : Ru es Cl

o una forma protegida del mismo, con una amina apropiadamente sustituida o un derivado reactivo del mismo, tal como por ejemplo NHR¹⁰R¹¹ (X), NHR¹⁰P (X-a) o



por ejemplo en un recipiente sellado, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio y/o en la presencia o ausencia de un solvente tal como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida; o

(iii) la reacción de un compuesto de fórmula (VI):

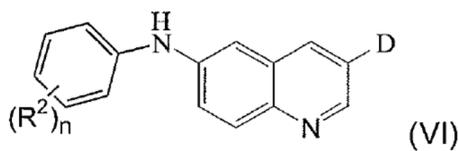


5

o una forma protegida del mismo, con un compuesto de fórmula W_6 -alquilo C_{1-6} -NR¹⁰P en el que P representa un grupo protector adecuado y W_6 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo, bromo y similares, o $-O-S(=O)_2-CH_3$, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, seguido de la eliminación de P y

10

(iv) la reacción de un compuesto de fórmula (VI):

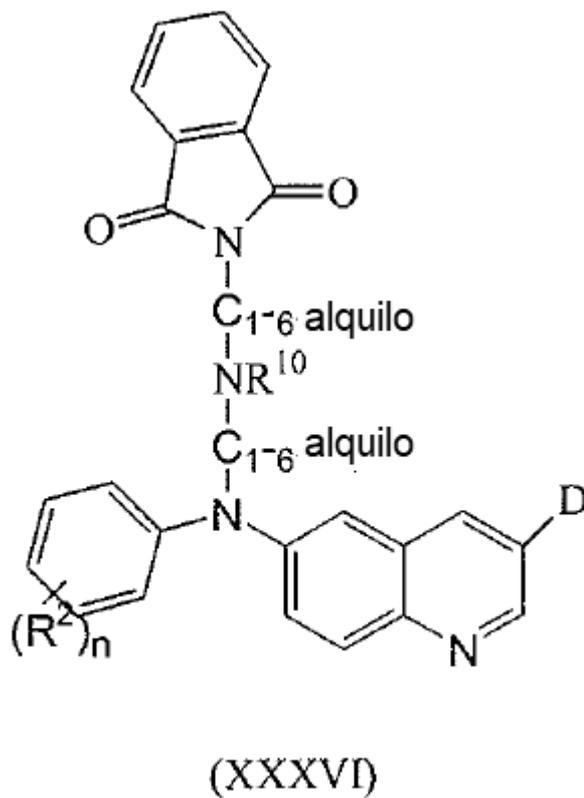


o un protegido de los mismos, con un compuesto de fórmula W_6 -alquilo C_{1-6} -NHR¹⁰ en el que W_6 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo, bromo y similares, o $-O-S(=O)_2-CH_3$, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida; o este tipo de reacción también se puede realizar en presencia de un agente de transferencia de fase adecuado, tal como por ejemplo bromuro de tetrabutilamonio, una base adecuada, tal como por ejemplo hidróxido de potasio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo 2-metil-tetrahidrofurano

15

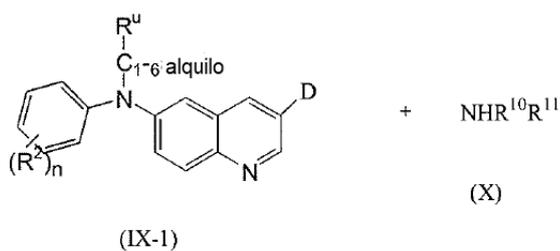
20

(v) la reacción de un compuesto de fórmula (XXXVI)



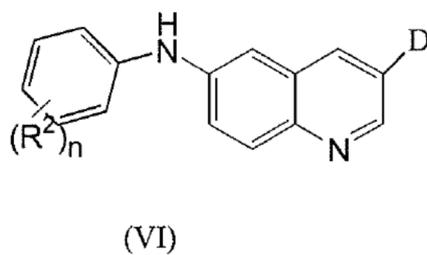
con hidrazina en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol;

(vi) la reacción de un compuesto de fórmula (IX-1) en la que R^u representa $-O-S(=O)_2-CH_3$,



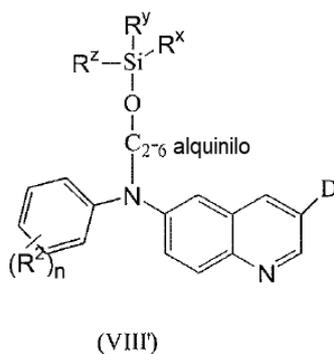
5 con un intermedio de fórmula (X) en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo;

(vii) la reacción de un compuesto de fórmula (VI)



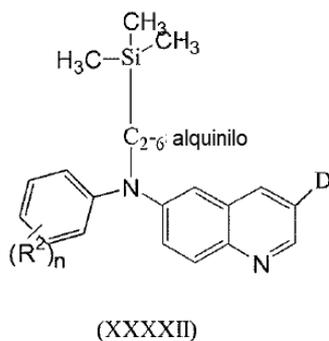
con un intermedio de fórmula $W_{11}-R^{3b}$ en la que R^{3b} representa alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y W_{11} representa un grupo saliente adecuado tal como por ejemplo halo, por ejemplo, cloro o $-O-S(=O)_2-CH_3$, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida;

- 5 (viii) la reacción de un compuesto de fórmula (VIII') en la que R^x y R^y representan alquilo C_{1-4} , y R^z representa alquilo C_{1-4} o fenilo,



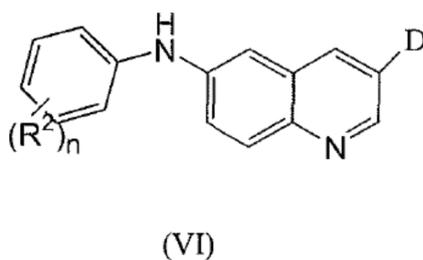
con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

- 10 (viii) desproteger un compuesto de fórmula (XXXXII)



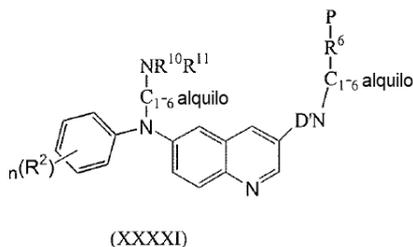
En la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol y similares;

- (ix) la reacción de un compuesto de fórmula (VI)



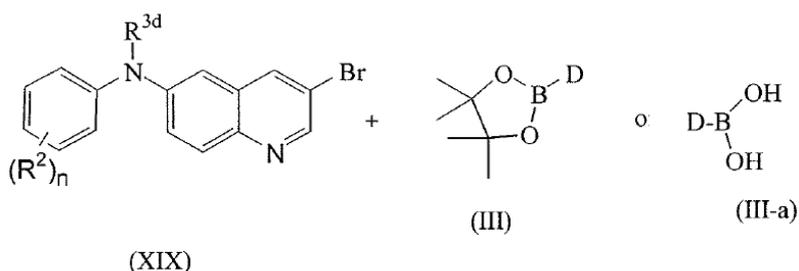
- 15 con di(alquilo C_{1-6})vinilfosfonato en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tri-N-butilfosfina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo;

(x) desproteger un compuesto de fórmula (XXXXI) en donde la unidad estructural D'N representa una unidad estructural D en donde la unidad estructural D contiene un átomo de nitrógeno



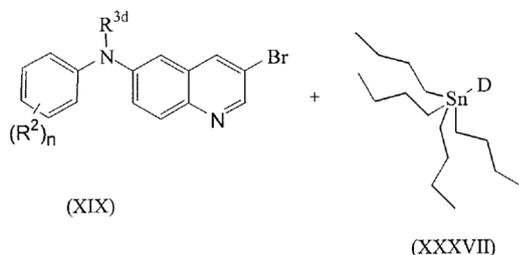
5 en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol y similares;

(xi) la reacción de un compuesto de fórmula (XIX) con un compuesto de fórmula (III) o (IIIa)



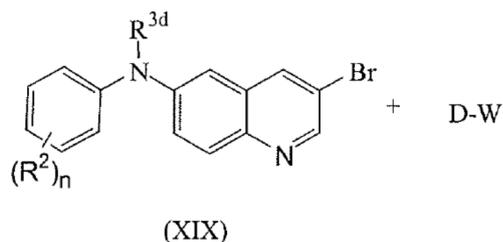
10 en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenil)fosfinapaladio o $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)), un ligando adecuado, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 o K_3PO_4 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter o dioxano o agua;

(xi-1) la reacción de un compuesto de fórmula (XIX) con un compuesto de fórmula (XXXVII)



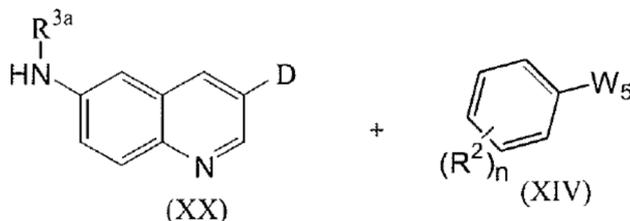
15 en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, tetrakis (trifenil)fosfina paladio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o tolueno.

(xi-2) la reacción de un compuesto de fórmula (XIX) con D-W, en donde W representa un grupo saliente adecuado, como por ejemplo halo, por ejemplo bromo, yodo y similares,



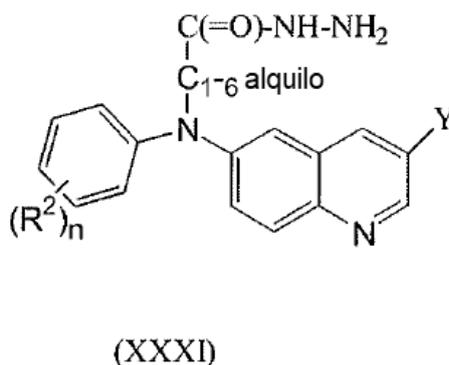
en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, tetrakis (trifenil)fosfina paladio, cloruro de etilmagnesio, cloruro de zinc para generar in situ una especie organometálica reactiva, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

- 5 (xii) la reacción de un compuesto de fórmula (XX) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, con un compuesto de fórmula (XIV)



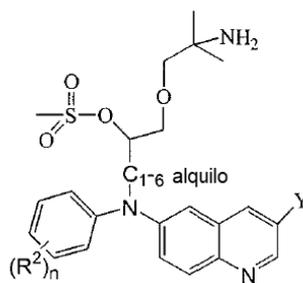
- 10 en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II) o $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)), un ligando adecuado tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-tris-isopropil-bifenilo o 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butóxido de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter;

(xiii) la reacción de un compuesto de fórmula (XXXI)



- 15 Con W_8-CN , donde W_8 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo, bromo, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo $NaHCO_3$, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo agua o dioxano;

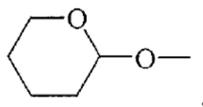
(xiv) la reacción de un compuesto de fórmula (XXXV)



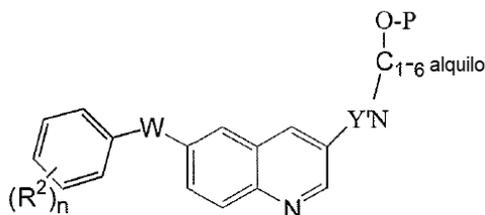
(XXXV)

con una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-diisopropiletilamina y trietilamina, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol;

- 5 (xv) desproteger un compuesto de fórmula (XXVI) en la que P representa un grupo protector adecuado tal como por ejemplo $-O-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ o



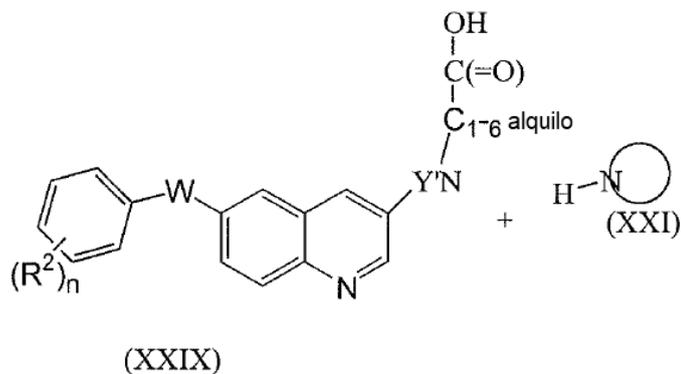
y en donde Y'N representa una unidad estructural -E-D en donde la unidad estructural del anillo D contiene un átomo de nitrógeno



(XXVI)

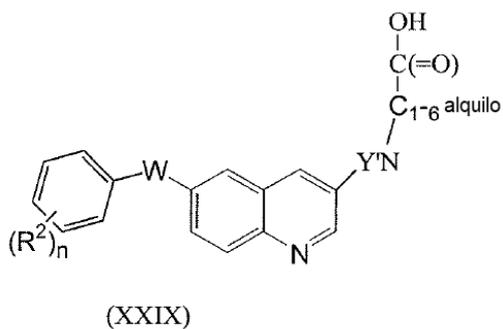
- 10 en la presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, o un agente desililante adecuado, tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio, y un solvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, o tetrahidrofurano;

(xvi) la reacción de un compuesto de fórmula (XXIX) con un compuesto de fórmula (XXI) en donde Y'N representa una unidad estructural E-D en donde la unidad estructural del anillo D contiene un átomo de nitrógeno,



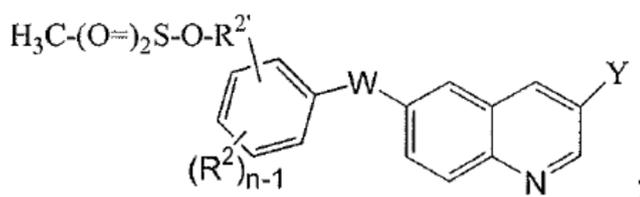
en la presencia de reactivos de acoplamiento peptídico adecuados tales como, 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl;

- 5 (xvii) la reacción de un compuesto de fórmula (XXIX) en donde Y'N representa una unidad estructural E-D en donde la unidad estructural del anillo D contiene un átomo de nitrógeno



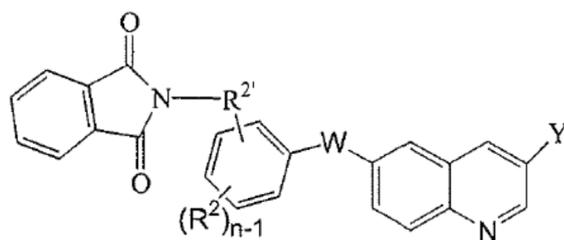
con NHR^4R^5 en la presencia de reactivos de acoplamiento peptídico adecuados tales como 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl y una base adecuada, tal como trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano;

- 10 (xviii) hacer reaccionar el siguiente compuesto



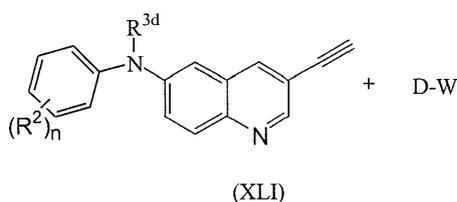
Con NHR^7R^8 en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

- (xviii) desproteger el siguiente compuesto



en la presencia de monohidrato de hidrazina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol;

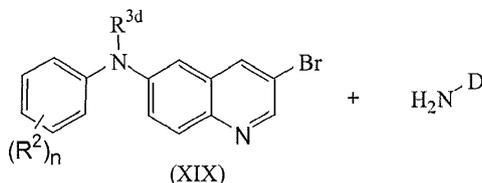
(xix) la reacción de un compuesto de fórmula (XLI) con D-W



5

en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo diclororobis(trifenilfosfina) paladio (II) y yoduro de cobre, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida y acetonitrilo;

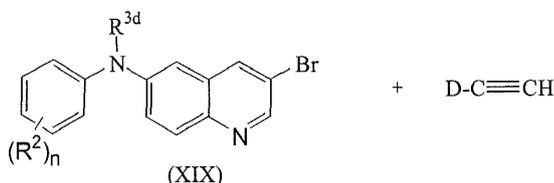
(xx) la reacción de un compuesto de fórmula (XIX) con D-NH₂



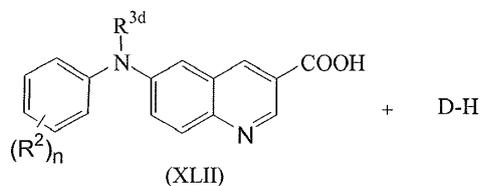
10

en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo (tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0)), un ligando adecuado, tal como por ejemplo 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xantano, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de cesio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano;

(xxi) la reacción de un compuesto de fórmula (XIX) con

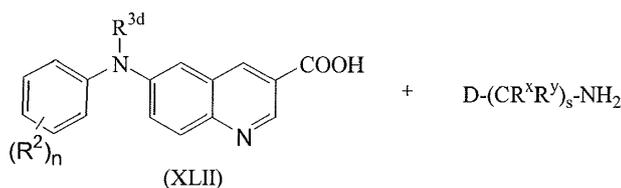


20 (xxii) la reacción de un compuesto de fórmula (XLII) con D-H



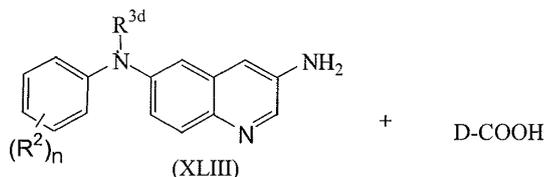
en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados tal como por ejemplo clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno

- 5 (xxiii) la reacción de un compuesto de fórmula (XLII) con D-(CR^xR^y)_s-NH₂



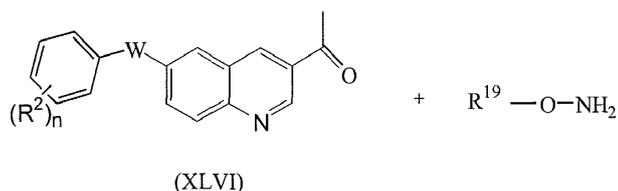
en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados tal como por ejemplo clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno,

- 10 (xxiv) la reacción de un compuesto de fórmula (XLIII) con D-COOH



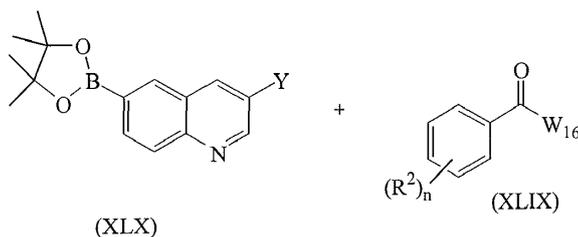
en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados tal como por ejemplo clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno

- 15 (xxv) la reacción de un compuesto de fórmula (XLVI) con R¹⁹-O-NH₂



en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo piridina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol,

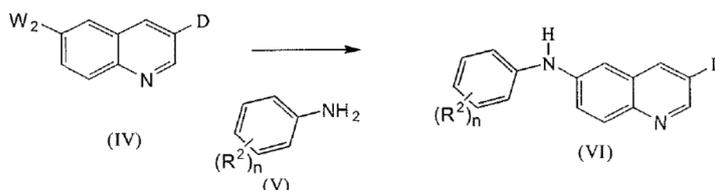
- 20 (xxvi) la reacción de un compuesto de fórmula (XLX) con un compuesto de fórmula (XLIX) en donde W₁₆ representa un grupo saliente adecuado tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares,



en presencia de un catalizador, tal como por ejemplo diclororobis(trifenilfosfina)paladio, una base adecuada, tal como por ejemplo Na₂CO₃, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano

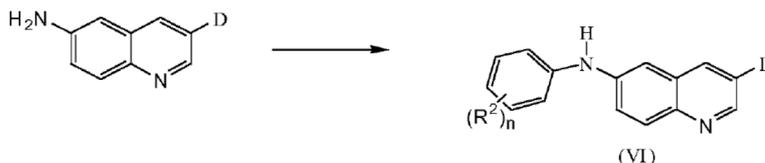
5 en donde las variables son como se definen en el presente documento; y opcionalmente después convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I).

Otra realización es un procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (VI) en la que:



10 se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un intermedio de fórmula (V) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como tert-butóxido de sodio o Cs₂CO₃, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], y un solvente o mezcla de solventes adecuado, tal como por ejemplo dioxano o etilenglicol dimetiléter y agua;

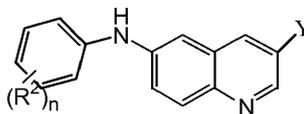
Una realización adicional es un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (VI) en donde:



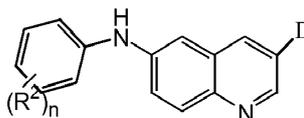
15 el derivado de 6-aminoquinolina se hace reaccionar con un derivado de halofenilo, tal como un derivado de bromo o yodo fenilo, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tris (dibencilidenacetona)dipaladio(0), una base adecuada, tal como Cs₂CO₃, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo o xantphos en un solvente adecuado o mezcla de solvente, tal como por ejemplo 2-metil-2-propanol para dar como resultado un intermedio de fórmula (VI).

20 En una realización adicional, la especificación proporciona un intermedio novedoso. En una realización, la especificación proporciona cualquiera de los intermedios novedosos descritos más arriba.. En otra realización, la especificación proporciona un intermedio novedoso de fórmula (VI) o fórmula (IX).

En una realización, la especificación también se refiere a un compuesto que tiene las siguientes

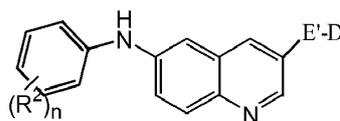


o



25

o fórmula:



en donde E' representa $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_n-$, alquenodilo C_{2-4} opcionalmente sustituido con R^{22} , alquenodilo C_{2-4} opcionalmente sustituido con R^{22} , $\text{CO}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s\text{CO}-$, $-\text{NR}^{22}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s\text{NR}^{22}-$, $-\text{O}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_m-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s\text{S}(\text{O})_m-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s\text{CO}-\text{NR}^{22}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s\text{NR}^{22}-\text{CO}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$;

en donde Y, D, R^2 , y n son como se define para un compuesto de fórmula (I) anterior.

Sustancias, Solvatos o Derivados Farmacéuticamente Aceptables

En esta sección, como en todas las demás secciones de esta solicitud, a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la fórmula (I) incluyen referencias a todos los otros subgrupos, preferencias, realizaciones y ejemplos de los mismos como se definen en el presente documento.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye formas iónicas, sales, solvatos, isómeros ópticos, isómeros geométricos, tautómeros, N-óxidos, e isótopos de los mismos, por ejemplo, como se describe a continuación; preferiblemente, las formas iónicas, o sales o tautómeros o isómeros ópticos o isómeros geométricos o N-óxidos o solvatos de los mismos; y más preferiblemente, las formas iónicas, o sales o tautómeros o solvatos de los mismos, aún más preferiblemente las sales o tautómeros o solvatos de los mismos. Muchos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en forma de sales, por ejemplo sales de adición ácida o, en ciertos casos, sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales de carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención, y las referencias a compuestos de la fórmula (I) incluyen las formas de sal de los compuestos. Se apreciará que las referencias a "derivados" incluyen referencias a formas iónicas, sales, solvatos, isómeros, tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos y formas protegidas de los mismos.

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

Las formas de sal de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables, y se discuten ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge et al. (1977) "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, págs. 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también pueden prepararse como formas intermedias que pueden ser luego convertidas en sales farmacéuticamente aceptables. Tales formas de sales no farmacéuticamente aceptables, que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.

Las sales de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene una unidad estructural básica o ácida por métodos químicos convencionales tales como métodos descritos en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con la base o el ácido apropiados en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se usan medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los compuestos de la invención pueden existir como mono- o di-sales dependiendo del pKa del ácido a partir del cual se forma la sal.

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

así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

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

Si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, $-\text{COOH}$ puede ser $-\text{COO}^-$), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como Na^+ y K^+ , cationes de metales alcalinotérreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes tales como Al^{3+} . Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de amonio (es decir, NH_4^+) y iones de amonio sustituidos (por ejemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+).

Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen una función amina, pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo por reacción con un agente alquilante de acuerdo con métodos bien conocidos por el experto en la materia. Tales compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia de la presente invención a un compuesto de fórmula (I) que contiene una función amina también incluye el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más átomos de nitrógeno se pueden oxidar para formar un N-óxido. Ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o de un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos pueden formarse por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico); véase por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª Edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, se pueden preparar N-óxidos mediante el procedimiento de LW Deady (*Syn. Comm.* (1977), 7, 509-514) en el que el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido m-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte tal como diclorometano.

Los compuestos de la invención pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física implica grados variables de unión iónica y covalente, incluyendo enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será susceptible de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de solvente se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende abarcar tanto solvatos en fase de disolución como solvatos aislables. Ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina y similares. Los compuestos de la invención pueden ejercer sus efectos biológicos mientras están en solución.

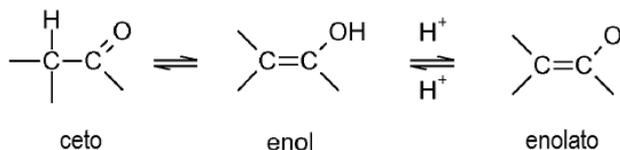
Los solvatos son bien conocidos en química farmacéutica. Pueden ser importantes para los procesos de preparación de una sustancia, por ejemplo, en relación con su purificación, el almacenamiento de la sustancia (por ejemplo, su estabilidad) y la facilidad de manipulación de la sustancia y a menudo se forman como parte de las etapas de aislamiento o purificación de una síntesis química. Una persona experta en la técnica puede determinar por medio de técnicas estándar y de uso prolongado si un hidrato u otro solvato se ha formado por las condiciones de aislamiento o condiciones de purificación utilizadas para preparar un compuesto dado. Ejemplos de tales técnicas incluyen análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría de barrido diferencial (DSC), cristalografía de rayos X (por ejemplo, cristalografía de rayos X de un solo cristal o difracción de rayos X de polvo) y RMN de estado sólido (SS-RMN, también conocida como RMM de rotación en ángulo mágico o MAS-RMN). Tales técnicas forman parte del conjunto de herramientas analíticas estándar del químico experto como RMN, IR, HPLC y MS. Alternativamente, la persona experta puede deliberadamente formar un solvato usando condiciones de cristalización que incluyen una cantidad del solvente requerido para el solvato particular. A continuación, se pueden usar los métodos estándar descritos anteriormente, para establecer si se han formado solvatos. También se incluyen en la fórmula (I) cualesquiera complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas polimorfas (cristalinas) o amorfas y, como tales, se pretende que estén incluidas en el alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en un número de diferentes isómeros geométricos, y las formas

tautómeras, y las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen todas estas formas.

- 5 Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas geométricas isoméricas o tautoméricas y sólo se ha descrito o mostrado específicamente una, todas las otras son sin embargo abarcadas por la fórmula (I). Otros ejemplos de formas tautómeras incluyen, por ejemplo, formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautómeros: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/enediaminas, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol, y nitro/acinitro.



- 10 Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen uno o más centros quirales y pueden existir en forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen todas sus formas isoméricas ópticas (por ejemplo, enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), ya sea como isómeros ópticos individuales, o mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) de dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto lo requiera de otro modo. Los isómeros ópticos pueden caracterizarse e identificarse por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y - o isómeros d y l) o pueden caracterizarse en términos de su estereoquímica absoluta usando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, véase *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4ª Edición, John Wiley & Sons, New York, 1992, páginas 109-114, y véase también Cahn, Ingold & Prelog (1966) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5, 385-415. Los isómeros ópticos se pueden separar mediante una serie de técnicas que incluyen cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral) y tales técnicas son bien conocidas por el experto en la técnica. Como alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos pueden separarse formando sales diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como ácido (+) tartárico, ácido (-)-piroglutámico, ácido (-)-di-toluoil-L-tartárico, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-málico y ácido (-)-canforsulfónico, separando los diastereoisómeros por cristalización preferencial y disociando después las sales para dar el enantiómero individual de la base libre.

- 25 Cuando los compuestos de la fórmula (I) existen como dos o más formas ópticas isoméricas, un enantiómero en un par de enantiómeros puede presentar ventajas sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Por lo tanto, en ciertas circunstancias, puede ser deseable utilizar como agente terapéutico sólo uno de un par de enantiómeros, o solo uno de una pluralidad de diastereoisómeros. Por consiguiente, la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de fórmula (I) que tiene uno o más centros quirales, en las que al menos 55% (por ejemplo, al menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%) del compuesto de fórmula (I) está presente como un único isómero óptico (por ejemplo enantiómero o diastereoisómero). En una realización general, el 99% o más (por ejemplo, sustancialmente toda) de la cantidad total del compuesto de fórmula (I) puede estar presente como un único isómero óptico (por ejemplo enantiómero o diastereoisómero). Cuando se identifica una forma isomérica específica (por ejemplo configuración S, o isómero E), esto significa que dicha forma isomérica está sustancialmente libre de los otros isómeros, es decir, dicha forma isomérica está presente en al menos 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% o más (por ejemplo, sustancialmente todo) de la cantidad total del compuesto de la invención.

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

- 45 En una realización de la invención, la fórmula (I) no incluye dentro de su alcance ésteres de compuestos de la fórmula (I) que llevan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. Ejemplos de ésteres son compuestos que contienen el grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, donde R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} . Ejemplos particulares de grupos éster incluyen, pero no se limitan a, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

- 50 Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster fisiológicamente aceptable metabólicamente lábil). Durante el metabolismo, el grupo éster ($-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$) se escinde para producir el fármaco activo. Tales ésteres pueden formarse por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos de ácido carboxílico ($-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$) en el compuesto original, con, cuando sea apropiado, protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto original, seguida de desprotección si es necesario.

Ejemplos de tales ésteres metabólicamente lábiles incluyen los de la fórmula $-C(=O)OR$ en la que R es: alquilo C_{1-6} (por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, tBu); C_{1-6} aminoalquilo [por ejemplo, aminoetilo; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo]; y aciloxialquilo C_{1-7} [por ejemplo, aciloximetilo; aciloxietilo; pivaloioximetilo; acetoximetilo; 1-acetoxietilo; 1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo; 1-(benzoiloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo; 1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo; 1-ciclohexil-carboniloxietilo; ciclohexiloxycarboniloximetilo; 1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo; (4-tetrahidropiraniloxi) carboniloximetilo; 1-(4-tetrahidropiraniloxi) carboniloxietilo; (4-tetrahidropiranil) carboniloximetilo; y 1-(4-tetrahidropiranil) carboniloxietilo. También se activan enzimáticamente algunos profármacos para producir el compuesto activo.

Proteínas tirosina quinasas (PTK)

- 10 Los compuestos de la invención descritos en la presente invención inhiben o modulan la actividad de ciertas tirosina quinasas y, por lo tanto, los compuestos serán útiles en el tratamiento o profilaxis, en particular el tratamiento, de estados patológicos o condiciones mediadas por dichas tirosina quinasas, en particular FGFR.

FGFR

- 15 La familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) de receptores de proteína tirosina quinasa (PTK) regula una diversidad de funciones fisiológicas incluyendo mitogénesis, cicatrización de heridas, diferenciación celular y angiogénesis y desarrollo. Tanto el crecimiento celular normal como maligno, así como la proliferación, se ven afectados por cambios en la concentración local de FGF, moléculas de señalización extracelular que actúan como factores autocrinos, así como paracrinos. La señalización de FGF autocrina puede ser particularmente importante en la progresión de los cánceres dependientes de hormonas esteroideas a un estado independiente de hormonas. Los
- 20 FGF y sus receptores se expresan a niveles aumentados en varios tejidos y líneas celulares y se cree que la sobreexpresión contribuye al fenotipo maligno. Además, un número de oncogenes son homólogos de genes que codifican receptores de factor de crecimiento, y existe un potencial para la activación aberrante de la señalización dependiente de FGF en cáncer de páncreas humano (Knights et al., *Pharmacology and Therapeutics* 2010 125:1 (105-117) Korc M. et al., *Current Cancer Drug Targets* 2009 9:5 (639-651)).

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

- 30 La interrupción de la vía FGFR1 debe afectar a la proliferación de células tumorales, ya que esta quinasa se activa en muchos tipos de tumores, además de la proliferación de las células endoteliales. La sobreexpresión y activación de FGFR1 en la vasculatura asociada al tumor ha sugerido un papel para estas moléculas en la angiogénesis tumoral.

- 35 Un estudio reciente ha mostrado un vínculo entre la expresión de FGFR1 y la tumorigenicidad en carcinomas lobulares clásicos (CLC). Los CLC representan el 10-15% de todos los cánceres de mama y, en general, carecen de expresión de p53 y Her2 mientras que mantienen la expresión del receptor de estrógeno. Se demostró una amplificación génica de 8p12-p11.2 en ~50% de los casos de CLC y se demostró que esto estaba relacionado con una expresión aumentada de FGFR1. Los estudios preliminares con ARNsi dirigido contra FGFR1, o un inhibidor de molécula pequeña del receptor, mostraron que las líneas celulares que albergaban esta amplificación eran
- 40 particularmente sensibles a la inhibición de esta vía de señalización. El rhabdomioma (RMS) es el sarcoma de tejido blando pediátrico más frecuente que probablemente resulte de la proliferación y diferenciación anormal durante la miogénesis esquelética. Se FGFR1 sobreexpresa en los tumores primarios de rhabdomioma y se asocia con hipometilación de una isla 5 'CpG y expresión anormal de los genes AKT1, NOG y BMP4. FGFR1 también se ha relacionado con cáncer de pulmón escamoso, cáncer colorrectal, glioblastoma, astrocitomas, cáncer
- 45 de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer de útero.

- El receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos tiene alta afinidad por los factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y/o básicos, así como por los ligandos de factor de crecimiento de queratinocitos. El receptor 2 del factor de crecimiento de los fibroblastos también propaga los potentes efectos osteogénicos de los FGF durante
- 50 el crecimiento y la diferenciación de los osteoblastos. Se demostró que las mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de los fibroblastos, que conducen a alteraciones funcionales complejas, inducen una osificación anormal de las suturas craneales (craneosinostosis), lo que implica un papel importante de la señalización del FGFR en la formación ósea intramembranosa. Por ejemplo, en el síndrome de Apert (AP), caracterizado por la osificación prematura de la sutura craneal, la mayoría de los casos se asocian con mutaciones puntuales que generan ganancia
- 55 de función en el receptor del factor de crecimiento fibroblástico 2. Además, el muestreo en pacientes con craneosinostosis sindrómicas indica que el número de mutaciones recurrentes de FGFR2 explica las formas graves del síndrome de Pfeiffer. Mutaciones particulares de FGFR2 incluyen W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S,

C342W, N549H, K641R en FGFR2.

5 Varias anomalías graves en el desarrollo del esqueleto humano, como síndromes de Apert, Crouzon, Jackson-Weiss, cutis gyrata de Beare-Stevenson y Pfeiffer están asociadas con la ocurrencia de mutaciones en el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2. La mayoría, si no todos los casos de síndrome de Pfeiffer (PS) también son causados por la mutación de novo del gen del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos, y recientemente se ha demostrado que las mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos rompen una de las reglas cardinales que rigen la especificidad del ligando. A saber, dos formas de empalme mutante de receptor de factor de crecimiento de fibroblastos, FGFR2c y FGFR2b, han adquirido la capacidad de unirse a y ser activados por ligandos de FGF atípicos. Esta pérdida de especificidad de ligando conduce a señalización aberrante y sugiere que los fenotipos severos de estos síndromes de la enfermedad resultan de la activación dependiente del ligando ectópico del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos.

15 Las aberraciones genéticas de la tirosina quinasa del receptor FGFR3, tales como translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales, dan lugar a receptores FGFR3 expresados o desregulados ectópicamente, constitutivamente activos. Tales anomalías están vinculadas a un subconjunto de mielomas múltiples y en carcinoma de células escamosas de la vejiga, hepatocelular, oral y carcinomas cervicales. Por consiguiente, los inhibidores de FGFR3 serían útiles en el tratamiento de carcinomas de mieloma múltiple, vejiga y cervicales. El FGFR3 también está sobreexpresado en el cáncer de vejiga, en particular en el cáncer de vejiga invasivo. El FGFR3 se activa con frecuencia por mutación en el carcinoma urotelial (UC). El aumento de la expresión se asoció con la mutación (85% de los tumores mutantes mostraron expresión de alto nivel), pero también el 42% de los tumores sin mutación detectable mostraron sobreexpresión, incluyendo muchos tumores invasores musculares. FGFR3 también está relacionado con cáncer de endometrio y tiroides.

25 La sobreexpresión de FGFR4 se ha relacionado con un mal pronóstico tanto en carcinomas de próstata como de tiroides. Además, un polimorfismo de la línea germinal (Gly388Arg) se asocia con una mayor incidencia de cánceres de pulmón, mama, colon, hígado (HCC) y próstata. Además, también se ha encontrado que una forma truncada de FGFR4 (incluyendo el dominio quinasa) está presente en el 40% de los tumores pituitarios pero no está presente en el tejido normal. Se ha observado una sobreexpresión de FGFR4 en tumores de hígado, colon y pulmón. El FGFR4 ha sido implicado en el cáncer colorrectal y el cáncer de hígado, donde la expresión de su ligando FGF19 se eleva con frecuencia. FGFR4 también está relacionado con astrocitomas, rhabdomyosarcoma

30 Las afecciones fibróticas son un problema médico importante debido a la deposición anormal o excesiva de tejido fibroso. Esto ocurre en muchas enfermedades, incluyendo cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como el proceso natural de cicatrización de heridas. Los mecanismos de la fibrosis patológica no se conocen completamente, pero se cree que resultan de las acciones de diversas citoquinas (incluyendo el factor de necrosis tumoral (TNF), los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante beta (TGFβ) implicados en la proliferación de fibroblastos y la deposición de proteínas de la matriz extracelular (incluyendo colágeno y fibronectina), lo que resulta en la alteración de la estructura y función de los tejidos y la subsecuente patología.

40 Una serie de estudios preclínicos ha demostrado la sobreexpresión de factores de crecimiento de fibroblastos en modelos preclínicos de fibrosis pulmonar. Se ha informado que TGFβ1 y PDGF están implicados en el proceso fibrogénico y trabajos adicionales publicados sugieren que la elevación de FGF y el consiguiente aumento en la proliferación de fibroblastos, puede ser en respuesta a TGFβ1 elevado. El potencial beneficio terapéutico de dirigir el mecanismo fibrótico en condiciones tales como la fibrosis pulmonar idiopática (IPF) es sugerido por el efecto clínico informado del agente antifibrótico pirfenidona. La fibrosis pulmonar idiopática (también conocida como alveolitis fibrosante criptogénica) es una condición progresiva que implica la formación de cicatrices en el pulmón. Gradualmente, los sacos de aire de los pulmones son reemplazados por tejido fibrótico, que se vuelve más grueso, causando una pérdida irreversible de la capacidad del tejido para transferir oxígeno al torrente sanguíneo. Los síntomas de la condición incluyen dificultad para respirar, tos seca crónica, fatiga, dolor en el pecho y pérdida de apetito, resultando en una rápida pérdida de peso. La condición es extremadamente grave con aproximadamente 50% de mortalidad después de 5 años.

50 Como tales, los compuestos que inhiben FGFR serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis en tumores, particularmente inhibiendo la angiogénesis. Por lo tanto, se anticipa que los compuestos resultarán útiles en el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos tales como cánceres. En particular, los tumores con mutantes de activación de las tirosina quinasa receptoras o la sobreexpresión de las tirosina quinasa receptoras pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores. Los pacientes con mutantes de activación de cualquiera de las isoformas de las RTK específicas discutidas en el presente documento pueden encontrar también que el tratamiento con inhibidores de RTK es particularmente beneficioso.

Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR)

Las enfermedades proliferativas crónicas se acompañan a menudo de angiogénesis profunda, lo que puede

contribuir a, o mantener, un estado inflamatorio y/o proliferativo, o lo que conduce a la destrucción tisular a través de la proliferación invasiva de vasos sanguíneos.

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

El reconocimiento de la implicación de la angiogénesis en enfermedades mayores se ha acompañado de una investigación para identificar y desarrollar inhibidores de la angiogénesis. Estos inhibidores se clasifican generalmente en respuesta a dianas discretas en la cascada de la angiogénesis, tales como la activación de células endoteliales por una señal angiogénica; síntesis y liberación de enzimas degradativas; migración de células endoteliales; proliferación de células endoteliales; y formación de túbulos capilares. Por lo tanto, la angiogénesis se produce en muchas etapas y están en marcha intentos para descubrir y desarrollar compuestos que trabajen para bloquear la angiogénesis en estas diversas etapas.

Hay publicaciones que enseñan que los inhibidores de la angiogénesis, que trabajan a través diversos mecanismos, son beneficiosos en enfermedades tales como cáncer y metástasis, enfermedades oculares, artritis y hemangioma.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un polipéptido, es mitogénico para las células endoteliales *in vitro* y estimula las respuestas angiogénicas *in vivo*. El VEGF también se ha relacionado con la angiogénesis inapropiada. Las VEGFR son proteínas tirosina quinasas (PTK). Las PTK catalizan la fosforilación de unidades estructurales de tirosina específicas en proteínas implicadas en la función celular, regulando así el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación celular.

Se han identificado tres receptores PTK para VEGF: VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1 o KDR) y VEGFR-3 (Flt-4). Estos receptores están implicados en la angiogénesis y participan en la transducción de la señal. De particular interés es el VEGFR-2, que es un receptor transmembrana PTK expresado principalmente en células endoteliales. La activación de VEGFR-2 por VEGF es un paso crítico en la vía de transducción de señales que inicia la angiogénesis tumoral. La expresión de VEGF puede ser constitutiva de las células tumorales y también puede ser regulada positivamente en respuesta a ciertos estímulos. Uno de tales estímulos es la hipoxia, donde la expresión de VEGF está regulada positivamente tanto en el tumor como en los tejidos asociados del huésped. El ligando de VEGF activa VEGFR-2 por unión con su sitio de unión a VEGF extracelular. Esto conduce a la dimerización de receptores de VEGFRs y autofosforilación de residuos de tirosina en el dominio de quinasa intracelular de VEGFR-2. El dominio de quinasa opera para transferir un fosfato de ATP a los residuos de tirosina, proporcionando así sitios de unión para señalizar proteínas corriente abajo de VEGFR-2 conduciendo finalmente a la iniciación de la angiogénesis.

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

La angiogénesis es un proceso fisiológico de nueva formación de vasos sanguíneos mediado por diversas citoquinas llamadas factores angiogénicos. Aunque su posible función fisiopatológica en los tumores sólidos ha sido ampliamente estudiada durante más de 3 décadas, el aumento de la angiogénesis en la leucemia linfocítica crónica (CLL) y otros trastornos hematológicos malignos se ha reconocido más recientemente. Un aumento del nivel de angiogénesis ha sido documentado por diversos métodos experimentales tanto en la médula ósea como en los ganglios linfáticos de pacientes con CLL. Aunque el papel de la angiogénesis en la fisiopatología de esta enfermedad aún no se ha dilucidado, los datos experimentales sugieren que varios factores angiogénicos juegan un papel en la progresión de la enfermedad. Los marcadores biológicos de la angiogénesis también demostraron ser de relevancia pronóstica en CLL. Esto indica que los inhibidores de VEGFR también pueden ser beneficiosos para pacientes con leucemia tales como CLL.

Para que una masa tumoral alcance un tamaño crítico, debe desarrollar una vasculatura asociada. Se ha propuesto que apuntar a una vasculatura tumoral limitaría la expansión del tumor y podría ser una terapia para el cáncer útil. Las observaciones de crecimiento tumoral han indicado que pequeñas masas tumorales pueden persistir en un tejido sin ninguna vasculatura específica del tumor. La detención del crecimiento de tumores no vascularizados se ha atribuido a los efectos de la hipoxia en el centro del tumor. Más recientemente, se han identificado una variedad de factores proangiogénicos y antiangiogénicos que han llevado al concepto de "interruptor angiogénico", un proceso en el que la interrupción de la relación normal de estímulos angiogénicos e inhibidores en una masa tumoral permite una vascularización autónoma. El interruptor angiogénico parece ser gobernado por las mismas alteraciones

5 genéticas que conducen a la conversión maligna: la activación de oncogenes y la pérdida de genes supresores de tumores. Varios factores de crecimiento actúan como reguladores positivos de la angiogénesis. Entre estos, destacan el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) y la angiogenina. Proteínas como la trombospondina (Tsp-1), la angiostatina y la endostatina funcionan como reguladores negativos de la angiogénesis.

10 La inhibición de VEGFR2 pero no de VEGFR1 interrumpe notablemente la conmutación angiogénica, la angiogénesis persistente y el crecimiento tumoral inicial en un modelo de ratón. En tumores de etapa tardía, emergió la resistencia fenotípica al bloqueo de VEGFR2, a medida que los tumores volvieron a crecer durante el tratamiento después de un período inicial de supresión del crecimiento. Esta resistencia al bloqueo del VEGF implica la reactivación de la angiogénesis tumoral, independiente del VEGF y asociada con la inducción inducida por hipoxia de otros factores proangiogénicos, incluyendo miembros de la familia del FGF. Estas otras señales proangiogénicas están funcionalmente implicadas en la revascularización y revitalización de tumores en la fase de evasión, ya que el bloqueo de FGF afecta la progresión a pesar de la inhibición de VEGF.

15 Existe evidencia de normalización de los vasos sanguíneos de glioblastoma en pacientes tratados con un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor pan-VEGF, AZD2171, en un estudio de fase 2. La determinación por imágenes de RM de la normalización de los vasos en combinación con biomarcadores circulantes proporciona un medio eficaz para evaluar la respuesta a los agentes antiangiogénicos.

PDGFR

20 Un tumor maligno es el producto de la proliferación celular no controlada. El crecimiento celular está controlado por un delicado equilibrio entre factores promotores del crecimiento e inhibidores del crecimiento. En el tejido normal la producción y la actividad de estos factores da lugar a células diferenciadas que crecen de una manera controlada y regulada lo que mantiene la integridad y el funcionamiento normales del órgano. La célula maligna ha evadido este control; el equilibrio natural es perturbado (a través de una variedad de mecanismos) y no regulado, y se produce el crecimiento de células aberrantes. Un factor de crecimiento de importancia en el desarrollo de tumores es el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) que comprende una familia de factores de crecimiento de péptidos que señalizan a través de receptores de tirosina quinasa de superficie celular (PDGFR) y estimulan diversas funciones celulares incluyendo crecimiento, proliferación y diferenciación.

Ventajas de un inhibidor selectivo

30 El desarrollo de inhibidores de quinasa de FGFR con un perfil de selectividad diferenciado proporciona una nueva oportunidad para usar estos agentes dirigidos en subgrupos de pacientes cuya enfermedad es impulsada por la desregulación de FGFR. Los compuestos que presentan una acción inhibitoria reducida en quinasas adicionales, en particular VEGFR2 y PDGFR-beta, ofrecen la oportunidad de tener un efecto secundario diferenciado o un perfil de toxicidad y, como tales, permiten un tratamiento más efectivo de estas indicaciones. Los inhibidores de VEGFR2 y PDGFR-beta están asociados con toxicidades tales como hipertensión o edema, respectivamente. En el caso de los inhibidores de VEGFR2 este efecto hipertensivo suele ser limitante de la dosis, puede estar contraindicado en ciertas poblaciones de pacientes y requiere tratamiento clínico.

Actividad Biológica y Usos Terapéuticos

40 Los compuestos de la invención y sus subgrupos tienen actividad inhibitoria o moduladora del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) y/o actividad inhibitoria o moduladora del receptor del factor endotelial vascular (VEGFR), y/o inhibidor del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) o actividad moduladora, y que será útil para prevenir o tratar estados o afecciones de la enfermedad descritos en el presente documento. Además, los compuestos de la invención, y sus subgrupos, serán útiles en la prevención o tratamiento de enfermedades o estados mediados por las quinasas. Las referencias a la prevención o profilaxis o tratamiento de un estado de enfermedad o condición tal como cáncer incluyen dentro de su alcance el alivio o la reducción de la incidencia de cáncer.

45 Como se usa en el presente documento, el término "modulación", tal como se aplica a la actividad de una quinasa, pretende definir un cambio en el nivel de actividad biológica de la proteína quinasa. Por lo tanto, la modulación abarca cambios fisiológicos que afectan un aumento o disminución de la actividad de proteína quinasa relevante. En este último caso, la modulación puede describirse como "inhibición". La modulación puede surgir directa o indirectamente, y puede estar mediada por cualquier mecanismo y a cualquier nivel fisiológico, incluyendo, por ejemplo, a nivel de expresión génica (incluyendo por ejemplo transcripción, traducción y/o modificación postraducción), a nivel de expresión de genes que codifican elementos reguladores que actúan directa o indirectamente sobre los niveles de actividad de quinasa. Por lo tanto, la modulación puede implicar una expresión elevada o suprimida o una sobre- o subexpresión de una quinasa, incluyendo la amplificación génica (es decir, copias múltiples de genes) y/o expresión aumentada o disminuida por un efecto transcripcional, así como hiper(

hipo)actividad y (des)activación de la proteína quinasa(s) (incluyendo (des)activación) por mutación(es). Los términos "modulado", "modulador" y "modulado" deben interpretarse en consecuencia.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "mediado", tal como se utiliza, por ejemplo, en conjunción con una quinasa como se describe aquí (y aplicado por ejemplo a diversos procesos fisiológicos, enfermedades, estados, condiciones, terapias, tratamientos o intervenciones) opere de manera limitada de modo que los diversos procesos, enfermedades, estados, condiciones, tratamientos e intervenciones a los que se aplica el término son aquellos en los que la quinasa juega un papel biológico. En los casos en que el término se aplica a una enfermedad, estado o condición, el papel biológico desempeñado por una quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la manifestación de los síntomas de la enfermedad, estado o condición (o su etiología o progresión). Por lo tanto, la actividad de quinasa (y en particular los niveles aberrantes de actividad quinasa, por ejemplo sobreexpresión de quinasa) no necesariamente debe ser la causa proximal de la enfermedad, estado o condición: más bien, se contempla que las enfermedades, estados o condiciones mediadas por quinasa incluyen aquellos que tienen etiologías multifactoriales y progresiones complejas en las que la quinasa en cuestión está solo parcialmente involucrada. En los casos en que el término se aplica al tratamiento, profilaxis o intervención, el papel desempeñado por la quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para el funcionamiento del tratamiento, la profilaxis o el resultado de la intervención. Por lo tanto, un estado de enfermedad o estado mediado por una quinasa incluye el desarrollo de resistencia a cualquier fármaco o tratamiento de cáncer en particular.

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

Más particularmente, los compuestos de las fórmulas (I) y sus subgrupos son inhibidores de FGFRs. Por ejemplo, los compuestos de la invención tienen actividad contra FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4, y en particular FGFR seleccionados de FGFR1, FGFR2 y FGFR3; o en particular los compuestos de fórmula (I) y sus subgrupos son inhibidores de FGFR4.

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

Los compuestos de la invención también tienen actividad contra VEGFR.

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

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

En particular, los tumores con mutantes activadores de VEGFR o sobreexpresión de VEGFR y pacientes con niveles elevados de lactato deshidrogenasa sérica pueden ser particularmente sensibles a los compuestos de la invención. Los pacientes con mutantes de activación de cualquiera de las isoformas de los RTK específicos discutidos en la presente invención pueden encontrar también que el tratamiento con los compuestos de la invención es particularmente beneficioso. Por ejemplo, la sobreexpresión de VEGFR en células de leucemia aguda donde el progenitor clonal puede expresar VEGFR. Además, tumores particulares con mutantes activadores o sobreexpresión de cualquiera de las isoformas de FGFR tales como FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 pueden ser particularmente sensibles a los compuestos de la invención y, por lo tanto, los pacientes como se discute en el presente documento con tales tumores particulares también pueden encontrar tratamiento particularmente beneficioso con los compuestos de la invención. Se puede preferir que el tratamiento esté relacionado o dirigido a una forma mutada de una de las tirosina quinasas receptoras, tal como se discute en el presente documento. El diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría realizarse usando técnicas conocidas por un experto en la técnica y como se describe aquí, tales como RTPCR y FISH.

Ejemplos de cánceres que pueden ser tratados (o inhibidos) incluyen, pero no se limitan a, un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de vejiga, mama, colon (por ejemplo carcinomas colorrectales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, urotelial, útero, epidermis, hígado, pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón escamoso),
 5 esófago, cabeza y cuello, vesícula biliar, ovario, páncreas (por ejemplo carcinoma pancreático exocrino), estómago, cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico) (por ejemplo, tumores del estroma gastrointestinal), cérvix, endometrio, tiroides, próstata o piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas o dermatofibrosarcoma protuberans); cáncer pituitario, un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B (por ejemplo, linfoma difuso de células B grandes), linfoma
 10 de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo leucemias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), trastorno mieloproliferativo, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer tiroideo folicular; cáncer hepatocelular, un tumor de origen mesenquimal (por ejemplo sarcoma de Ewing), por ejemplo fibrosarcoma o rabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso
 15 central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma (tal como glioblastoma multiforme) o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratocantoma; cáncer tiroideo folicular; o sarcoma de Kaposi. En particular, cáncer de pulmón escamoso, cáncer de mama, cáncer colorrectal, glioblastoma, astrocitomas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer uterino, cáncer gástrico, cáncer hepatocelular, cáncer de
 20 cérvix, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer de endometrio, cáncer urotelial, cáncer de colon, rabdomyosarcoma, cáncer de glándula pituitaria.

Ciertos cánceres son resistentes al tratamiento con fármacos particulares. Esto puede ser debido al tipo de tumor o puede surgir debido al tratamiento con el compuesto. En este sentido, las referencias al mieloma múltiple incluyen mieloma múltiple sensible al bortezomib o mieloma múltiple refractario. De forma similar, las referencias a leucemia
 25 mielógena crónica incluyen leucemia mielógena crónica sensible a imatinib y leucemia mielógena crónica refractaria. La leucemia mielógena crónica también se conoce como leucemia mielóide crónica, leucemia granulocítica crónica o LMC. Asimismo, la leucemia mielógena aguda, también se denomina leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda, leucemia aguda no linfocítica o LMA.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en el tratamiento de enfermedades hematopoyéticas de proliferación anormal de células ya sean premalignas o estables tales como enfermedades mieloproliferativas. Las enfermedades mieloproliferativas ("MPD") son un grupo de enfermedades de la médula ósea en las que se producen
 30 células en exceso. Están relacionados y pueden evolucionar hacia el síndrome mielodisplásico. Las enfermedades mieloproliferativas incluyen policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria. Otro síntoma hematológico es el síndrome hipereosinofílico. Las enfermedades linfoproliferativas de células T incluyen las derivadas de células asesinas naturales.

Además, los compuestos de la invención pueden usarse para cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico), por ejemplo, tumores estromales gastrointestinales. El cáncer gastrointestinal se refiere a las afecciones malignas del tracto gastrointestinal, incluyendo el esófago, el estómago, el hígado, el sistema biliar, el páncreas, los intestinos y el ano.

40 Por lo tanto, en las composiciones farmacéuticas, o usos de esta invención para tratar una enfermedad o condición que comprende crecimiento celular anómalo, la enfermedad o condición que comprende crecimiento celular anormal en una realización es un cáncer.

Los subconjuntos particulares de cánceres incluyen carcinomas de mieloma múltiple, vejiga, cervical, de próstata y de tiroides, cánceres de pulmón, de mama y de colon.

45 Otro subconjunto de cánceres incluye mieloma múltiple, vejiga, hepatocelular, carcinoma epidermoide oral y carcinomas cervicales.

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

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

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

Otros subconjuntos de cáncer son mieloma múltiple, cáncer de endometrio, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal y carcinomas tiroideos.

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

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

10 Como los compuestos tienen actividad contra FGFR3, serán útiles en el tratamiento de mieloma múltiple y cáncer de vejiga.

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

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

15 Como los compuestos tienen actividad contra FGFR2, serán útiles en el tratamiento de cánceres endometriales, ováricos, gástricos, hepatocelular, uterino, cérvix y colorrectales. El FGFR2 también está sobreexpresado en el cáncer de ovario epitelial, por lo tanto los compuestos de la invención pueden ser específicamente útiles en el tratamiento de cáncer de ovario tal como cáncer de ovario epitelial.

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

En una realización, los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón tal como NSCLC, cáncer de mama, cáncer gástrico y cáncer de hígado (HCC (cáncer hepatocelular)).

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

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

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

35 El hecho de que un cáncer particular sea o no sensible a la inhibición de la señalización FGFR o VEGFR se puede determinar mediante un ensayo de crecimiento celular como se expone a continuación o mediante un método como se expone en la sección titulada "Métodos de diagnóstico".

Los compuestos de la invención, y en particular los compuestos que tienen FGFR, o actividad inhibidora de VEGFR, pueden ser particularmente útiles en el tratamiento o prevención de cánceres de un tipo asociado o caracterizado por la presencia de niveles elevados de FGFR, o VEGFR, por ejemplo los cánceres referidos en este contexto en la sección introductoria de esta solicitud.

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

45 Se ha descubierto que algunos inhibidores de FGFR pueden usarse en combinación con otros agentes anticáncer. Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar un inhibidor que induce apoptosis con otro agente que actúa a través de un mecanismo diferente para regular el crecimiento celular, tratando así dos de los rasgos característicos del desarrollo del cáncer. Ejemplos de tales combinaciones se exponen a continuación.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de otras afecciones que resultan de trastornos en la proliferación tales como la diabetes mellitus tipo II o no dependiente de insulina, enfermedades autoinmunes,

traumatismo craneal, accidente cerebrovascular, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tales como Alzheimer, enfermedad neuronal, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y enfermedad de Pick, por ejemplo, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.

5 Un subgrupo de estados de enfermedad y condiciones en los que los compuestos de la invención pueden ser útiles consiste en enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y cicatrización de heridas.

También se sabe que el FGFR y el VEGFR juegan un papel en la apoptosis, la angiogénesis, la proliferación, la diferenciación y la transcripción y por lo tanto los compuestos de la invención también podrían ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades distintas del cáncer; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada por autoinmunidad, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus autoinmune, reacciones de hipersensibilidad al eczema, asma, EPOC, rinitis y enfermedad del tracto respiratorio superior; enfermedades cardiovasculares, por ejemplo hipertrofia cardiaca, reestenosis, aterosclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrópica, retinitis pigmentosa, atropia muscular espinal y degeneración cerebelar; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, lesiones isquémicas asociadas a infartos de miocardio, lesiones por accidente cerebrovascular y reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o alcohólicas, enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor por cáncer.

20 Además, las mutaciones de FGFR2 están asociadas con varias anomalías graves en el desarrollo del esqueleto humano y por lo tanto los compuestos de la invención podrían ser útiles en el tratamiento de anomalías en el desarrollo del esqueleto humano, incluyendo la osificación anormal de las suturas craneales (craneosinostosis), síndrome de Apert (AP), síndrome de Crouzon, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrate y síndrome de Pfeiffer.

25 El compuesto de la invención, que tiene FGFR tal como actividad inhibidora de FGFR2 o FGFR3, puede ser particularmente útil en el tratamiento o prevención de las enfermedades esqueléticas. Enfermedades esqueléticas particulares son acondroplasia o enanismo tanatofórico (también conocida como displasia tanatofórica).

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

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

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de FGFR1-4, VEGFR y/o PDGFR A/B puede medirse usando los ensayos expuestos en los ejemplos más adelante y el nivel de actividad exhibido por un compuesto dado puede definirse en términos del valor de IC₅₀. Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos que tienen un valor de IC₅₀ inferior a 1 μM, más preferiblemente inferior a 0.1 μM.

45 La invención proporciona compuestos que tienen actividad inhibidora o moduladora de FGFR y que pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de estados patológicos o estados mediados por FGFR quinasas.

En una realización, se proporciona un compuesto como se define aquí para uso en terapia, para su uso como medicamento. En una realización adicional, se proporciona un compuesto como se define aquí para uso en la profilaxis o tratamiento, en particular en el tratamiento, de un estado de enfermedad o estado mediado por una FGFR quinasa.

Así, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para aliviar o reducir la incidencia de cáncer. Por lo tanto, en una realización adicional, se proporciona un compuesto como se define aquí para uso en la profilaxis o tratamiento, en particular el tratamiento, de cáncer. En una realización, el compuesto como se define aquí es para uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer dependiente de FGFR. En una realización, el compuesto como se define

aquí es para uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer mediado por FGFR quinasa.

Por consiguiente, el presente documento proporciona:

- 5 - Un método para la profilaxis o tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediado por una FGFR quinasa, método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de fórmula (I) como se define aquí.
- Un método para la profilaxis o tratamiento de un estado o condición de enfermedad como se describe aquí, cuyo método comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.
- Un método para la profilaxis o tratamiento de cáncer, método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de fórmula (I) como se define aquí.
- 10 - Un método para aliviar o reducir la incidencia de un estado de enfermedad o estado mediado por una quinasa de FGFR, método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.
- Un método para inhibir una quinasa FGFR, método que comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto inhibidor de quinasa de fórmula (I) como se define aquí.
- 15 - Un método para modular un proceso celular (por ejemplo, división celular) inhibiendo la actividad de una FGFR quinasa usando un compuesto de fórmula (I) como se define aquí.
- Un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para su uso como un modulador de un proceso celular (por ejemplo división celular) inhibiendo la actividad de una FGFR quinasa.
- 20 - Un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer, en particular el tratamiento de cáncer.
- Un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para uso como un modulador (por ejemplo inhibidor) de FGFR.
- El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediado por una FGFR quinasa, teniendo el compuesto la fórmula (I) como se define aquí.
- 25 - El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado o condición de enfermedad como se describe aquí.
- El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento, en particular el tratamiento, de cáncer.
- 30 - El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para modular (por ejemplo inhibir) la actividad de FGFR.
- Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí en la fabricación de un medicamento para modular un proceso celular (por ejemplo división celular) inhibiendo la actividad de una FGFR quinasa.
- 35 - El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para profilaxis o tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por una sobreexpresión de una FGFR quinasa (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).
- El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un cáncer, siendo el cáncer uno que se caracteriza por una sobreexpresión de una FGFR quinasa (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).
- 40 - El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de cáncer en un paciente seleccionado de una subpoblación que posee aberraciones genéticas de FGFR3 quinasa.
- El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de cáncer en un paciente que ha sido diagnosticado como parte de una subpoblación que posee aberraciones genéticas de FGFR3 quinasa.

- Un método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por una sobreexpresión de una quinasa FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), comprendiendo el método administrar un compuesto de fórmula (I) como se define aquí.

5 - Un método para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o afección caracterizada por una sobreexpresión de una quinasa FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), comprendiendo el método administrar un compuesto de fórmula (I) como se define aquí.

10 - Un método para la profilaxis o tratamiento de (o alivio o reducción de la incidencia de) cáncer en un paciente que sufre o de quien se sospecha que padece cáncer; método que comprende (i) someter a un paciente a una prueba de diagnóstico para determinar si el paciente posee una aberración genética del gen FGFR3; y (ii) donde el paciente posee dicha variante, a continuación administrar al paciente un compuesto de fórmula (I) como se define aquí que tiene actividad inhibidora de FGFR3 quinasa.

15 - Un método para la profilaxis o tratamiento de (o alivio o reducción de la incidencia de) un estado o condición de enfermedad caracterizada por una sobreexpresión de una FGFR quinasa (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4); que comprende (i) someter a un paciente a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de la sobreexpresión de una quinasa FGFR (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4) y (ii) donde la prueba diagnóstica es indicativa de una sobreexpresión de una quinasa FGFR, administrando después al paciente un compuesto de fórmula (I) como se define aquí que tiene actividad inhibidora de FGFR quinasa.

20 En una realización, la enfermedad mediada por las quinasas de FGFR es una enfermedad relacionada con la oncología (por ejemplo, cáncer). En una realización, la enfermedad mediada por FGFR quinasas es una enfermedad no relacionada con la oncología (por ejemplo, cualquier enfermedad descrita en el presente documento que excluya el cáncer). En una realización, la enfermedad mediada por FGFR quinasas es una condición descrita en el presente documento. En una realización, la enfermedad mediada por las quinasas FGFR es una condición esquelética descrita en el presente documento. Las anomalías particulares en el desarrollo del esqueleto humano incluyen la osificación anormal de las suturas craneales (craneosinostosis), el síndrome de Apert (AP), el síndrome de Crouzon,
25 el síndrome de Jackson-Weiss, el síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrate, el síndrome de Pfeiffer, la acondroplasia y el enanismo tanatofórico (también conocido como displasia tanatofórica).

Quinasas mutadas

30 Las mutaciones de quinasa resistentes a fármacos pueden surgir en poblaciones de pacientes tratadas con inhibidores de quinasa. Estas ocurren, en parte, en las regiones de la proteína que se unen o interactúan con el inhibidor particular usado en la terapia. Dichas mutaciones reducen o aumentan la capacidad del inhibidor para unirse e inhibir la quinasa en cuestión. Esto puede ocurrir en cualquiera de los residuos de aminoácidos que interactúan con el inhibidor o son importantes para soportar la unión de dicho inhibidor a la diana. Un inhibidor que se une a una quinasa objetivo sin requerir la interacción con el residuo de aminoácido mutado probablemente no será afectado por la mutación y se mantendrá como un inhibidor efectivo de la enzima.

35 Un estudio en muestras de pacientes con cáncer gástrico mostró la presencia de dos mutaciones en FGFR2, Ser167Pro en el exón IIIa y una mutación del sitio de empalme 940-2A-G en el exón IIIc. Estas mutaciones son idénticas a las mutaciones activadoras de la línea germinal que causan síndromes de craneosinostosis y se observaron en el 13% de los tejidos de cáncer gástrico primario estudiados. Además, se observaron mutaciones activadoras en FGFR3 en el 5% de las muestras de pacientes ensayadas y la sobreexpresión de FGFRs se ha correlacionado con un mal pronóstico en este grupo de pacientes.
40

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

45 Por lo tanto, los compuestos de la invención encontrarán aplicación particular en relación con cánceres que expresan una diana molecular mutada tal como FGFR. El diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría realizarse usando técnicas conocidas por un experto en la técnica y como se describe aquí, tales como RTPCR y FISH.

50 Se ha sugerido que las mutaciones de un residuo de treonina conservado en el sitio de unión a ATP de FGFR resultarían en resistencia a inhibidores. El aminoácido valina 561 ha sido mutado a una metionina en FGFR1 que corresponde a mutaciones previamente descritas encontradas en Abl (T315) y EGFR (T766) que han demostrado conferir resistencia a inhibidores selectivos. Los datos de ensayo para FGFR1 V561 M mostraron que esta mutación confería resistencia a un inhibidor de tirosina quinasa en comparación con el de tipo salvaje.

Métodos de diagnóstico

Antes de la administración de un compuesto de fórmula (I), un paciente puede ser cribado para determinar si una enfermedad o afección de la que el paciente está o puede estar sufriendo es una que sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene actividad Contra FGFR, y/o VEGFR.

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

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

Por ejemplo, se han identificado mutaciones puntuales que engendran ganancia de función en FGFR2 en una serie de condiciones. En particular, se han identificado mutaciones activadoras en FGFR2 en el 10% de los tumores endometriales.

20 Además, se han identificado aberraciones genéticas de la tirosina quinasa del receptor FGFR3 tales como translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales que dan lugar a receptores FGFR3 constitutivamente activos, expresados o desregulados ectópicamente, y están relacionadas con un subgrupo de mielomas múltiples, carcinomas de vejiga y cervicales. Se ha identificado una mutación particular T674I del receptor de PDGF en pacientes tratados con imatinib. Además, se demostró una amplificación genética de 8p12-p11.2 en ~50% de los casos de cáncer de mama lobular (CLC), y se demostró que estaba relacionada con una mayor expresión de FGFR1. Los estudios preliminares con ARNs dirigidos contra FGFR1, o un inhibidor de molécula pequeña del receptor, mostraron que las líneas celulares que albergaban esta amplificación eran particularmente sensibles a la inhibición de esta vía de señalización.

30 Alternativamente, se puede analizar una muestra biológica tomada de un paciente para determinar la pérdida de un regulador o supresor negativo de FGFR o VEGFR. En el presente contexto, el término "pérdida" abarca la eliminación de un gen que codifica el regulador o supresor, el truncamiento del gen (por ejemplo por mutación), el truncamiento del producto transcrito del gen o la inactivación del producto transcrito (por ejemplo, por mutación puntual) o secuestro por otro producto génico.

35 El término sobreexpresión incluye expresión elevada o sobreexpresión, incluyendo amplificación de genes (es decir, múltiples copias de genes) y expresión aumentada por un efecto transcripcional, e hiperactividad y activación, incluyendo activación por mutaciones. De este modo, el paciente puede someterse a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de la sobreexpresión de FGFR y/o VEGFR. El término diagnóstico incluye el cribado. Por marcador se incluyen marcadores genéticos que incluyen, por ejemplo, la medición de la composición de ADN para identificar mutaciones de FGFR y/o VEGFR. El término marcador también incluye marcadores que son característicos de la regulación de FGFR y/o VEGFR, incluyendo la actividad enzimática, niveles enzimáticos, estado enzimático (por ejemplo, fosforilado o no) y niveles de ARNm de las proteínas anteriormente mencionadas.

Las pruebas de diagnóstico y las cribas se realizan típicamente en una muestra biológica seleccionada de muestras de biopsia de tumor, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales de vertido), biopsias de heces, esputo, análisis cromosómico, líquido pleural, líquido peritoneal, frotis bucales, biopsia u orina.

45 Los métodos de identificación y análisis de las mutaciones y la sobreexpresión de las proteínas son conocidos por un experto en la técnica. Los métodos de cribado podrían incluir, pero no están limitados a, métodos estándar tales como reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (RT-PCR) o hibridación in situ tal como hibridación in situ fluorescente (FISH).

50 La identificación de un individuo portador de una mutación en FGFR y/o VEGFR puede significar que el paciente sería particularmente adecuado para el tratamiento con un inhibidor de FGFR, y/o VEGFR. Los tumores pueden ser seleccionados preferentemente para la presencia de una variante de FGFR, y/o VEGFR antes del tratamiento. El proceso de selección implicará típicamente secuenciación directa, análisis de microarreglos de oligonucleótidos o un anticuerpo específico mutante. Además, el diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría realizarse utilizando técnicas conocidas por un experto en la técnica y como se describe aquí, tales como RT-PCR y FISH.

Además, las formas mutantes de, por ejemplo FGFR o VEGFR2, pueden identificarse por secuenciación directa de,

por ejemplo, biopsias de tumores usando PCR y métodos para secuenciar productos de PCR directamente como se ha descrito anteriormente. El experto en la técnica reconocerá que todas las técnicas bien conocidas para la detección de la sobreexpresión, activación o mutaciones de las proteínas anteriormente mencionadas podrían ser aplicables en el presente caso.

5 En la criba por RT-PCR, se evalúa el nivel de ARNm en el tumor creando una copia de ADNc del ARNm seguida de amplificación del ADNc por PCR. Los métodos de amplificación por PCR, la selección de cebadores y las condiciones para la amplificación, son conocidos por un experto en la técnica. Las manipulaciones de ácidos nucleicos y PCR se llevan a cabo por métodos estándar, como se describe por ejemplo en Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. et al., eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego. Reactions and manipulations involving nucleic acid techniques are also described in Sambrook et al., (2001), 3rd Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Alternativamente, se puede usar un kit disponible comercialmente para RT-PCR (por ejemplo Roche Molecular Biochemicals), o metodología como se expone en las Patentes de los Estados Unidos 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864 y 6,218,529. Un ejemplo de una técnica de hibridación in situ para evaluar la expresión de ARNm sería hibridación in situ con fluorescencia (FISH) (véase Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, 152:649).

Generalmente, la hibridación in situ comprende las siguientes etapas principales: (1) fijación del tejido por analizar; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico diana y para reducir uniones no específicas; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos con el ácido nucleico en la estructura o tejido biológico; (4) lavados post-hibridación para eliminar los fragmentos de ácido nucleico no unidos en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridados. Las sondas utilizadas en tales aplicaciones se marcan típicamente, por ejemplo, con radioisótopos o informadores fluorescentes. Las sondas preferidas son suficientemente largas, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100 o 200 nucleótidos a aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación específica con los ácidos nucleicos diana bajo condiciones restrictivas. Los métodos estándar para llevar a cabo FISH se describen en Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Protocolos Actuales en Biología Molecular*, John Wiley & Sons Inc y *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by John M. S. Bartlett in *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*.

Los métodos para el perfilamiento de la expresión génica están descritos (DePrimo et al., (2003), *BMC Cancer*, 3:3). En resumen, el protocolo es el siguiente: se sintetiza ADNc de doble cadena a partir del ARN total usando un oligómero (dT)₂₄ para cebar la primera síntesis de la cadena de ADNc, seguido por la síntesis de la segunda cadena de ADNc con cebadores hexámeros aleatorios. El ADNc de doble cadena se utiliza como molde para la transcripción *in vitro* de ARNc usando ribonucleótidos biotinilados. El ARNc se fragmentó químicamente de acuerdo con los protocolos descritos por Affymetrix (Santa Clara, CA, EE.UU.), y luego se hibridó durante la noche en Human Genome Arrays.

Alternativamente, los productos proteicos expresados a partir de los ARNm se pueden ensayar mediante inmunohistoquímica de muestras tumorales, inmunoensayo en fase sólida con placas de microtitulación, inmunoprecipitación Western, electroforesis bidimensional en gel de SDS-poliacrilamida, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la técnica para la detección de proteínas específicas. Los métodos de detección incluirían el uso de anticuerpos específicos del sitio. El experto en la materia reconocerá que todas las técnicas bien conocidas para la detección de la sobreexpresión de FGFR y/o VEGFR o la detección de variantes o mutantes de FGFR y/o VEGFR podrían ser aplicables en el presente caso.

Los niveles anormales de proteínas tales como FGFR o VEGFR pueden medirse usando ensayos enzimáticos convencionales, por ejemplo, los ensayos descritos en el presente documento. La activación o sobreexpresión también podría detectarse en una muestra de tejido, por ejemplo, un tejido tumoral. Midiendo la actividad de tirosina quinasa con un ensayo tal como el de Chemicon International. La tirosina quinasa de interés sería inmunoprecipitada a partir del lisado de la muestra y su actividad sería medida.

Métodos alternativos para la medición de la sobreexpresión o activación de FGFR o VEGFR incluyendo las isoformas de los mismos, incluyen la medición de la densidad de microvasos. Esto puede medirse, por ejemplo, usando los métodos descritos por Orre y Rogers (*Int. J Cancer* (1999), 84(2) 101-8). Los métodos de ensayo también incluyen el uso de marcadores, por ejemplo, en el caso de VEGFR, estos incluyen CD31, CD34 y CD105.

Por lo tanto, todas estas técnicas podrían usarse también para identificar tumores particularmente adecuados para el tratamiento con los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de un paciente que tiene un FGFR mutado. La mutación G697C en FGFR3 se observa en el 62% de los carcinomas de células escamosas orales y provoca la activación constitutiva de la actividad de quinasa. Las mutaciones activadoras de FGFR3 también se han identificado en casos de carcinoma de vejiga. Estas mutaciones eran de 6 clases con diferentes grados de

prevalencia: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. Además, se ha encontrado que un polimorfismo Gly388Arg en FGFR4 está asociado con una mayor incidencia y agresividad de cáncer de próstata, colon, pulmón, hígado (HCC) y cáncer de mama.

5 Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención incluye el uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un estado o afección de enfermedad en un paciente que ha sido sometido a cribado y de quien se ha determinado que padece, o está en riesgo de sufrir de una enfermedad o afección que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que tenga actividad contra FGFR.

Mutaciones particulares para las que un paciente se somete a cribado incluyen G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, mutaciones K652Q en FGFR3 y polimorfismo Gly388Arg en FGFR4.

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

15 La determinación por imágenes RM de la normalización de los vasos (por ejemplo, utilizando eco de gradiente en imágenes de resonancia magnética, eco de giro y potenciación del contraste para medir el volumen sanguíneo, el tamaño relativo del vaso y la permeabilidad vascular) en combinación con biomarcadores circulantes (CPCs), CECs, SDF1, y FGF2) también puede usarse para identificar tumores resistentes a VEGFR2 para el tratamiento con un compuesto de la invención.

Composiciones y combinaciones farmacéuticas

20 En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los presentes compuestos se pueden formular en diversas formas farmacéuticas para fines de administración.

En una realización, la composición farmacéutica (por ejemplo, formulación) comprende al menos un compuesto activo de la invención junto con uno o más vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, agentes de carga, reguladores, estabilizadores, conservantes, lubricantes u otros materiales bien conocidos por los expertos en la técnica y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos.

25 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, como ingrediente activo, en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para administración oral, parenteral, tópica, intranasal, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal o transdérmica. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para administración oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos.

30

35

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo usualmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, para ayudar a la solubilidad, por ejemplo. Pueden prepararse soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no causan un efecto deletéreo significativo a la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una mancha, como un ungüento. Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma unitaria de dosificación, tal como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y

40

45

50

55

múltiplos segregados de los mismos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de unidad de dosificación, tal como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos con rayas o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiplos segregados de los mismos.

El compuesto de la invención se administra en una cantidad suficiente para ejercer su actividad antitumoral.

Los expertos en la técnica podrían determinar fácilmente la cantidad eficaz a partir de los resultados de ensayo presentados a continuación. En general se contempla que una cantidad terapéuticamente eficaz sería de 0.005 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, y en particular de 0.005 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como una, dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas de dosificación unitarias, por ejemplo, que contienen de 0.5 a 500 mg, en particular de 1 mg a 500 mg, más en particular de 10 mg a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0.05 a 99% en peso, más preferiblemente de 0.1 a 70% en peso, incluso más preferiblemente de 0.1 a 50% en peso del compuesto de la presente invención, y de 1 a 99.95% en peso, más preferiblemente de 30 a 99.9% en peso, incluso más preferiblemente de 50 a 99.9% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.

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

Para el tratamiento de las condiciones anteriores, los compuestos de la invención se pueden emplear ventajosamente en combinación con uno o más agentes medicinales, más particularmente, con otros agentes anticáncer o coadyuvantes en la terapia del cáncer. Ejemplos de agentes anticáncer o adyuvantes (agentes de soporte en la terapia) incluyen, pero no se limitan a:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo cisplatino opcionalmente combinado con amifostina, carboplatino o oxaliplatino;

- compuestos de taxano, por ejemplo paclitaxel, partículas de paclitaxel ligadas a proteínas (Abraxane™) o docetaxel;

- inhibidores de la topoisomerasa I, tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecán, SN-38, topotecán, topotecán hcl;

- inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas antitumorales o derivados de podofilotoxina, por ejemplo etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido;

- alcaloides antitumorales vinca, por ejemplo vinblastina, vincristina o vinorelbina;

- derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina hcl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;

- agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea, por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina, tiotepa, melfalán (melfalán), lomustina, altretamina, busulfán, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente en combinación con mesna, piprobromano, procarbazona, estreptozocina, telozolomida, uracilo;

- derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo daunorrubicina, doxorubicina opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxilo, idarrubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina hcl, valrubicina;

- moléculas que se dirigen al receptor de IGF-1 por ejemplo picropodofilina;

- derivados de tetracarcina, por ejemplo tetrocarcina A;

- glucocorticoides por ejemplo prednisona;

- anticuerpos, por ejemplo trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
- 5
- antagonistas de receptores de estrógenos o moduladores selectivos de receptores de estrógenos o inhibidores de síntesis de estrógenos, por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
 - inhibidores de la aromatasa tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
 - agentes diferenciadores tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA), por ejemplo acutano;
 - inhibidores de ADN metiltransferasa, por ejemplo, azacitidina o decitabina;
- 10
- antifolatos por ejemplo disodio premetrexed;
 - antibióticos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
 - antimetabolitos, por ejemplo clofarabina, aminopterina, citosina arabinósido o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- 15
- agentes inductores de apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo YC 137, BH 312, ABT 737, gosipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
 - agentes aglutinantes de tubulina, por ejemplo combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- 20
- inhibidores de la quinasa (por ejemplo, inhibidores de EGFR (receptor del factor epitelial de crecimiento), MTKI (inhibidores de la quinasa múltiples), inhibidores de mTOR), por ejemplo flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, ditosilato de lapatinib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus;
 - inhibidores de farnesiltransferasa, por ejemplo tipifarnib;
 - inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), por ejemplo butirato de sodio, ácido suberoilánilida hidroxamida (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricoestatina A, vorinostat;
 - Inhibidores de la vía ubiquitina-proteasoma por ejemplo PS-341, MLN .41 o bortezomib;
- 25
- Yondelis;
 - inhibidores de la telomerasa, por ejemplo telomestatina;
 - Inhibidores de la metaloproteínasa matriz, por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o metastat.
 - Interleucinas recombinantes, por ejemplo aldesleucina, denileucina difitox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b
- 30
- Inhibidores de MAPK
 - Retinoides, por ejemplo, alitretinoína, bexaroteno, tretinoína
 - Trióxido de arsénico
 - Asparaginasa
- 35
- Esteroides, por ejemplo, propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona
 - Agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida
 - Talidomida, lenalidomida

- Mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa

- miméticos BH3, por ejemplo ABT-737

- Inhibidores de MEK por ejemplo PD98059, AZD6244, CI-1040

5 - análogos del factor estimulador de colonias, por ejemplo filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o sus análogos (por ejemplo darbepoetina alfa); Interleucina 11; oprelvekin; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermina.

- un inhibidor de la 17alfa-hidroxilasa-17,20-liasa del citocromo P450 esteroideal (CYP17), por ejemplo abiraterona, acetato de abiraterona.

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

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

15 El término "radiosensibilizador", tal como se usa en el presente documento, se define como una molécula, preferiblemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a radiación ionizante y/o para promover el tratamiento de enfermedades que son tratables con radiación ionizante.

20 El término "quimiosensibilizador", tal como se utiliza aquí, se define como una molécula, preferiblemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o promover el tratamiento de enfermedades que son tratables con agentes quimioterapéuticos.

25 Se han sugerido, en la bibliografía, varios mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores incluyendo: radiosensibilizadores de células hipóxicas (por ejemplo, compuestos de 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriazina) que imitan oxígeno o se comportan alternativamente como agentes biorreductores bajo hipoxia; los radiosensibilizadores de células no hipóxicas (por ejemplo, pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases de ADN y preferiblemente incorporarse en el ADN de células cancerosas y, de este modo, promover la rotura inducida por radiación de moléculas de ADN y/o prevenir los mecanismos normales de reparación de ADN; y varios otros posibles mecanismos de acción han sido planteados para los radiosensibilizadores en el tratamiento de la enfermedad.

30 Muchos protocolos de tratamiento del cáncer emplean actualmente radiosensibilizadores en conjunción con la radiación de rayos X. Ejemplos de radiosensibilizadores radiológicos activados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodeoxicitidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxiaurea, cisplatino, y análogos terapéuticamente eficaces y derivados de los mismos. La terapia fotodinámica (TFD) de los cánceres emplea luz visible como activador de la radiación del agente sensibilizador. Ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, pero no se limitan a: derivados de hematoporfirina, Photofrin, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, foborbida-
35 a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc y análogos y derivados terapéuticamente efectivos de los mismos.

40 Los radiosensibilizadores se pueden administrar conjuntamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros compuestos, incluyendo pero sin limitarse a: compuestos que promueven la incorporación de radiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes y/o oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otras enfermedades.

45 Los quimiosensibilizadores se pueden administrar conjuntamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros compuestos, incluyendo pero sin limitarse a: compuestos que promueven la incorporación de quimiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes y/o oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad. Los antagonistas de calcio, por ejemplo verapamilo, se encuentran útiles en combinación con agentes antineoplásicos para establecer quimiosensibilidad en
50 células tumorales resistentes a agentes quimioterapéuticos aceptados y para potenciar la eficacia de tales compuestos en neoplasias malignas sensibles a fármacos.

- 5 En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los componentes de las combinaciones de acuerdo con la invención, es decir, uno o más agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Los componentes se pueden formular por separado en composiciones farmacéuticas individuales o en una composición farmacéutica unitaria que contiene todos los componentes.
- Por lo tanto, la presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende uno o más agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención junto con un vehículo farmacéutico.
- La presente invención se refiere además al uso de una combinación de acuerdo con la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células tumorales.
- 10 La presente invención se refiere además a un producto que contiene como primer ingrediente activo un compuesto de acuerdo con la invención y como ingrediente activo adicional uno o más agentes anticáncer, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.
- 15 El uno o más agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden administrar simultáneamente (por ejemplo, en composiciones separadas o unitarias) o secuencialmente en cualquier orden. En este último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un período y en una cantidad y manera que sean suficientes para asegurar que se consiga un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método y el orden de administración preferidos y las respectivas cantidades de dosificación y regímenes para cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y el compuesto de la presente invención que se administra, de su vía de administración, del tumor particular y el huésped particular que se está tratando. El método óptimo y el orden de administración y las cantidades de dosificación y régimen pueden ser fácilmente determinados por los expertos en la técnica usando métodos convencionales y en vista de la información aquí expuesta.
- 20 La proporción en peso del compuesto de acuerdo con la presente invención y el uno o más agentes anticancerígenos cuando se da como una combinación puede ser determinada por el experto en la técnica. Dicha proporción y la dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del otro agente anticancerígeno utilizado, de la afección particular que se está tratando, de la gravedad de la afección tratada, de la edad, peso, sexo, la dieta, el tiempo de administración y la condición física general del paciente en particular, el modo de administración, así como otros medicamentos que el individuo puede tomar, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que la cantidad diaria efectiva puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Una relación en peso particular para el presente compuesto de fórmula (I) y otro agente anticancerígeno puede variar de 1/10 a 10/1, más en particular de 1/5 a 5/1, aún más en particular de 1/3 a 3/1.
- 25 El compuesto de coordinación de platino se administra ventajosamente en una dosis de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 400 mg/m^2 , particularmente para cisplatino en una dosificación de aproximadamente 75 mg/m^2 y para carboplatino en aproximadamente 300 mg/m^2 por curso de tratamiento.
- 35 El compuesto de taxano se administra ventajosamente en una dosificación de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 75 a 250 mg/m^2 , particularmente para paclitaxel en una dosificación de aproximadamente 175 a 250 mg/m^2 y para docetaxel en aproximadamente 75 a 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.
- 40 El compuesto de camptotecina se administra ventajosamente en una dosificación de 0.1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo de 1 a 300 mg/m^2 , particularmente para irinotecán en una dosificación de aproximadamente 100 a 350 mg/m^2 y para topotecán en aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 por curso de tratamiento.
- 45 El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 250 mg/m^2 , particularmente para etopósido en una dosificación de aproximadamente 35 a 100 mg/m^2 y para tenipósido en aproximadamente 50 a 250 mg/m^2 por curso de tratamiento.
- 50 El alcaloide antitumoral vinca se administra ventajosamente en una dosificación de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, particularmente para vinblastina en una dosificación de aproximadamente 3 a 12 mg/m^2 , para vincristina en una dosificación de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 , y para vinorelbina en una dosificación de aproximadamente 10 a 30 mg/m^2 por curso de tratamiento.

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

5 Los agentes alquilantes tales como la mostaza nitrogenada o la nitrosourea se administran ventajosamente en una dosificación de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo 120 a 200 mg/m^2 , particularmente para ciclofosfamida en una dosificación de aproximadamente 100 a 500 mg/m^2 , para el clorambucil en una dosificación de aproximadamente 0.1 a 0.2 mg/kg , para la carmustina en una dosificación de aproximadamente 150 a 200 mg/m^2 , y para la lomustina en una dosificación de aproximadamente 100 a 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.

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

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

20 Los anticuerpos se administran ventajosamente en una dosificación de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, o como se conoce en la técnica, si es diferente. El trastuzumab se administra ventajosamente en una dosis de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, particularmente de 2 a 4 mg/m^2 por curso de tratamiento. Estas dosificaciones se pueden administrar por ejemplo una vez, dos veces o más por curso de tratamiento, que puede repetirse por ejemplo cada 7, 14, 21 o 28 días.

25 Los compuestos de fórmula (I), las sales de adición farmacéuticamente aceptables, en particular las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, y las formas estereoisoméricas de las mismas pueden tener propiedades de diagnóstico valiosas en el sentido de que pueden usarse para detectar o identificar la formación de un complejo entre un compuesto marcado y otras moléculas, péptidos, proteínas, enzimas o receptores.

30 Los métodos de detección o identificación pueden utilizar compuestos que están marcados con agentes marcadores tales como radioisótopos, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias luminosas, etc. Ejemplos de los radioisótopos incluyen ^{125}I , ^{131}I , ^3H y ^{14}C . Las enzimas se hacen usualmente detectables por conjugación de un sustrato apropiado que, a su vez, cataliza una reacción detectable. Ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, beta-galactosidasa, beta-glucosidasa, fosfatasa alcalina, peroxidasa y malato deshidrogenasa, preferiblemente peroxidasa de rábano picante. Las sustancias luminosas incluyen, por ejemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, aequorina y luciferasa.

35 Las muestras biológicas pueden definirse como tejido corporal o fluidos corporales. Ejemplos de fluidos corporales son líquido cefalorraquídeo, sangre, plasma, suero, orina, esputo, saliva y similares.

40 Rutas Sintéticas Generales

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención pero son sólo ejemplos.

Parte Experimental

45 En lo sucesivo, el término "ACN" significa acetonitrilo, "DCM" significa diclorometano, " K_2CO_3 " significa carbonato de potasio, " MgSO_4 " significa sulfato de magnesio, 'MeOH' significa metanol, 'EtOH' significa etanol, 'EtOAc' significa acetato de etilo, 'Et₃N' significa trietilamina, 'DIPE' significa éter diisopropílico, 'THF' significa tetrahidrofurano, 'NaH' significa hidruro de sodio, ' NH_4OH ' significa hidróxido de amonio, 't-BuOH' significa 2-metil-2-propanol, Et₂O 'significa dietiléter,' SiOH 'significa hidróxido de silicio, sal monosódica, MP significa punto de fusión, "t-BuOMe" significa 2-metil-2-propiloximetiléter, NaHSO_3 ' significa hidrogenosulfito de sodio, DMF significa dimetilformamida, XPhos

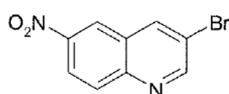
significa 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiopropilbifenilo, DME significa dimetil éter, Pd₂dba₃ significa Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), Xantphos significa 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantano, NaHCO₃ significa hidrogenocarbonato de sodio, ta significa temperatura ambiente, PdCl₂dppf significa dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II), NaOtBu significa tertbutilato de sodio, Cs₂CO₃ significa carbonato de cesio, TBAF significa fluoruro de tetrabutilamonio.

Algunos compuestos de la presente invención se obtuvieron como formas de sal o hidratos o contienen algunas cantidades de solvente. En lo sucesivo, estos compuestos se informan como determinados en base al análisis elemental.

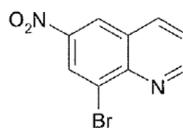
A. Preparación de los intermedios

10 Ejemplo A1

a) Preparación de los intermedios 1 y 2



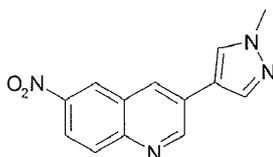
Interm. 1



Interm. 2

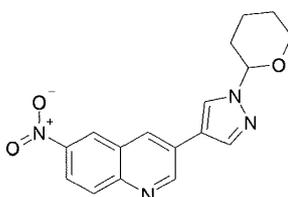
15 Una solución de 6-nitroquinolina (28,1 g; 161 mmol) y N-bromosuccinimida (28,7 g; 161 mmol) en ácido acético (280 ml) se calentó a 50°C durante 17 horas. El sólido precipitado se filtró y se lavó con Et₂O, agua y luego Et₂O para proporcionar 14,7 g (27%) de intermedio 2 (pureza 93%). La capa orgánica se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (gradiente en fase móvil de éter de petróleo al 50%, DCM al 50% a DCM al 100%). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, produciendo 2,25 g (4%) de intermedio 2 y 16,6 g de un residuo que se sometió a una segunda purificación por cromatografía sobre sílica gel (fase móvil 50% petróleo/1/0,2 ciclohexano/dietil éter/DCM). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, produciendo 14,1 g (28%) de intermedio 1.

b) Preparación del intermedio 3



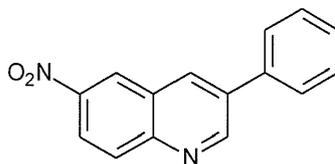
25 Una solución de intermedio 1 (22 g; 86,5 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (20 g, 95,5 mmol), una solución acuosa de carbonato de sodio 2M (53 ml, 104 mmol) en etilenglicol dimetil éter (250 ml) se desgasificaron con N₂ durante 15 minutos. Se añadió Tetrakis (trifenilfosfina) paladio (4 g, 3,5 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua. El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua, con DIPE (dos veces), luego dietiléter y se secó para proporcionar 22 g de intermedio 3. El intermedio 3 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Preparación análoga del intermedio 4



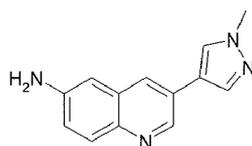
empezando a partir del intermedio 1

Preparación análoga del intermedio 33



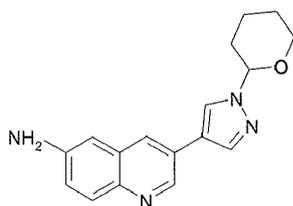
empezando a partir del intermedio 1

5 c) Preparación del intermedio 5



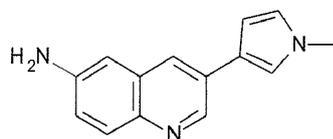
10 El Intermedio 3 (15 g, 59 mmol) se diluyó en MeOH (200 ml) y THF (150 ml). Luego, se agregó Niquel Raney (15 g). La mezcla se hidrogenó bajo presión (3 bares) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de Celite®, luego se lavó con DCM y se evaporó hasta sequedad. La reacción se repitió en las mismas cantidades y los residuos combinados (30 g) se purificaron por cromatografía sobre sílica gel (20-45 μ m 1000 g, gradiente en fase móvil de 0,1% de NH_4OH , DCM al 97%, MeOH al 3% a 0,1% de NH_4OH , DCM al 95%, MeOH al 5%). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó para proporcionar 17 g (64%) de intermedio 5.

15 Preparación análoga del intermedio 6

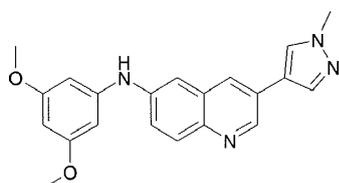


empezando a partir del intermedio 4

Preparación análoga del intermedio 47 empezando a partir del intermedio 49

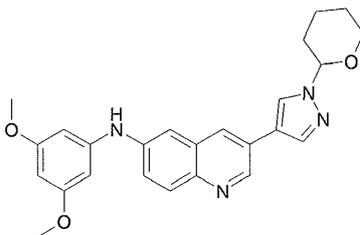


20 d) Preparación del intermedio 7



- 5 Una solución de intermedio 5 (10,5 g, 46,8 mmol), 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (10,1 g, 46,8 mmol), carbonato de cesio (45,7 g; 140 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (1,1 g; 2,3 mmol) en 2-metil-2-propanol (280 ml) se desgasificó bajo N₂. A continuación, se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (2,1 g, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se filtró sobre una almohadilla de Celite® y se lavó con EtOAc. Se añadió agua al filtrado y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto crudo se recogió en Et₂O/CH₃CN, se filtró y se secó para dar 7,9 g (46%) de intermedio 7

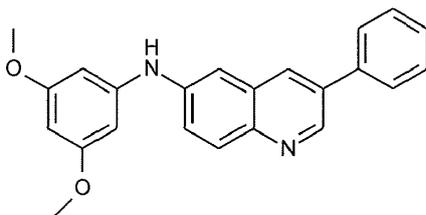
Preparación análoga del intermedio 8



- 10 empezando a partir del intermedio 6

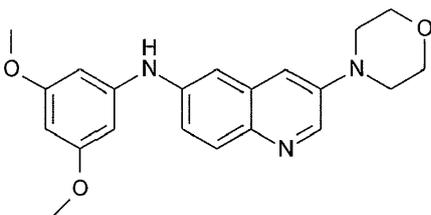
MS : M⁺(H⁺) : 431 (método 1, véase parte analítica)

Preparación análoga del intermedio 31



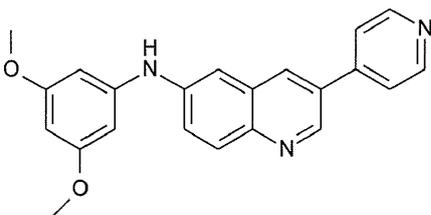
empezando a partir del intermedio 32

- 15 Preparación análoga del intermedio 36



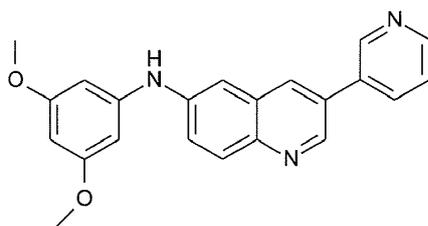
empezando a partir del intermedio 37

Preparación análoga del intermedio 39



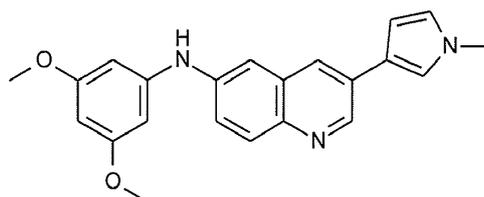
- 20 empezando a partir del intermedio 41

Preparación análoga del intermedio 42



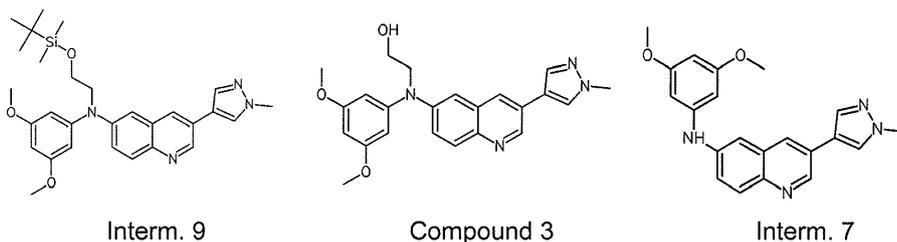
empezando a partir del intermedio 43

Preparación análoga del intermedio 46



5 empezando a partir del intermedio 47

e) Preparación del intermedio 9 y del compuesto 3



Interm. 9

Compound 3

Interm. 7

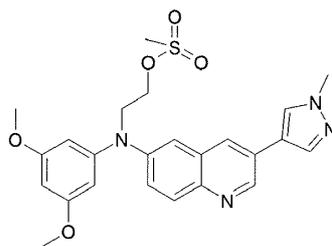
10 Se añadió en porciones NaH (179 ml, 4,5 mmol, 60% de dispersión en aceite mineral) a una solución del intermedio 7 (1 g, 2,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota una solución de (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano (0,77 ml; 3,6 mmol) en DMF (2 ml) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. LC/MS mostró una conversión del 46%. Se añadió NaH (125 mg, 3,1 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en porciones a la solución y se añadió (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano (0,6 ml; 2,8 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Nuevamente se añadió a la solución NaH (132 mg, 3,3 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) y se añadió (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano (0,6 ml; 2,8 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con K₂CO₃ al 10%, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (15-40 µm 90 g, gradiente en fase móvil de 99% de DCM, 1% de MeOH a DCM al 97%, MeOH al 3%). para dar 0,76 g (53%) del intermedio 9, 0,19 g de la fracción 1 y 0,4 g del intermedio 7 sin reaccionar.

15

20

La fracción 1 se purificó por cromatografía líquida preparativa sobre (sílica esférica 5 µm 150x30.0 mm). Fase móvil (Gradiente de 100% de DCM, 0% de MeOH a 93% de DCM, 7% de MeOH) para proporcionar un residuo (95 mg) que se cristalizó a partir de CH₃CN para proporcionar 52 mg (5%) del Compuesto 3. MP = 195-196°C

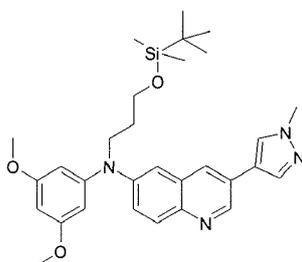
25 g) Preparación del intermedio 11



- 5 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,13 ml; 1,7 mmol) gota a gota a una suspensión de Compuesto 3 (0,34 g; 0,84 mmol), trietilamina (0,3 ml; 1,9 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (12 mg; 0,1 mmol) en DCM (7 ml) a 5°C bajo N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se vertió sobre agua con hielo y se añadió DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 0,58 g de intermedio 11. Este compuesto se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

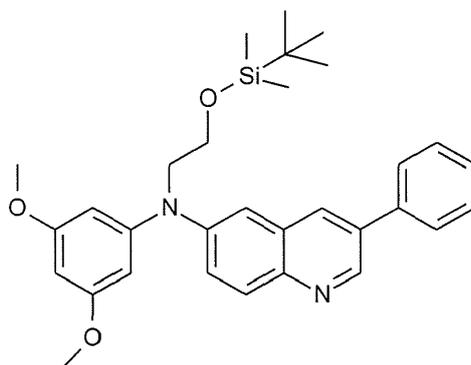
Ejemplo A2

Preparación del intermedio 12



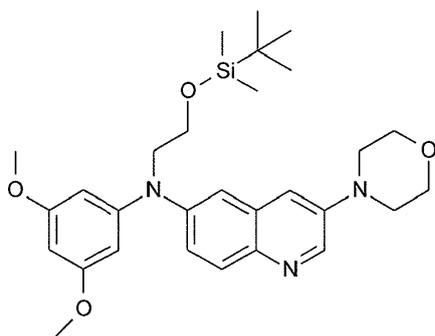
- 10 Se añadió NaH (0,18 g; 4,5 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en porciones a una solución del intermedio 7 (1 g; 2,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 ml) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora. Luego se añadió (3-bromopropoxi)-*tert*-butildimetilsilano (0,9 ml, 3,6 mmol) gota a gota a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con K₂CO₃ al 10%, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 1,9 g de intermedio 12. Este compuesto se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Preparación análoga del intermedio 30



empezando a partir del intermedio 31 and (2-bromoethoxy)*tert*-butildimetilsilane

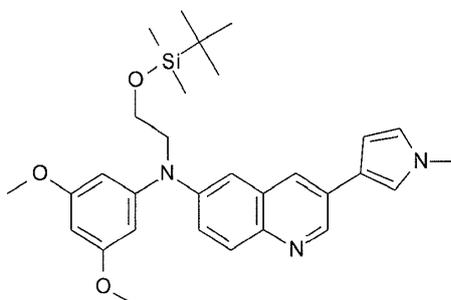
- 20 Preparación análoga del intermedio 35



empezando a partir del intermedio 36 and (2-bromoethoxy)*tert*-butilodimetilsilane

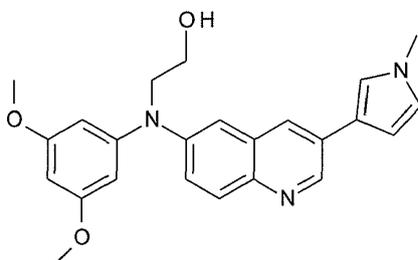
Ejemplo A2a

Preparación del intermedio 45



5

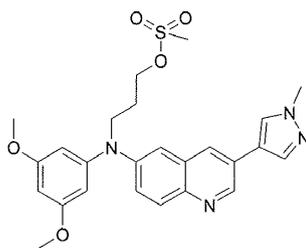
y del compuesto 61



10 Se añadió en porciones NaH al 60% en aceite mineral (108,16 mg, 2,70 mmol) a una solución del intermedio 46 (486 mg, 1,35 mmol) en DMF (7 ml) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos y luego se añadió gota a gota una solución de (2-bromoetoxi) -*tert*-butildimetilsilano (435 µl; 2,03 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-45 µm, 24 g; fase móvil: gradiente de 100% de DCM, 0% de MeOH a DCM al 98%, MeOH al 2%). Las fracciones del producto se recogieron y se evaporaron hasta sequedad, produciendo 210 mg de intermedio 45 (30%) y 174 mg de una fracción impura del compuesto 61 que se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-45 µm, 24 g; fase móvil : gradiente de 100% de DCM, 0% de MeOH a 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones del producto se recogieron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 113 mg del compuesto que se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, luego con Et₂O y se secó para proporcionar 86 mg del compuesto 61 (16%).
 15
 20 MP: 158°C (DSC).

Ejemplo A3

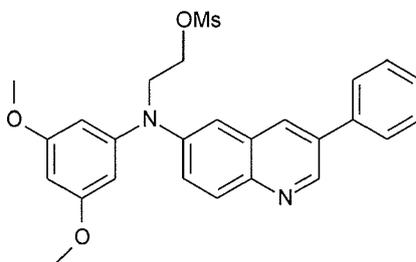
Preparación del intermedio 13



- 5 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,37 ml; 4,8 mmol) gota a gota a una suspensión del compuesto 4 (1 g; 2,4 mmol), trietilamina (0,8 ml; 5,5 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (30 mg; 0,2 mmol) en DCM (20 ml) a 5°C bajo N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 1,2 g de intermedio 13. Este compuesto se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Ejemplo A3a

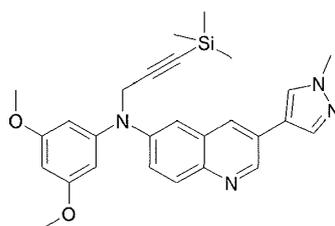
Preparación del intermedio 34



- 10 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,13 ml; 1,69 mmol) gota a gota a una solución del compuesto 50 (260 mg; 0,65 mmol) y trietilamina (0,27 ml; 1,95 mmol) en DCM (6,63 ml) a 5°C bajo N₂. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El solvente se evaporó para dar 300 mg de intermedio 34 (96%) que se usó sin ninguna purificación en la siguiente etapa.

Ejemplo A4

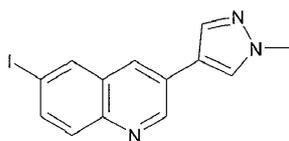
- 15 Preparación del intermedio 14



- 20 Se añadió NaH (1,3 g; 33,3 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en porciones a una solución del intermedio 7 (6 g; 16,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (70 ml) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos y luego se añadió 3-bromo-1-(trimetilsilil)-1-propino (5,2 ml; 33,3 mmol) gota a gota a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 8,1 g de intermedio. Fue utilizado en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

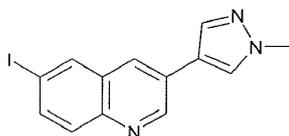
Ejemplo A5

- 25 Preparación del intermedio 15



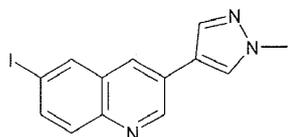
Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (0,17 g, 2,45 mmol) en agua (1 ml) a una solución de 3- (1-
 5 metil-1H-pirazol-4-il-quinolin-6-il-amina (0,5 g), 2,2 mmol) en HCl (2,5 M en H₂O, 10 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a
 0°C durante 30 minutos. Luego, se añadió gota a gota una solución de yoduro de potasio (0,44 g, 2,7 mmol) en agua
 (1 ml) y se dejó que la mezcla subiera hasta temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se detuvo
 con una solución de hidróxido de sodio (3M, 12 ml) hasta pH 10, y se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH. 8/2 (3
 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se
 10 concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (eluyente:
 diclorometano/metanol 98/2). las fracciones de producto se recogieron y el solvente se evaporó, produciendo 0,17 g
 (23%) del intermedio 15.

Preparación alternativa del intermedio 15



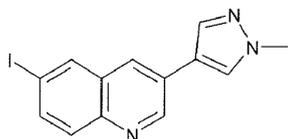
A una solución de NaI (103,5 g; 691 mmol) en ACN (500 ml) se añadió una solución de 3- (1-metil-1H-pirazol-4-il) -
 6-quinolinamina (65 g; 290 mmol) en ACN/DMSO (1: 1, 220 ml) y ácido nitroso de 1,1- dimetiletil éster (44,9 g; 435
 15 mmol). A la solución anterior se añadió lentamente TFA (2 ml) y se calentó hasta 65°C durante 45 minutos y se agitó
 durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se lavó con una solución de NaHSO₃,
 agua y t-BuOMe, produciendo 49,60 g del intermedio 15 (51,0%, pureza 90%).

Preparación alternativa del intermedio 15



A una suspensión de 6-bromo-3- (1-metil-1H-pirazol-4-il) -quinolina (intermedio 20) (cas número 1184914-71-3),
 bajo atmósfera de argón, (0,58 g, 2,0 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió yoduro de cobre (0,038 g, 0,2 mmol), N,N-
 dimetiletilendiamina (0,043 ml, 0,4 mmol) y yoduro de sodio (0,603 g, 4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a
 120°C durante la noche en un tubo sellado. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc
 (15 ml), se lavó con NH₄OH (33% en H₂O) (10 ml), HCl (acuoso 0,1 M) (10 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica
 25 se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 0,54 (80%) g de intermedio 15.

Preparación alternativa del intermedio 15

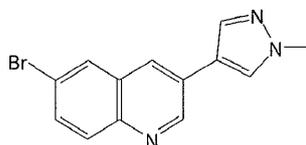


Se añadió una solución de nitrito de sodio (7,38 g, 107 mmol) en agua (60 ml) gota a gota a 0°C a una solución de
 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il) quinolin-6-il- amina (24 g, 107 mmol) en HCl 3 M acuoso (10 ml, 428 mmol). La mezcla se
 30 agitó a 0°C durante 20 minutos y se añadió EtOAc (600 ml). A continuación, se añadió gota a gota una solución de
 yoduro de sodio (16 g, 107 mmol) en agua (55 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, a temperatura
 ambiente durante 1 hora y luego se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en una mezcla de MeOH (500
 ml) y DCM (500 ml) y la mezcla resultante se sometió a sonicación durante 15 minutos. Los insolubles se filtraron a
 35 través de una almohadilla de celite® que se enjuagó con una mezcla de MeOH (300 ml) y DCM (300 ml). Se añadió
 sílica gel al filtrado y la mezcla se concentró.

El residuo (sólido de color rojo marrón) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (eluyente: gradiente de
 DCM/MeOH: 95/5 a 80/20). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el solvente se evaporó, dando

11,6 g de una fracción intermedia que se recogió en una solución acuosa al 10% de NaHSO₃ (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, produciendo 8,2 g de intermedio 15 (23%).

Preparación del intermedio 20



5

Bajo atmósfera de argón, se añadió nitrito de sodio (0,34 g, 4,9 mmol) en porciones a una solución del intermedio 5 (0,85 g, 3,8 mmol) en ácido bromhídrico (48% en agua, 10 ml) durante 5 minutos. La mezcla se añadió después a una suspensión de bromuro de cobre (0,38 g, 2,7 mmol) en HBr (5 ml) a 65°C durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 70°C durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml). Se añadió una solución de hidróxido de sodio (3 M, 50 ml) hasta alcanzar pH=10 y la capa acuosa se extrajo con una mezcla de diclorometano/metanol 9/1 (3 x 250 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (fase móvil, DCM al 98%, MeOH al 2%). Las fracciones del producto se recogieron y el solvente se evaporó para proporcionar 0,82 g de un sólido blanquecino que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en fase reversa sobre sílica gel (fase móvil, gradiente del 60% de MeOH, 40% de agua hasta 100% de MeOH). Las fracciones del producto se recogieron y el solvente se evaporó para proporcionar 0,505 g (46%) del intermedio 20.

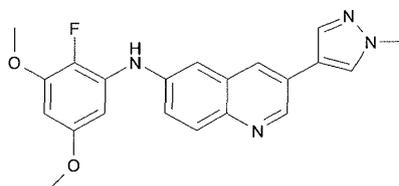
10

15

Ejemplo A6

a) Preparación del intermedio 18

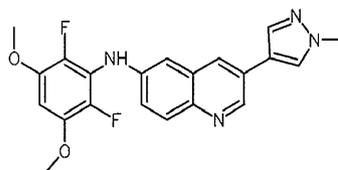
20



25

Una solución del intermedio 15 (5 g; 15 mmol), 2-fluoro-3,5-dimetoxibenzamina (2,8 g; 16,4 mmol), tert-butoxido de sodio (4,3 g; 45 mmol) en dioxano seco (100 ml) se desgasificó bajo N₂, luego se añadieron rac-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (465 mg, 0,75 mmol) y acetato de paladio (II) (47% Pd) (167 mg, 0,75 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C por 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada y salmuera y DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se filtró a través de Celite®. La capa orgánica se lavó con salmuera y después con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se cristalizó en DCM, se separó por filtración, el precipitado se lavó con Et₂O y se secó bajo vacío para dar 2,9 g del intermedio 18 (51%), MP = 118°C.

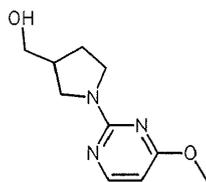
30



Preparación análoga del intermedio 10 empezando a partir del intermedio 15

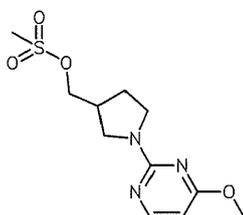
Ejemplo A8

a) Preparación del intermedio 17



Una mezcla de 2-cloro-4-metoxipirimidina (2 g, 13,8 mmol), 3-hidroximetilpirrolidina (1,68 g, 16,6 mmol) y K_2CO_3 (3,8 g, 27,7 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se sometió a reflujo durante 6 horas. La mezcla se enfrió, se vertió sobre agua enfriada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (15-40 μm 300 g, fase móvil: 0,1% de NH_4OH , DCM al 97%, MeOH al 3%). Las fracciones del producto se recogieron y el solvente se evaporó para dar 1,95 g (67%) de intermedio 17.

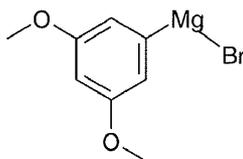
b) Preparación del intermedio 19



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (3,6 ml; 46,6 mmol) gota a gota a una suspensión del intermedio 17 (1,95 mg; 9,3 mmol) en DCM (15 ml) y trietilamina (2,4 ml; 16,9 mmol) a $10^\circ C$ bajo N_2 . La mezcla se agitó a $10^\circ C$ durante 1 hora, luego se añadió agua helada. La mezcla se extrajo con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo resultante (3,8 g) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiO_2 irregular, 15-40 μm , 40 g, eluyente: 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones del producto se mezclaron y el solvente se concentró para proporcionar 2 g (75%) del intermedio 19.

Ejemplo A9

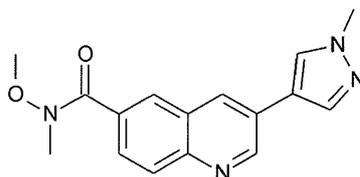
Preparación del intermedio 21



Se añadió una cantidad catalítica de yodo a una suspensión de magnesio (0,234 g, 9,63 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se calentó con una pistola caliente hasta reflujo y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió gota a gota 1 ml de una solución de 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (2,09 g; 9,63 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se calentó con una pistola caliente hasta reflujo y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, la solución de 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno se diluyó con THF (5,2 ml) y se añadió gota a gota durante un período de 20 minutos a la mezcla de reacción que se sometió a reflujo durante 1 hora, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se involucró directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo A10

Preparación del intermedio 22

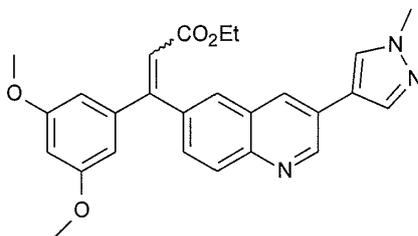


- 5 Se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (1,04 g, 0,90 mmol) a una solución del intermedio 15 (3,01 g; 8,98 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,93 g; 19,8 mmol) y trietilamina (6,51 ml; 46,7 mmol) en tolueno (39,3 ml), previamente purgado con argón. La mezcla se purgó a continuación con CO y se calentó a 110°C durante 16 horas bajo atmósfera de CO. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de K_2CO_3 (250 ml) y se extrajo con DCM/MeOH (95/5; 3x250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida.

El residuo de color marrón se combinó con otro crudo preparado a partir de 115 mg de intermedio 15. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre sílica gel (eluyente: DCM/MeOH: 98/2 a 90/10). Las fracciones del producto se recogieron y el solvente se evaporó para proporcionar 2,38 g del intermedio 22 (86%).

10 Ejemplo A11

Preparación del intermedio 23

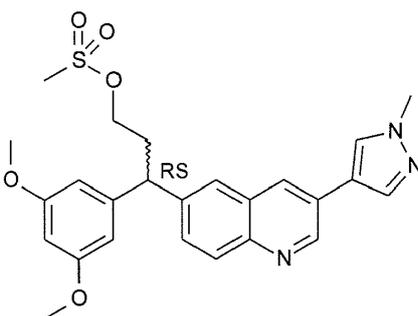


- 15 Se añadió fosonoacetato de trietilo (1,08 ml, 5,42 mmol) gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio (217 mg, 5,42 mmol) en THF (5 ml) a 0°C. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se añadió gota a gota una solución del compuesto 31 (675 mg; 1,81 mmol) en THF (18,3 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 2 h 30. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida.

- 20 El residuo (1,38 g, aceite de color naranja) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (eluyente: EtOAc/MeOH: 99/1). Las fracciones puras se mezclaron y el solvente se evaporó para proporcionar 720 mg del intermedio 23 (82%, mezcla E/Z o Z/E: 65/35). El Intermedio 23 se involucró en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Ejemplo A12

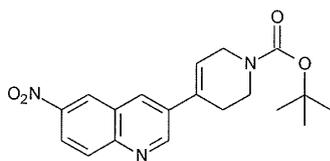
Preparación del intermedio 24



- 25 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,047 ml, 0,605 mmol) gota a gota a 0°C bajo atmósfera de argón a una mezcla del compuesto 34 (0,122 g; 0,302 mmol) y Et_3N (0,105 ml; 0,756 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se detuvo con agua helada (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica se decantó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el intermedio 24 que se usó como tal en la siguiente etapa.

30 Ejemplo A13

a) Preparación del intermedio 25

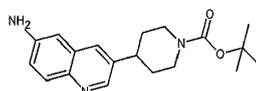


Una mezcla de 3-bromo-6-nitroquinolina (intermedio 1, CAS: 7101-95-3) (13.8g; 54.5 mmol), pinacol éster de ácido (N-tert-butoxicarbonil) -1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-borónico (CAS: 286961-14-6) (18,55 g; 59,99 mmol), Pd(Ph₃)₂Cl₂ (1,91; 2,73 mmol) y Cs₂CO₃ (35,54 g, 109,07 mmol) se disolvió en dioxano (150 ml) y agua (60 mL). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h, luego se vertió en agua. El precipitado se separó por filtración. El filtrado se extrajo con DCM y se concentró bajo vacío.

El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (eluyente en gradiente: éter de petróleo/EtOAc: 3/1) rindiendo 7,5 g de intermedio 25 (97%).

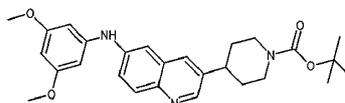
b) Preparación del intermedio 26

10



A una solución del intermedio 25 (3 g, 8,44 mmol) en MeOH (250 ml) se añadió níquel Raney (0,5 g, 8,44 mmol). La mezcla se hidrogenó bajo presión (3 bares) a temperatura ambiente durante la noche. La solución se filtró sobre una almohadilla de celite®, luego se enjuagó con DCM y el solvente se evaporó para dar 2,76 g (100%) del intermedio 26, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

15



c) Preparación del intermedio 27

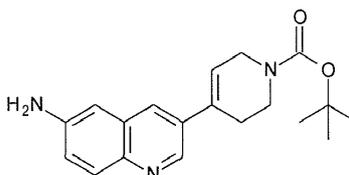
Bajo N₂, se añadió Pd₂dba₃ (0,632 g; 069 mmol) a una mezcla previamente desgasificada de producto intermedio 26 (2,26 g; 6,9 mmol), 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (1,5 g; 6,9 mmol), carbonato de cesio (6,75 g; 20,7 mmol) y XPhos (0,329 g; 0,69 mmol) en 2-metil-2-propanol (98,4 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se filtró a través de una almohadilla de celite® y se lavó con EtOAc. Se añadió agua al filtrado y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 120 g, 15-40 µm; eluyente: DCM/MeOH: 100/0 a 97/3). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó para dar 2,5 g (78%) de intermedio 27.

20

25

Ejemplo A14

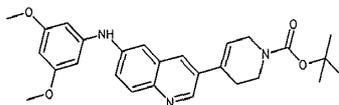
a) Preparación del intermedio 28



En un matraz de fondo redondo, el intermedio 25 (1,9 g, 5,35 mmol) y cloruro de amonio (2,86 g; 53,46 mmol) se diluyeron en THF/MeOH/agua (1/1/1) (114 ml). A continuación, se añadió hierro (1,49 g, 26,73 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de celite® y se enjuagó con DCM. El solvente se evaporó. La capa acuosa se basificó con NaHCO₃ acuoso saturado y luego se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se combinó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo

30

se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 300 g, 15-40 μm , fase móvil: 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones puras se mezclaron y el solvente se evaporó para dar 1,1 g de intermedio 28. (63%)

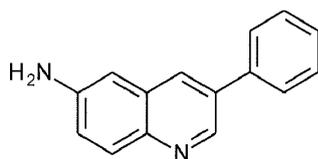


b) Preparación del intermedio 29

- 5 Una solución del intermedio 28 (1,1 g, 3,38 mmol), 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (0,734 g, 3,38 mmol), carbonato de cesio (3,3 g; 10,14 mmol) y XPhos (161 mg; 0,338 mmol) en 2 -metil-2-propanol (48 ml) se desgasificó bajo N_2 . Se añadió Pd_2dba_3 (310 mg, 0,338 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se filtró a través de una almohadilla de celite® y se lavó con EtOAc. Se añadió agua al filtrado y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el solvente se evaporó.
- 10 El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 120 g, 15-40 μm , eluyente: gradiente de DCM/MeOH: 100/0 a 97/3). Las fracciones puras se mezclaron y el solvente se evaporó para dar 1,37 g de intermedio 29 (87%).

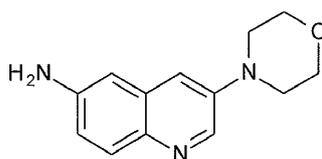
Ejemplo A15

Preparación del intermedio 32



- 15 Una solución del producto intermedio 33 (1,97 g; 7,87 mmol) y Pd sobre carbono (10% en peso) (0,42 g; 0,339 mmol) en THF (75 ml) y MeOH (75 ml) se agitó bajo 1 atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite® y el solvente se concentró bajo vacío.
- 20 El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (15-40 μm , 40 g, fase móvil: gradiente de 100% de DCM a DCM al 98% MeOH al 2%). Las fracciones del producto se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para dar 1,24 g de intermedio 32 (72%).

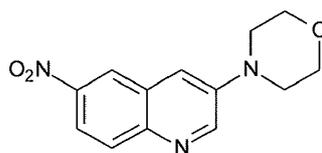
Preparación análoga del intermedio 37



empezando a partir del intermedio 38

25 Ejemplo A16

Preparación del intermedio 38



Esta reacción se llevó a cabo mediante 4 recipientes en una escala de 5 g cada una en paralelo.

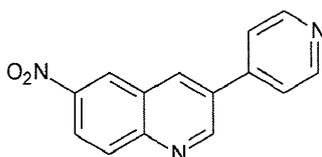
- 30 A una solución de 3-bromo-6-nitroquinolina (intermedio 1), CAS: 7101-95-3) (5 g; 19,76 mmol) en dioxano (100 ml) se añadió morfolina (2,06 g; 23,7 mmol), Pd_2dba_3 (904 mg, 0,99 mmol), Xantphos (571 mg, 0,99 mmol) y C_{25}CO_3 (12,87 g, 39,5 mmol) bajo N_2 . La mezcla se agitó a 110°C durante 25 h bajo N_2 . Luego, se enfrió hasta temperatura

ambiente y se detuvo con agua. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 300 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se concentró bajo presión reducida.

5 El producto crudo, procedente de las 4 reacciones, se purificó por cromatografía sobre sílica gel (eluyente: DCM/EtOAc en gradiente de 50/1 a 20/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron para dar 8,25 g de intermedio 38 (41 %)

Ejemplo A17

a) Preparación del intermedio 40

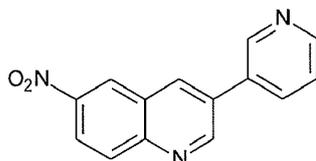


10 Una solución de 3-bromo-6-nitroquinolina (intermedio 1, CAS: 7101-95-3) (3.141 g, 12.41 mmol), pinacol éster del ácido piridin-4-borónico (3.055 g, 14.89 mmol), Na₂CO₃ (3.95 g, 37,24 mmol) en dioxano (38,6 ml) y agua (15,4 ml) se desgasificó con argón durante 15 minutos antes de la adición de PdCl₂(dppf) (0,454 g, 0,621 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó bajo argón a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se enjuagó con una solución de DCM/metanol (8: 2) y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido de color marrón oscuro (7,15 g).

15 El producto crudo se adsorbió sobre sílica gel y se purificó por cromatografía sobre sílica gel (eluyente: DCM/acetona: 95: 5 a 90:10). Las fracciones del producto se recogieron y el solvente se evaporó para proporcionar 1,54 g de intermedio 40 (49%, sólido de color marrón).

20

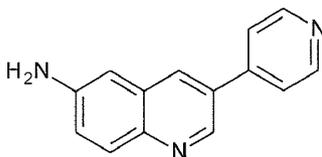
Preparación análoga del intermedio 44



Reacción realizada en MeOH en lugar de dioxano

b) Preparación del intermedio 41

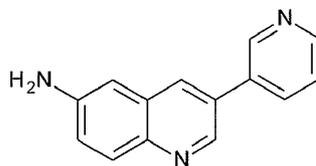
25



30 Una suspensión del intermedio 40 (1,542 g, 6,137 mmol) en THF (15,7 ml) y MeOH (5,7 ml) se purgó con argón antes de la adición de una suspensión de Niquel Raney, suspensión al 50% en agua (0,396 g, 6,751 mmol) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente. La suspensión de color marrón se purgó con argón, se purgó con hidrógeno y se agitó bajo hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se lavó con una solución de DCM/metanol (1: 1) y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido de color naranja marrón (1,25 g).

El producto crudo se adsorbió sobre sílica gel y se purificó por cromatografía sobre sílica gel (eluyente: DCM/metanol 100: 0 a 95: 5). Las fracciones del producto se recogieron y el solvente se evaporó para proporcionar 400 mg de intermedio 41 (29%, sólido de color verde amarillo).

Preparación análoga del intermedio 43

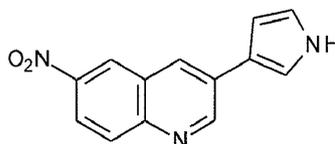


5

empezando a partir del intermedio 44

Ejemplo A18

a) Preparación del intermedio 48

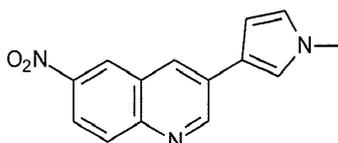


10

Una mezcla de 3-bromo-6-nitroquinolina (intermedio 1, CAS: 7101-95-3) (7,23 g, 28,62 mmol); pinacol éster de ácido 1-(triisopropilsilil) -1H-pirrol-3-ilborónico (CAS: 365564-11-0) (10 g; 28,62 mmol), Pd(Ph₃)₂Cl₂ (0,603 g; 0,86 mmol) y acetato de potasio (5,6 g; 57,24 mmol) en DME (100 mL) y agua (20 mL) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. Se añadió DCM para inducir la cristalización. El residuo se filtró, proporcionando 4,5 g de intermedio 48.

15

b) Preparación del intermedio 49



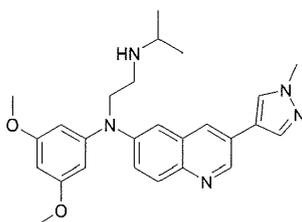
20

Se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (2,2 g; 55 mmol) gota a gota a 0°C a una solución del intermedio 48 (4,5 g; 18,81 mmol) en DMF (100 ml). Se añadió yoduro de metilo (8,016 g, 56,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua para inducir la cristalización. El residuo se filtró y se lavó con agua enfriada produciendo 4,82 g del intermedio 49.

B. Preparation of the compuestos

Ejemplo B1

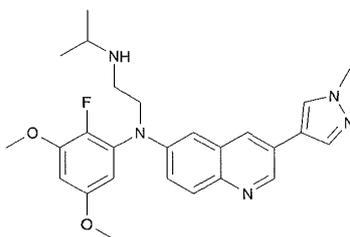
25 Preparación del compuesto 1



1.71 HCl

Se disolvió KOH (932 mg; 14,1 mmol) en THF (7 ml) y H₂O (destilada, 0,17 ml). Se añadieron a la mezcla el intermedio 7 (341 mg, 0,95 mmol), luego bromuro de tetrabutilamonio (76,5 mg, 0,24 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. Luego se añadió clorhidrato de N-(2-cloroetil)-2-propanamina (225 mg, 1,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas. Se añadió clorhidrato de N-(2-cloroetil)-2-propanamina (76 mg, 0,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 5 horas. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (5 µm, fase móvil: gradiente de 0,2% de NH₄OH, DCM al 98%, MeOH al 2% a 0,8% de NH₄OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). La fracción de producto deseada se recogió y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH, se añadieron 2 gotas de HCl (37%) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. La mezcla se evaporó, se recogió con CH₃CN y se cristalizó a partir de CH₃CN para proporcionar 41 mg del compuesto 1 (9%) como un clorhidrato.

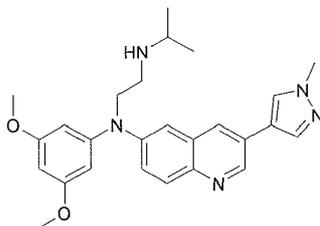
Preparación análoga del compuesto 2



15

empezando a partir del intermedio 18

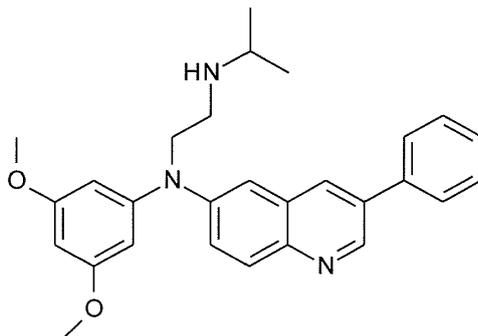
Preparación alternativa del compuesto 1

1.95HCl 0.19 H₂O

Una mezcla de intermedio 11 (0,58 g; 1,2 mmol) en isopropilamina (9 ml; 117 mmol) se calentó a 90°C durante 4 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (5 µm, fase móvil: gradiente de 100% de DCM a 0,5% de NH₄OH, DCM al 95%, MeOH al 5%). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó para proporcionar 0,17 g (31%). El residuo se recogió con CH₃CN/EtOH, se añadieron 3 gotas de HCl al 37% y el producto se cristalizó en CH₃CN/EtOH para proporcionar 0,16 g (25%) del compuesto 1 como un clorhidrato.

25

Preparación análoga del compuesto 51

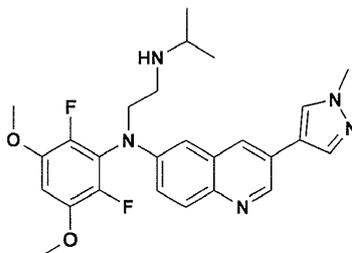


1.88 HCl

empezando a partir del intermedio 34

Ejemplo B1a

Preparación del compuesto 42

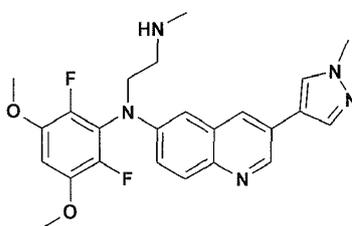


5

Se añadieron intermedio 10 (500 mg, 1,26 mmol) luego bromuro de tetrabutilamonio (203,3 mg, 0,63 mmol) a una solución de KOH (1,25 g; 18,9 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (15 ml) y agua (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 h, luego se añadió clorhidrato de 2-isopropilaminoetilcloruro (CAS 6306-61-2) (279 mg, 1,77 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se vertió en agua y salmuera. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,7 g) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 μm 30 g, fase móvil: 0,4% de NH₄OH, DCM al 98%, MeOH al 2%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para dar 130 mg que se cristalizaron a partir de Et₂O para dar 88 mg (14%) del compuesto 42. M.P.: 75°C (goma, Kofler).

15 Ejemplo B1b

Preparación del compuesto 43

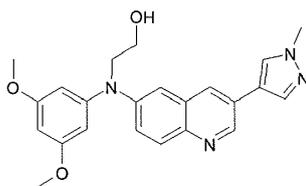


Como una sal de HCl

Se añadieron el intermedio 10 (0,6 g, 1,51 mmol), luego bromuro de tetrabutilamonio (244 mg, 0,76 mmol) a una solución de KOH (1,5 g; 22,7 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (30 ml) y agua (1,2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 h, luego se añadió (2-cloroetil) metilamina (212,4 mg, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se vertió en agua y salmuera. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,8 g) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (sílica esférica, 5 μm 150x30,0 mm; fase móvil: gradiente de 0,2% de NH₄OH, DCM al 98%, MeOH al 2% hasta 1,2% de NH₄OH, 88% de DCM, 1MeOH al 2%) Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para dar 82 mg de una fracción intermedia (82 mg) que se solubilizó en Et₂O. Se añadió HCl (3 eq) y el precipitado se separó por filtración, se lavó con Et₂O y se secó bajo vacío para dar 71 mg (8%) del compuesto 43. M.P.: 180°C (goma, Kofler).

30 Ejemplo B2

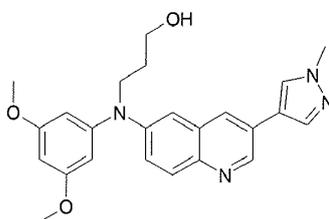
Preparación del compuesto 3



- 5 Se añadió gota a gota una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (4,8 ml; 4,8 mmol) a una solución del intermedio 9 (2 g; 4 mmol) en THF (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La mezcla se basificó con K_2CO_3 al 10% y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se trituró en dietil éter, se filtró y se secó bajo vacío, produciendo 0,34 g (21%) del compuesto 3.

Ejemplo B3

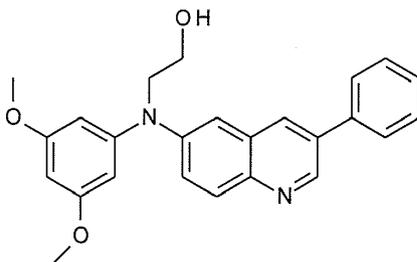
Preparación del compuesto 4



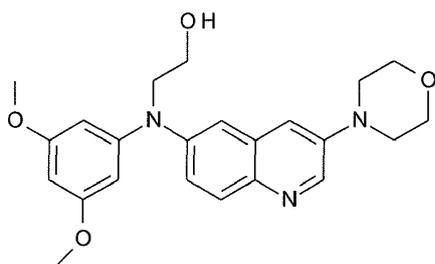
- 10 Se añadió gota a gota una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (3,33 ml; 3,33 mmol) a una solución del intermedio 12 (1,48 g, 2,8 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h 30. La mezcla se vertió en agua helada y se añadió EtOAc y la mezcla se basificó con K_2CO_3 al 10%. La mezcla de reacción se extrajo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo (1,9 g) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (40 g, 15-40 μm , fase móvil 97/3/0,1 de DCM/MeOH/ NH_4OH) para proporcionar 1,08 g del compuesto 4.
- 15

Ejemplo B3a

Preparación del compuesto 50



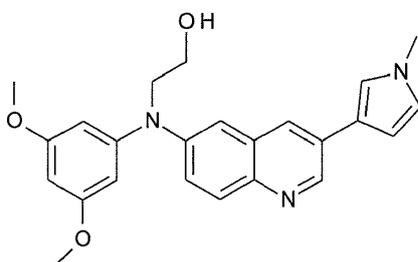
- 20 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (1,17 ml; 1,17 mmol) gota a gota a una solución del intermedio 30 (600 mg; 1,17 mmol) en THF (25 ml) a 10°C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y la mezcla se vertió en agua helada. Se añadió EtOAc y la mezcla se basificó con K_2CO_3 acuoso al 10%. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (550 mg) se purificó y se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 μm 30 g, fase móvil: 0,1% de NH_4OH , DCM al 97%, MeOH al 3%, tasa de flujo 20 ml/min). Las fracciones que
- 25 contienen el producto se combinaron y el solvente se evaporó. Se obtuvieron 2 fracciones con diferente pureza del compuesto 50: 200 mg de una fracción A (43%) y 190 mg de una fracción B (41%). La fracción B se sometió a partición entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar una fracción intermedia que se recogió con Et_2O . El precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar 56 mg del compuesto 50 (12%). MP: 111°C (DSC)
- 30 Preparación análoga del compuesto 54



empezando a partir del intermedio 35

Ejemplo B3b

Preparación del compuesto 61



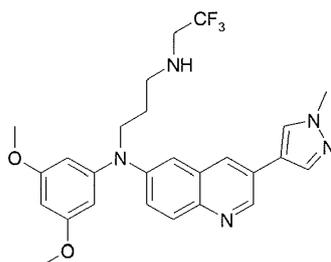
5

Se añadió TBAF (1 M en THF) (4,06 ml, 4,06 mmol) gota a gota a una solución del intermedio 45 (210 mg, 0,41 mmol) en THF (3,5 ml) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, luego se vertió sobre K₂CO₃ acuoso al 10% y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 24-45 µm 24 g, fase móvil: gradiente de 100% de DCM, 0% de MeOH a 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones del producto se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para dar 113 mg de un compuesto que se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, luego con Et₂O y se secó, produciendo 93 mg del compuesto 61 (57%). MP: 158°C (DSC).

10

Ejemplo B4

15 Preparación del compuesto 5



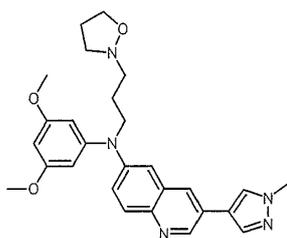
(1.78 HCl 0.88 H₂O 0.17 C₆H₁₄ O 0.1 C₂H₆O)

20

25

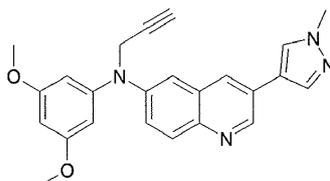
Una mezcla del intermedio 13 (1,4 g, 2,8 mmol) en 2,2,2-trifluoroetilamina (10 ml) se calentó a 90°C durante 4 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (sílica esférica, 5 µm, 300 g, fase móvil, NH₄OH al 0,1%, DCM al 98%, MeOH al 2%). Las fracciones del producto se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo (0,6 g) se purificó mediante SFC aquiral en (AMINO 6 µm 150x21,2 mm, fase móvil (0,3% de isopropilamina, 75% de CO₂, 2MeOH al 5%)). Las fracciones del producto se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo (0,4 g) se disolvió en MeOH y luego se añadieron 3 gotas de HCl. La mezcla se evaporó y cristalizó a partir de ACN y se lavó con DIPE para proporcionar 0,34 g del compuesto 5 (20%)

Preparación análoga del compuesto 19



Ejemplo B5

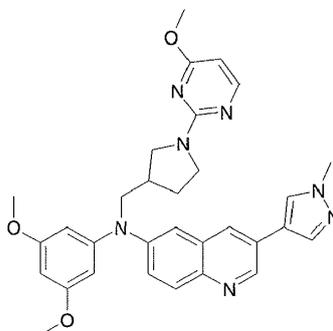
Preparación del compuesto 6



- 5 Una mezcla de intermedio 14 (8,1 g; 17,2 mmol) y K_2CO_3 (4,6 g; 34,4 mmol) en MeOH (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Luego, la capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (40 g, fase móvil 98/2 $CH_2Cl_2/MeOH$). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó para proporcionar 5,5 g (80%) del compuesto 6.

10 Ejemplo B6

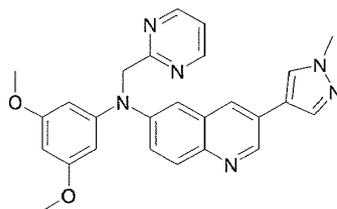
Preparación del compuesto 7



- 15 Bajo N_2 , se añadió NaH (64 mg, 1,6 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en porciones a una solución del intermedio 7 (0,3 g, 0,84 mmol) en DMF (30 ml) a $5^\circ C$. La solución se agitó durante 30 minutos a $10^\circ C$. Se añadió gota a gota una solución del intermedio 19 (0,35 g, 1,22 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla se calentó a $60^\circ C$ durante la noche. La solución se vertió en agua enfriada, el producto se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (5 μm , fase móvil gGradient de 70% de Heptano, MeOH al 2%, 28% de EtOAc a 20% de MeOH, 80% de EtOAc). Las fracciones deseadas se recogieron y el producto se cristalizó a partir de Et_2O , produciendo 100 mg (22%) de compuesto 7 (MP: $132^\circ C$ (DSC)).
- 20

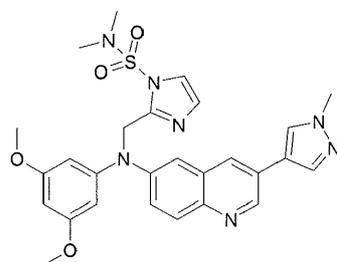
Ejemplo B7

Preparación del compuesto 8



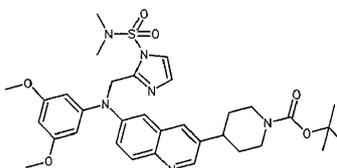
- 5 Bajo flujo de N_2 , se añadió NaH (0,05 g; 1,25 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) a una solución del intermedio 7 (0,3 g; 0,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 ml) a $0^\circ C$. La suspensión se agitó durante 1 hora a $0^\circ C$ y se añadió 2-(clorometil) pirimidina (0,14 g, 1,0 mmol). La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,84 g) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (5 μm , gradiente en fase móvil de Heptano al 70%, MeOH al 2%, EtOAc al 28% a MeOH al 20%, EtOAc al 80%). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo (0,12 g) se cristalizó a partir de Et_2O . El precipitado se separó por filtración y se secó para proporcionar 0,087 g (23%) del compuesto 8. (MP: $151^\circ C$ (DSC))

- 10 Preparación análoga del compuesto 9



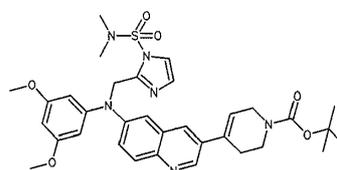
utilizando 2-(clorometil)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida

Preparación análoga del compuesto 49



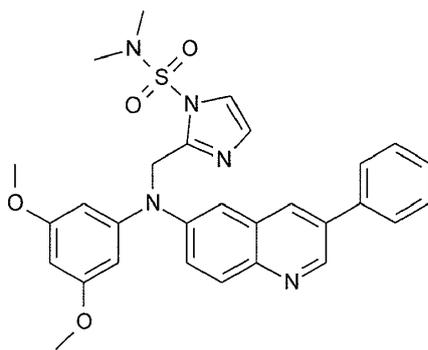
- 15 empezando a partir del intermedio 27 usando 2-(chlorometil)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida

Preparación análoga del compuesto 45



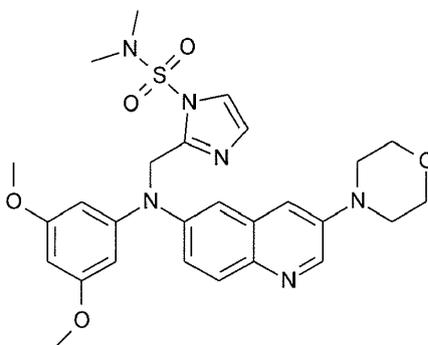
empezando a partir del intermedio 29 usando 2-(clorometil)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida

Preparación análoga del compuesto 53



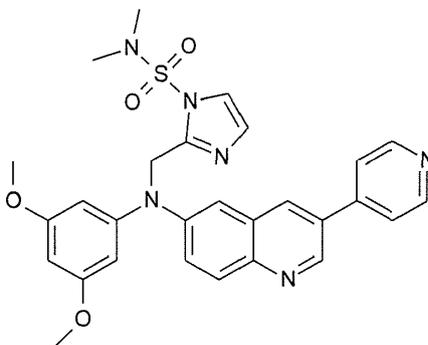
empezando a partir del intermedio 31 usando 2-(clorometil)-*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida

Preparación análoga del compuesto 56



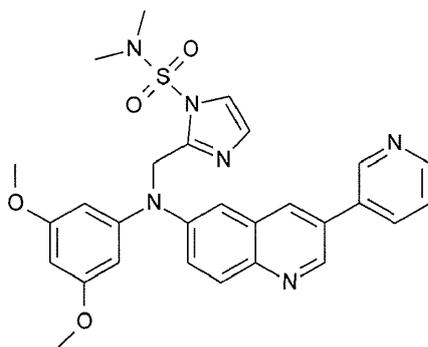
5 empezando a partir del intermedio 36 usando 2-(clorometil)-*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida

Preparación análoga del compuesto 58



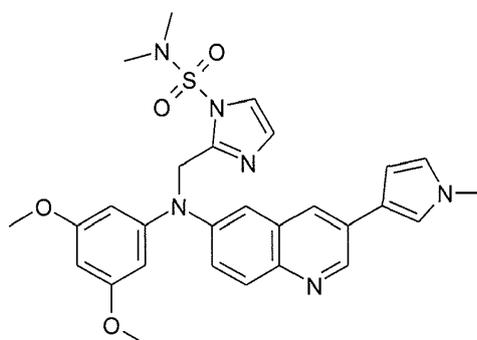
empezando a partir del intermedio 39 y 2-(clorometil)-*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida

Preparación análoga del compuesto 60



empezando a partir del intermedio 42 y 2-(clorometil)-*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida

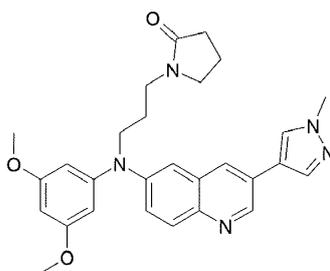
Preparación análoga del compuesto 63



5 empezando a partir del intermedio 46 y 2-(clorometil)-*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida

Ejemplo B8

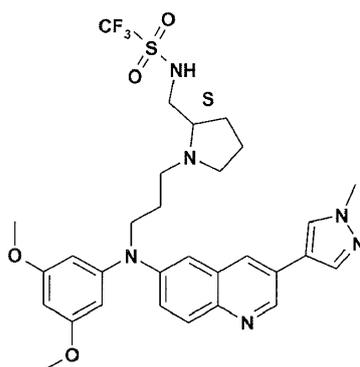
Preparación del compuesto 10



(2.17 HCl 1.09 H₂O)

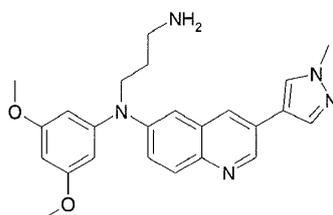
10 Se añadió en porciones NaH (0,3 g, 7,2 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) a una solución de 2-pirrolidinona (0,56 ml; 7,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota una solución del intermedio 13 (1,2 g, 2,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1,1 g) se purificó por cromatografía en sílica gel (15-40 μm 300 g, fase móvil 40% de Heptano, MeOH al 10%, 50% de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo (0,35 g) se disolvió en MeOH y se agregaron 3 equivalentes de HCl 5N. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0,35 g (28%) del compuesto 10 (MP: 142°C (Kofler)).

20 Preparación análoga del compuesto 47 empezando a partir del intermedio 13 y 1,1-trifluoro-*N*-[(2*S*)-2-pirrolidinilmetil] metanosulfonamida



Ejemplo B9

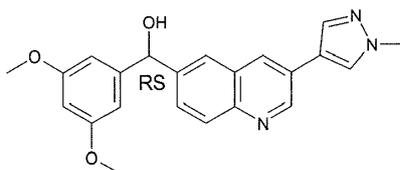
Preparación del compuesto 11



- 5 Se añadió el Intermedio 7 (0,22 g, 0,61 mmol) a una solución de hidróxido de potasio (0,6 g; 9,2 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,078 g; 0,25 mmol) en THF seco (3 ml) y agua (0,05 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 30 minutos, luego se añadió clorhidrato de 3 -bromopropilamina (0,34 g, 1,6 mmol) en porciones y se agitó a 50°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el
- 10 solvente se evaporó. El residuo (0,22 g) se purificó mediante cromatografía sobre sílica gel (5 µm; gradiente en fase móvil a partir de NH₄OH al 0,2%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH₄OH al 1,3%, DCM al 87%, MeOH al 13%). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 0,068 g (27%) del compuesto 11.

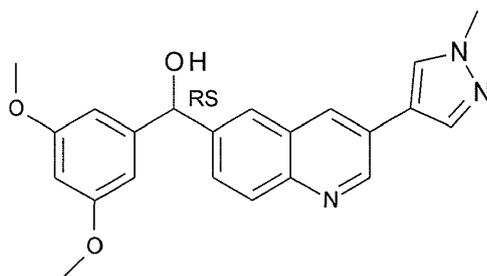
Ejemplo B10

Preparación del compuesto 12

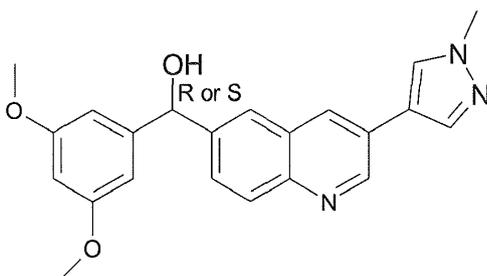


- 15 La reacción se realizó en condiciones anhidras bajo atmósfera de argón. Se añadió cloro(1-metiletil) -magnesio (2 M en THF, 0,18 ml, 0,36 mmol) a una solución del intermedio 15 (0,1 g, 0,3 mmol) en THF (1 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 3,5-dimetoxibenzaldehído (0,06 g, 0,36 mmol) en THF (0,50 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1
- 20 hora. La mezcla de reacción se detuvo con una solución saturada de cloruro de amonio (3 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (fase móvil: DCM al 98%, MeOH al 2%). Las fracciones del producto se recogieron y el solvente se evaporó, dando 0,053 g (47%) del compuesto 12 (MP: 184-193°C).

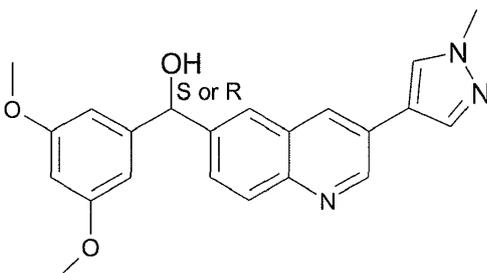
- 25 Preparación del compuesto 12



Preparación del compuesto 38



Preparación del compuesto 37



5

El Compuesto 12 también se preparó de la siguiente manera:

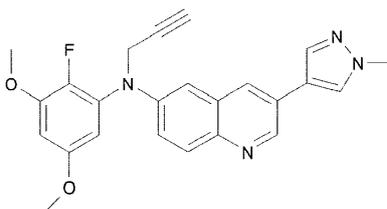
10 Bajo N₂ a 10°C, se añadió borohidruro de sodio (60,8 mg, 1,61 mmol) a una solución del compuesto 31 (300 mg, 0,8 mmol) en MeOH (15 ml). La solución se agitó a 10°C durante 45 minutos y luego se vertió en agua enfriada. El producto se extrajo con DCM (dos veces). Se añadió una solución acuosa saturada de NaCl a la capa acuosa que luego se extrajo con DCM (dos veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad.

15 El residuo (300 mg) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 20-45 µm, 24 g; fase móvil: 0,1% de NH₄OH, DCM al 97%, MeOH al 3%, tasa de flujo: 25 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se mezclaron y el solvente se evaporó hasta sequedad proporcionando 204 mg de una fracción intermedia que se recogió con Et₂O. El precipitado se filtró y se lavó con Et₂O para dar 126 mg del compuesto 12 (41%). MP: 240°C (Mettler-Toledo).

20 Se purificaron 106 mg de compuesto 12 por SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250x20 mm, fase móvil: 60% de CO₂, 40% de MeOH). Las fracciones del producto se recogieron y se evaporaron hasta sequedad, produciendo 44 mg del compuesto 37 (16%), 174°C (Kofler) y 45 mg del compuesto 38 (16%), 174°C (Kofler).

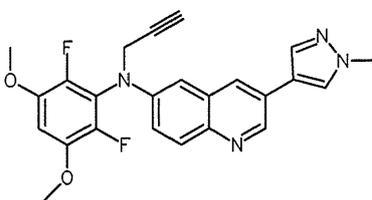
Ejemplo B11

Preparación del compuesto 15



- 5 Se añadió en porciones NaH (79 mg, 2,0 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) a una solución del intermedio 18 (500 mg, 1,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos y luego se añadió 3-bromo-1-(trimetilsilil)-1-propino (0,31 ml; 2,0 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se añadió EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se cristalizó a partir de Et₂O, produciendo 320 mg de compuesto 15 (58%, MP: 120°C).

Preparación análoga del compuesto 20

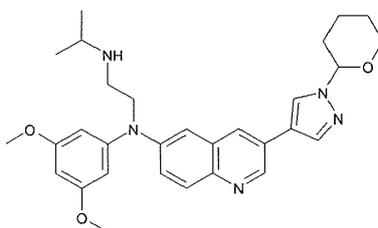


10

empezando a partir del intermedio 10

Ejemplo B12

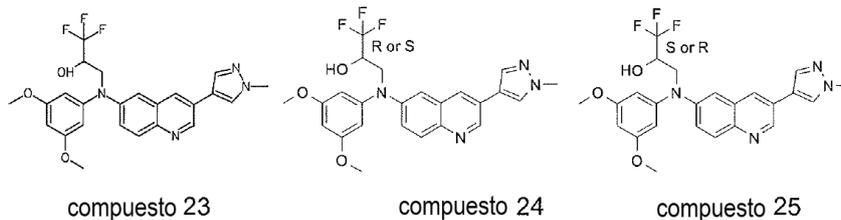
Preparación del compuesto 22



- 15 La reacción se realizó en condiciones anhidras bajo atmósfera de argón. Una solución del intermedio 8 (2,6 g, 6,1 mmol) en DMF (21 ml) se agitó a 0°C durante 15 minutos. Luego se añadió NaH (1,46 g, 36,6 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. A continuación, se añadió 2-propanamina, N-(2-cloroetil), clorhidrato (5,3 g, 33,6 mmol) en porciones a 0°C. La suspensión de color marrón se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 40 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (fase móvil, gradiente en fase de DCM al 90%, 10% de acetona hasta DCM al 90%, 10% de acetona seguido de otro gradiente de DCM al 95%, MeOH al 5% hasta DCM al 90%, 10% MeOH). Las fracciones de producto se recogieron y los solventes se evaporaron, produciendo 2,955 g de compuesto 22 (94%).
- 20
- 25

Ejemplo B13

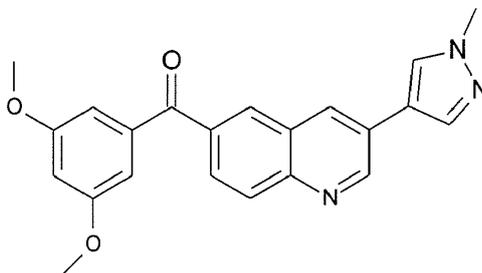
Preparación de



Se añadió NaH (240 mg, 6,1 mmol) en porciones a una solución del intermedio 7 (1,1 g, 3,05 mmol) en DMF (12 ml) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora y luego se añadió 1,2-epoxi-3,3,3-trifluoropropano (0,32 ml, 3,6 mmol) gota a gota a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C y luego se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1,7 g) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (15-40 μm 300 g, fase móvil 0,1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó para proporcionar 450 mg del compuesto 23. Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral en). (fase móvil, gradiente desde 65% de CO₂, 35% de EtOH hasta 50% de CO₂, 50% de EtOH). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, produciendo 185 mg de la fracción 1 y 170 mg de la fracción 2. La fracción 1 se cristalizó a partir de DIPE, el precipitado se separó por filtración y se secó para dar 126 mg (9%, MP.: 116°C (Kofler); [α]_D = +120,3° (c = 0,39, DMF, 20°C) del compuesto 24. La fracción 2 se cristalizó a partir de DIPE, el precipitado se separó por filtración y se secó para dar 120 mg (8%, MP: 118°C (Kofler), [α]_D = -122,6° (c = 0,34, DMF, 20°C) del compuesto 25.

Ejemplo B14

Preparación del compuesto 31



El Intermedio 21 (16,2 ml; 9,64 mmol, 0,59 M en THF) (CAS: 322640-05-1) se añadió gota a gota a una solución del intermedio 22 (2,38 g; 8,03 mmol) en THF (40 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a 50°C durante 3 días, luego, se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida.

El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre sílica gel (eluyente: DCM/MeOH: 98/2 a 90/10). Las fracciones del producto se mezclaron y el solvente se evaporó, produciendo 2,01 g de una fracción intermedia (sólido de color naranja pálido) que se purificó de nuevo por cromatografía sobre sílica gel (eluyente: gradiente de DCM/MeOH: 95/5 a 90/10). Las fracciones se recogieron y el solvente se evaporó proporcionando 2 fracciones:

- Fracción A: 987 mg de compuesto 31

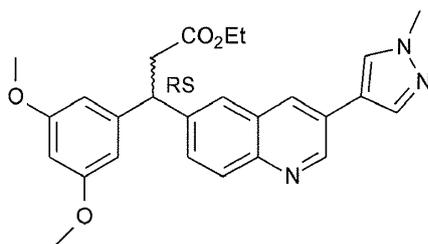
- Fracción B 880 mg de compuesto 31

La fracción B se purificó por cromatografía en fase reversa (eluyente: DCM). La fracción que contenía el producto se mezcló y el solvente se evaporó, dando 570 mg adicionales de compuesto 31.

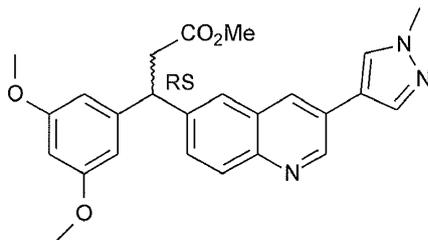
En total, se obtuvieron 1,56 g (52%) del compuesto 31. MP: 190°C (Kofler)

Ejemplo B15

Preparación de una mezcla de compuesto 32 y



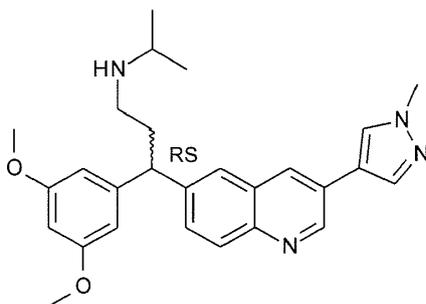
compuesto 33



- 5 Se añadió magnesio (433 mg; 17,8 mmol) en porciones a una solución del intermedio 23 (660 mg; 1,62 mmol) en una mezcla de MeOH (15 ml) y THF (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a esta temperatura. Se añadió magnesio adicional (433 mg; 17,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 3 horas. La mezcla de reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml). Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3x50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad.
- 10 El residuo (713 mg, goma de color naranja) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (eluyente: DCM/EtOAc: 3/7). Las fracciones puras se mezclaron y el solvente se evaporó para proporcionar 385 mg de una mezcla del compuesto 32 y 33, que se emplearon en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Ejemplo B16

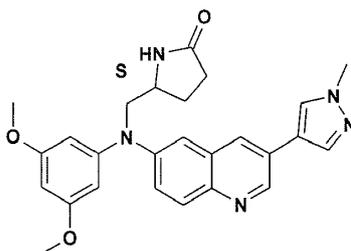
Preparación del compuesto 41



- 15
- 1.41 HCl
- 20 Una mezcla del intermedio 24 (0,145 g, 0,302 mmol) e isopropilamina (3 ml; 35,2 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agitó a 90°C durante 16 horas en un tubo sellado bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo (293 mg) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 μm, fase móvil: 0,5% de NH₄OH, MeOH al 5%, DCM al 95%). Las fracciones del producto se recogieron y se evaporaron hasta sequedad. La base libre (0,108 g, 80%) se disolvió en MeOH y se añadieron una solución de HCl 1,25 M en iPrOH (1 ml) seguido de Et₂O (10 ml). La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se secó bajo vacío para dar 0,084 g (56%) del compuesto 41 como un clorhidrato. M.P. > 300°C (DSC)

Ejemplo B17

- 25 Preparación del compuesto 44

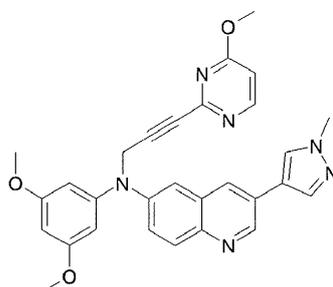


5 Bajo N₂, se añadió NaH (55,5 mg, 1,39 mmol) a una solución del intermedio 7 (250 mg, 0,69 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C. Luego, la suspensión se agitó durante 1 hora a 0°C y se añadió p-toluenosulfonato de (S)-(+)-5-(Hidroximetil)-2-pirrolidinona (CAS 51693-17-5) (187 mg; 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió p-toluenosulfonato de (S)-(+)-5-(hidroximetil)-2-pirrolidinona adicional (CAS 51693-17-5) (94 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La solución se vertió en agua enfriada y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (SiOH irregular, 20-45 μm, 30 g, fase móvil: 0,1% de NH₄OH, DCM al 97%, MeOH al 3%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (130 mg) se recogió con Et₂O. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío. El sólido resultante (35 mg) se purificó mediante cromatografía sobre sílica gel (5 μm, 150x30,0 mm; fase móvil: gradiente de Heptano al 50%, MeOH al 3%, EtOAc al 27% a Heptano al 0%, MeOH al 25%, EtOAc al 75%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron para dar 24 mg (8%) del compuesto 44. MP: goma a 102°C (Kofler).

15 C. Conversiones de los compuestos

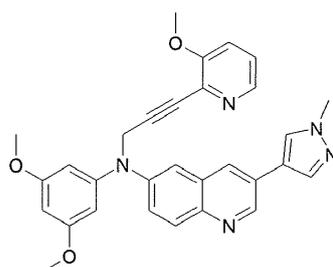
Conversión C1

Preparación del compuesto 16



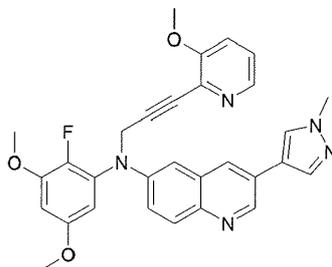
20 Una suspensión del compuesto 6 (0,85 g, 2,2 mmol), 2-cloro-4-metoxipirimidina (0,22 g; 1,5 mmol) y Et₃N (2,5 ml; 18,3 mmol) en DMSO (18 ml) se desgasificó bajo flujo de N₂. Se añadieron diclorobis (trifenilfosfina)-paladio (0,2 g, 0,3 mmol) y yoduro de cobre (I) (29 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se añadió EtOAc. La mezcla se filtró en una almohadilla de Celite®. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (1,4 g) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (20-40 μm, 300 g, fase móvil, DCM al 98%, MeOH al 2%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (0,4 g) se cristalizó a partir de CH₃CN/MeOH/Et₂O, el precipitado se filtró y se secó para dar 0,24 g (31%) del compuesto 16 (MP: 203°C (DSC)).

Preparación análoga del compuesto 17



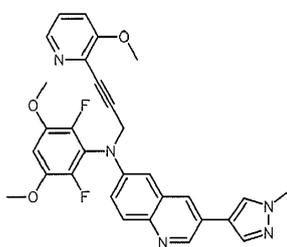
empezando a partir del compuesto 6 usando 2-bromo-3-metoxipiridina

Preparación análoga del compuesto 26



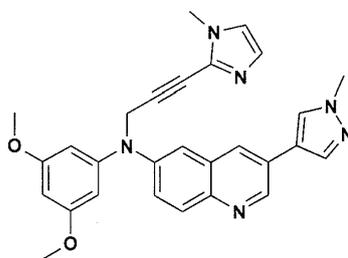
empezando a partir del compuesto 15 usando 2-bromo-3-metoxipiridina

5 Preparación análoga del compuesto 27



empezando a partir del compuesto 20 usando 2-bromo-3-metoxipiridina

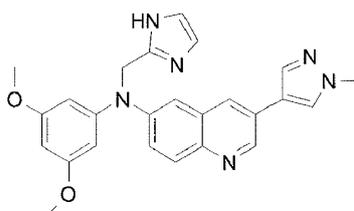
Preparación análoga del compuesto 48



10 empezando a partir del compuesto 6 usando 2-yodo-1-metil-1H-imidazol

Conversión C2

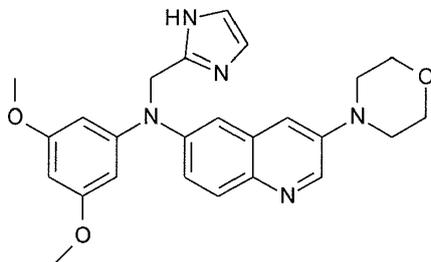
Preparación del compuesto 18



15 Se añadió HCl (4 M en dioxano, 2,2 ml, 8,7 mmol) a una solución del compuesto 9 (480 mg, 0,87 mmol) en ACN (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 15 horas. La mezcla se vertió sobre hielo, se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel (5 µm; fase móvil, gradiente de 0,2% de NH₄OH, DCM al 98%, MeOH al 2% hasta NH₄OH al 1%, DCM al 89%, MeOH al 10%). Las fracciones puras se recogieron y el

solvente se evaporó. El residuo (160 mg) se recogió en Et₂O, se filtró y se secó, produciendo 103 mg del compuesto 18 (27%, MP: 196°C).

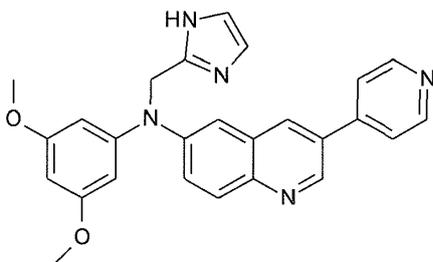
Preparación análoga del compuesto 55



5 1.86 HCl

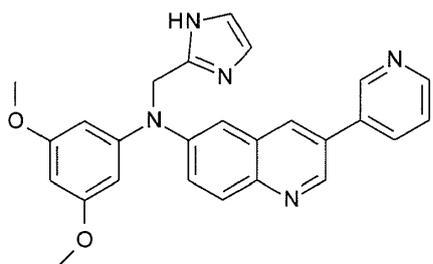
empezando a partir del compuesto 56

Preparación análoga del compuesto 57



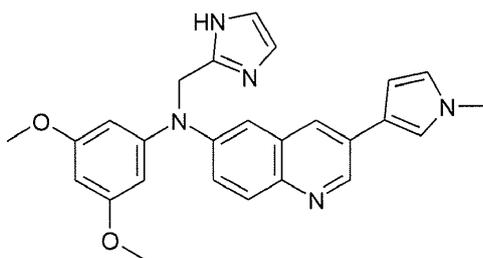
empezando a partir del compuesto 58

10 Preparación análoga del compuesto 59



empezando a partir del compuesto 60

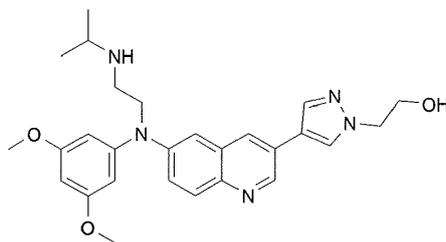
Preparación análoga del compuesto 62



15 empezando a partir del compuesto 63

Conversión C3

Preparación del compuesto 13



.2HCl

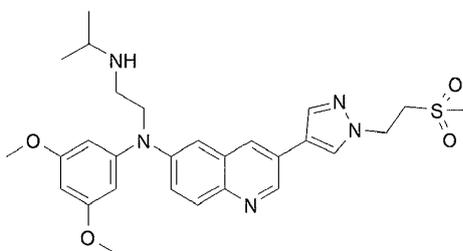
5 Una solución del compuesto 21 (0,46 g, 1,07 mmol) carbonato de etileno (104 mg, 0,18 mmol) e hidróxido de sodio (4 mg, 0,107 mmol) en DMF (8,3 ml) se purgó con argón y se agitó a reflujo durante 2 horas. LC/MS mostró una conversión completa. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La capa orgánica se decantó y se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido color amarillo marrón. El residuo se purificó por

10 cromatografía sobre sílica gel (fase móvil, gradiente de fase de DCM al 95%, MeOH al 5% a DCM al 90%, MeOH al 10%). Las fracciones del producto se recogieron y el solvente se evaporó para proporcionar una espuma amarilla (370 mg, 73%). El producto se trituró en acetonitrilo y la suspensión se separó por filtración para proporcionar 62 mg (12%) del compuesto 13. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 308 mg de una espuma amarilla (0,308 g, 0,648 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y se añadió HCl (2,2 ml, 2M/Et₂O, 6,476 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La suspensión de color naranja se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se trituró con Et₂O y se separó por filtración sobre frita de vidrio, produciendo 250 mg de compuesto 13 (75%) como un clorhidrato (MP: 86-115°C).

15

Conversión C4

Preparación del compuesto 14



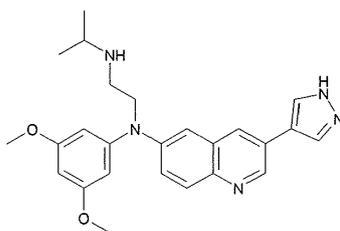
20 La reacción se realizó en condiciones anhidras bajo argón.

A una solución del compuesto 21 (0,618 g, 1,4 mmol) y K₂CO₃ (0,396 g, 2,9 mmol) en DMF (6,4 ml) se añadió gota a gota metilsulfonietano (0,14 ml, 1,6 mmol) a temperatura ambiente. La solución amarilla se agitó a 70°C durante 1 hora. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (fase móvil, gradiente de fase de DCM al 95%, MeOH al 5% a DCM al 90%, MeOH al 10%). Las fracciones del producto se recogieron y los solventes se evaporaron. El residuo se trituró con dietiléter y la suspensión se separó por filtración, produciendo 616 mg de compuesto 14 (80%) (MP: 129°C (DSC)).

25

30 Conversión C5

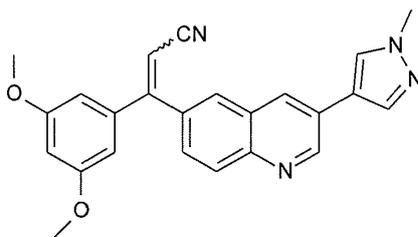
Preparación del compuesto 21



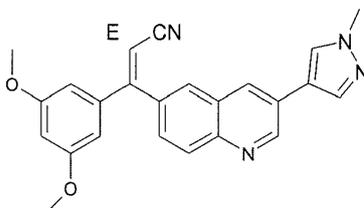
5 A una solución del compuesto 22 (1,56 g, 3,0 mmol) en MeOH (282 ml) se añadió gota a gota HCl (37%, 9,3 ml) a temperatura ambiente. La solución naranja se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC mostró una conversión completa en el compuesto deseado. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Luego, se añadió una solución saturada de carbonato de sodio hasta un pH = 12 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar una goma de amarilla (1,7 g). El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (fase móvil, gradiente de DCM al 95%, MeOH al 5% a 85% de DCM, MeOH al 15%). Las fracciones del producto se recogieron y el solvente se evaporó, produciendo 1,068 g del compuesto 21 (82%).

Conversión C6

Preparación del compuesto 28,

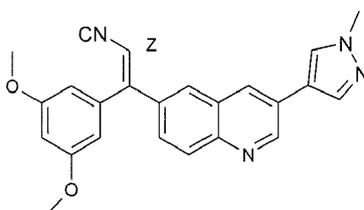


compuesto 29 y



15

compuesto 30



20

Se añadió cianometilfosfonato de dietilo (0,249 ml, 1,53 mmol) en condiciones anhidras bajo atmósfera de Ar a una suspensión de hidruro de sodio (61,4 mg, 1,53 mmol, 60% en aceite) en THF (1,5 ml) a 0°C. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se añadió gota a gota una solución del compuesto 31 (191 mg, 0,51 mmol) en THF (5,1 ml) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h 30. Luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida.

25

El residuo (368 mg, aceite rojo) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH, 15-40 μm, eluyente: EtOAc/MeOH: 99/1). Después de la evaporación del solvente, se obtuvieron 3 fracciones diferentes:

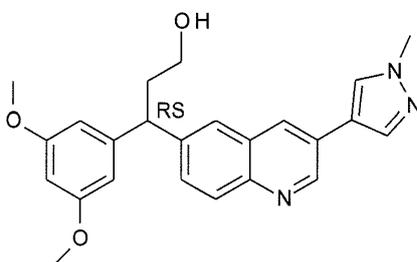
- Fracción A: 187 mg del compuesto 28 (aceite incoloro, mezcla del compuesto 29 y del compuesto 30: 6/4)
- Fracción B: 9 mg de compuesto 29 (aceite incoloro)
- Fracción C: 8 mg de compuesto 30 (aceite incoloro)

5 La fracción A se purificó mediante SFC aquiral (fase estacionaria: DIETILAMINOPROPILO 5 µm 150x21,2 mm, fase móvil: CO₂ al 90%, MeOH al 10%). Las fracciones del producto se recogieron y se evaporaron hasta sequedad, produciendo 53 mg adicionales del compuesto 29, MP: 86°C (goma, Kofler), y 31 mg adicionales del compuesto 30. MP: 166°C (Kofler).

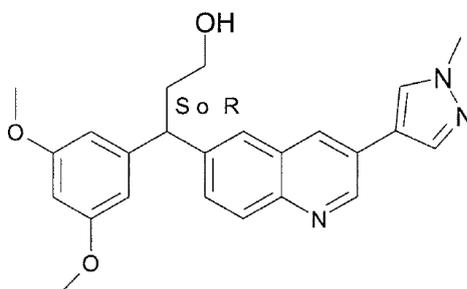
En base a la fracción A, B y C, el rendimiento total es del 73%

Conversión C7

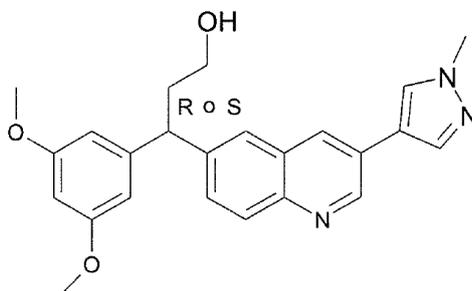
10 Preparación del compuesto 34,



compuesto 35 y



compuesto 36



15

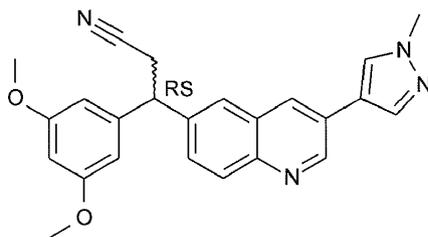
Se añadió hidruro de litio y aluminio (67,7 mg, 1,78 mmol) en porciones a una solución de la mezcla del compuesto 32 y del compuesto 33 (385 mg; 0,892 mmol) en THF (10 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y 20 minutos a esta temperatura. Se añadió EtOAc (20 ml) lentamente seguido de agua (30 ml) y la mezcla se extrajo mediante DCM (2x80 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron.

20

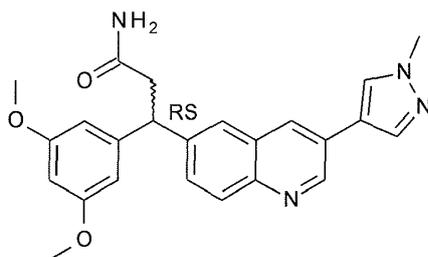
- El residuo (385 mg; goma de color amarillo pálido) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (15-40 μm , eluyente: DCM/MeOH: 98/2). Las fracciones del producto se mezclaron y el solvente se evaporó para dar 247 mg de una goma de color amarillo pálido que se sometió a sonicación en ACN (5 ml). El sólido resultante se separó por filtración en una frita de vidrio, se enjuagó con ACN (2x5 ml) y se secó bajo vacío (80°C, 16 h) para proporcionar 117 mg (32%) del compuesto 34 como un sólido blanco. MP = 131°C (DSC). Se purificaron 80 mg de esta fracción mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H 5 μm 250x20 mm, fase móvil: CO₂ al 65%, iPrOH al 35%). Las fracciones del producto se recogieron y se evaporaron hasta sequedad, produciendo 37 mg del compuesto 35, MP: goma a 56°C (Kofler) y 38 mg del compuesto 36. M.P.: goma a 56°C (Kofler).

Conversión C8

- 10 Preparación del compuesto 39 y



Compuesto 40



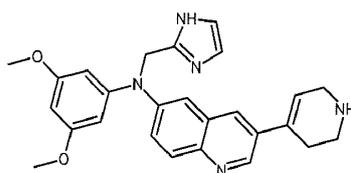
- 15 Se añadió borohidruro de sodio (0,064 g; 1,69 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón a una solución del compuesto 28 (0,096 g; 0,242 mmol) en piridina (1,5 ml) y MeOH (0,5 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 18 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió borohidruro de sodio adicional (0,018 g, 0,484 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 horas más, se detuvo con agua helada (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (100 mg) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 μm , fase móvil: gradiente de MeOH al 2%, DCM al 98% a MeOH al 10%, DCM al 90%). Las fracciones del producto se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para dar 2 fracciones:

- Fracción A: 0,045 g que se trituraron en Et₂O para dar 0,032 g (33%) del compuesto 39. M.P.: 172°C (DSC)

- Fracción B: 0,011 g (11%) del compuesto 40.

Conversión C9

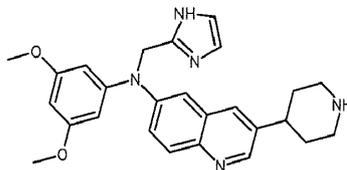
- 25 Preparación del compuesto 46



- 30 Una mezcla del compuesto 45 (0,25 g; 0,385 mmol) y HCl 6N (5,14 ml) en dioxano (5,14 ml) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se basificó mediante K₂CO₃ sólido y se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió mediante DCM/MeOH/NH₄OH (90/10/1) y se filtró. El filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 24 g; 15-40 μm , fase móvil (DCM al 90%, MeOH al 10%, NH₄OH al 1%). Las

fracciones puras se mezclaron y el solvente se evaporó. El residuo fue absorbido por Et₂O, se filtró y se secó para dar 36 mg (21%) del compuesto 46. MP: goma a 110°C (Kofler)

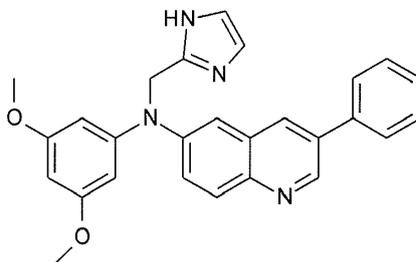
Preparación análoga del compuesto 48a



5 empezando a partir del compuesto 49

Conversión C9a

Preparación del compuesto 52



10 A una solución del compuesto 53 (490 mg, 0,77 mmol) en ACN (29,5 ml) se añadió gota a gota a 5°C, HCl 4M en dioxano (1,92 ml, 7,66 mmol). La mezcla de reacción se calentó después a 50°C durante 18 h y luego se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción se recogió con DCM y se lavó con K₂CO₃ acuoso al 10% y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo (360 mg) se purificó por
15 cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 µm 30 g, fase móvil: 0,1% de NH₄OH, DCM al 97%, MeOH al 3%, tasa de flujo 20 ml/min). La fracción pura se mezcló y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 90 mg de un compuesto intermedio que se recogió en Et₂O. El precipitado se filtró para proporcionar 59 mg del compuesto 52 (18%). MP: 133°C (DSC)

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los protocolos de reacción de uno de los Ejemplos anteriores usando materiales de partida alternativos según sea apropiado.

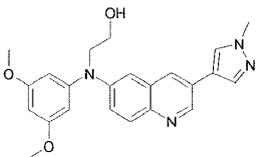
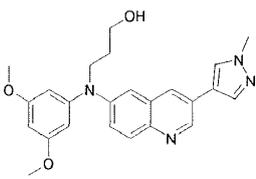
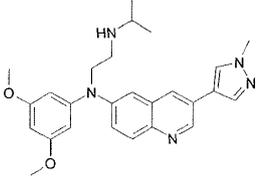
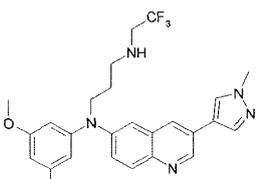
En la tabla = CX (o = BX) indica que la preparación de este compuesto se describe en Conversión X (o Método BX).

20 En la tabla ~CX (o ~BX) indica que este compuesto se prepara de acuerdo con la Conversión X (o el Método BX).

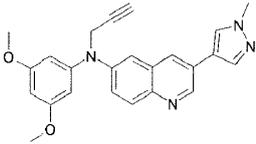
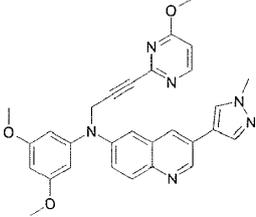
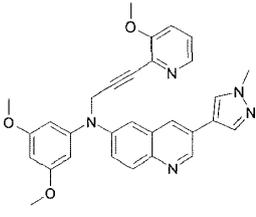
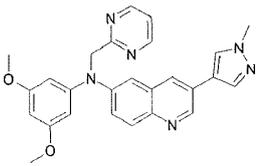
Tal como es entendido por un experto en la técnica, los compuestos sintetizados usando los protocolos que se indican pueden existir como un solvato, por ejemplo hidrato, y/o contener solvente residual o impurezas menores. Los compuestos aislados como una forma de sal, pueden ser estequiométricos enteros, es decir, mono- o di-sales, o de estequiometría intermedia.

25

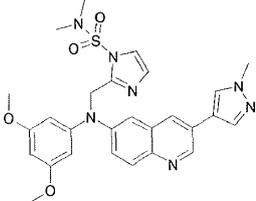
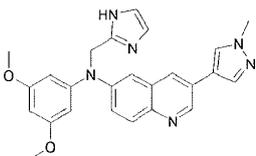
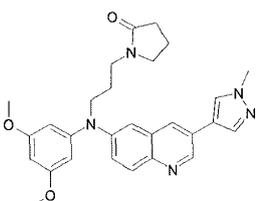
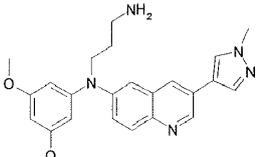
Tabla A1: datos fisicoquímicos

Si los datos fisicoquímicos se generaron varias veces para un compuesto, entonces todos los datos se listan							
Co. No.	Estructura del compuesto	Método	Punto de fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	Método LC/GC/MS
3		=B2	195	K	2.46	405	1
4		=B3	184 (goma)	K	2.52	419	1
1		=B1	227	K	2.31	446	1
	como una sal HCl						
5		=B4	186 (goma)	K	3.05	500	1
	como una sal HCl						

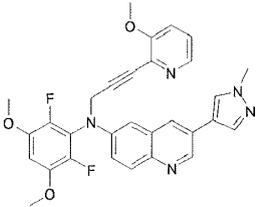
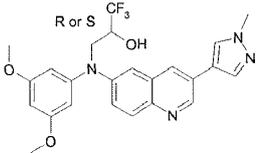
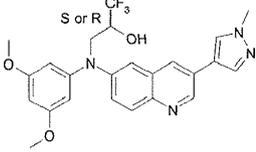
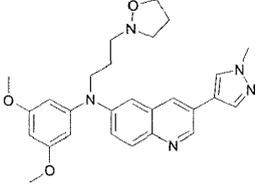
ES 2 661 003 T3

Si los datos fisicoquímicos se generaron varias veces para un compuesto, entonces todos los datos se listan							
Co. No.	Estructura del compuesto	Método	Punto de fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	Método LC/GC/MS
6		=B5	142	K	2.86	399	1
16		=C1	203	DSC	2.9	507	1
17		~C1	155	DSC	2.81	506	1
8		=B7	151	DSC	2.63	453	1

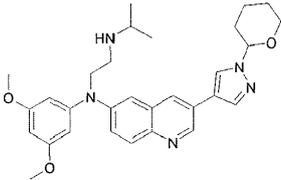
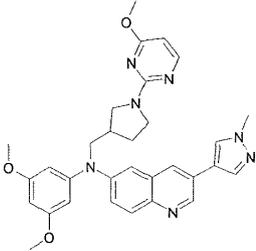
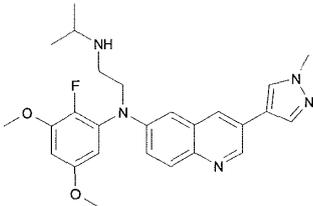
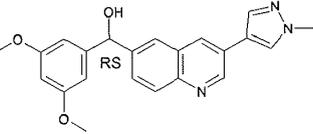
Si los datos fisicoquímicos se generaron varias veces para un compuesto, entonces todos los datos se listan

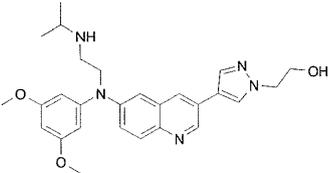
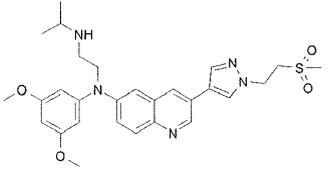
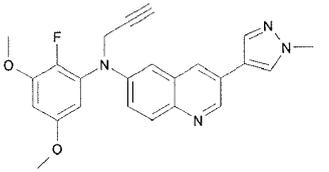
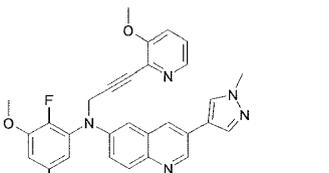
Co. No.	Estructura del compuesto	Método	Punto de fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	Método LC/GC/MS
9		~B7	110 (goma)		2.83	548	1
18		=C2	198	DSC	2.35	441	1
10		=B8	142	K	2.59	486	1
	como una sal HCl						
11		=B9			2.13	4.18	1

Si los datos fisicoquímicos se generaron varias veces para un compuesto, entonces todos los datos se listan

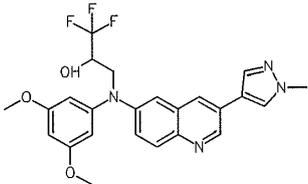
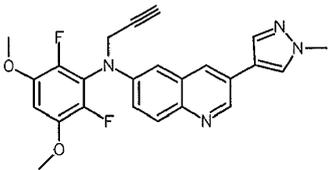
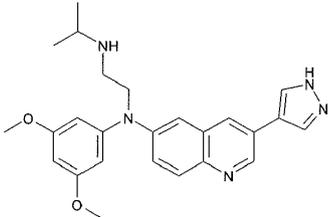
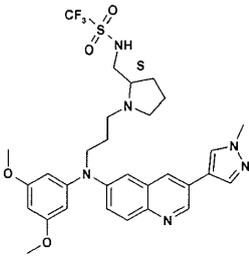
Co. No.	Estructura del compuesto	Método	Punto de fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	Método LC/GC/MS
27		~C1	184	DSC	2.72	548	1
24		=B13 R o S	116	K	2.88	473	1
25		=B13 S o R	119	K	2.88	473	1
19		~B4	103	DSC	2.82	474	1

Si los datos fisicoquímicos se generaron varias veces para un compuesto, entonces todos los datos se listan

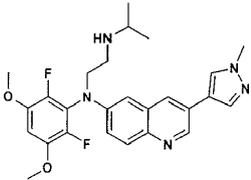
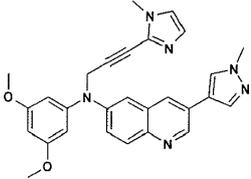
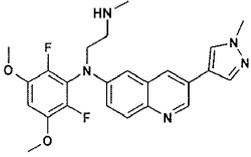
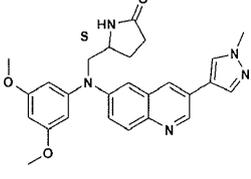
Co. No.	Estructura del compuesto	Método	Punto de fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	Método LC/GC/MS
22		=B12			10.11	516	3
7		=B6	132	DSC	3.19	552	1
2		~B1	70 (goma)		2.28	464	1
12		=B10	183-192		12.31	336	2

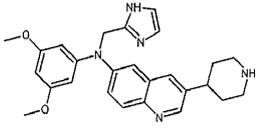
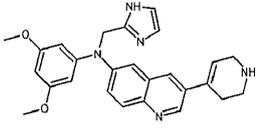
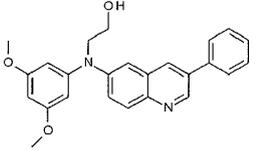
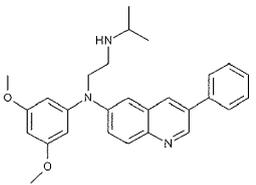
Si los datos fisicoquímicos se generaron varias veces para un compuesto, entonces todos los datos se listan							
Co. No.	Estructura del compuesto	Método	Punto de fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	Método LC/GC/MS
13		=C3	86-115°C	Buchi M-560	9.16	476	3
	como una sal HCl						
14		=C4	129	DSC	11.58	538	2
15		=B11	120	K			
26		~C1	142	K	2.74	524	1

Si los datos fisicoquímicos se generaron varias veces para un compuesto, entonces todos los datos se listan

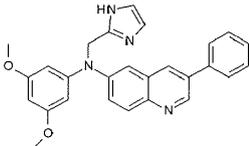
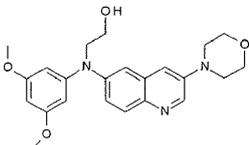
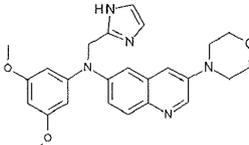
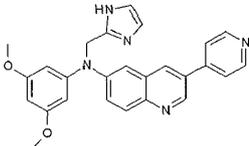
Co. No.	Estructura del compuesto	Método	Punto de fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	Método LC/GC/MS
23		=B13					
20		~811					
21		=C5			11.49	432	1
47		~B8	115	DSC	2.66	633	1

Si los datos fisicoquímicos se generaron varias veces para un compuesto, entonces todos los datos se listan

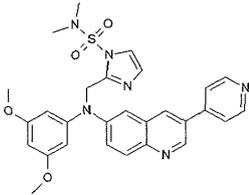
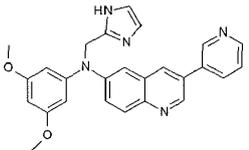
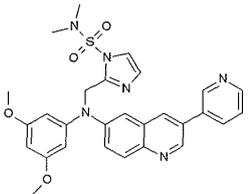
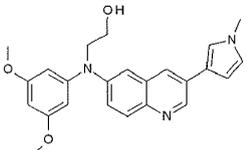
Co. No.	Estructura del compuesto	Método	Punto de fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	Método LC/GC/MS
42		=B1a	75	K	2.29	482	1
48		~C1	160	K	2.63	479	1
43		=B1b	180 (goma)	K	2.11	454	1
	como una sal HCl						
44		B17	108 (goma)	K	2.39	458	1

Si los datos fisicoquímicos se generaron varias veces para un compuesto, entonces todos los datos se listan							
Co. No.	Estructura del compuesto	Método	Punto de fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	Método LC/GC/MS
48a		~C9	Goma 84	a K	1.97	444	1
46		=C9	Goma 110	a K	1.98	442	1
50		=B3a	111	DSC	3.03	401	1
51	 como una sal HCl	B1	180°C (goma)	K	2.87	442	1

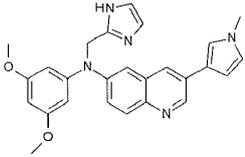
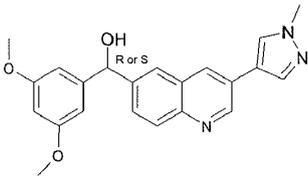
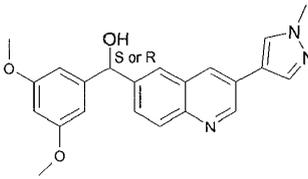
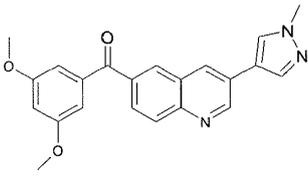
Si los datos fisicoquímicos se generaron varias veces para un compuesto, entonces todos los datos se listan

Co. No.	Estructura del compuesto	Método	Punto de fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	Método LC/GC/MS
52		B9a	133	DSC	2.82	437	1
54		~B3a	118	DSC	2.48	410	1
55			220	K	2.35	446	1
	como una sal HCl						
57			113-126	Buchi M-560	8.79	438	3

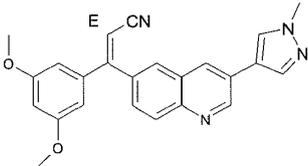
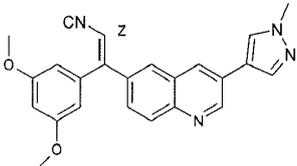
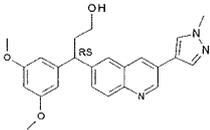
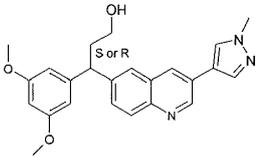
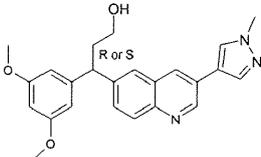
Si los datos fisicoquímicos se generaron varias veces para un compuesto, entonces todos los datos se listan

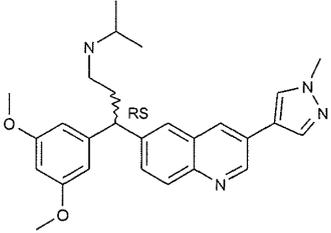
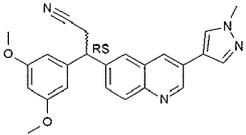
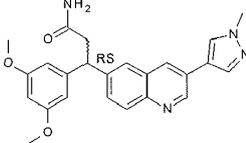
Co. No.	Estructura del compuesto	Método	Punto de fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	Método LC/GC/MS
58			161	DSC	10.51	545	3
59			110-123	Buchi M-560	8.7	438	3
60			82-86	Buchi M-560	10.64	545	3
61			158	DSC	2.75	404	1

Si los datos fisicoquímicos se generaron varias veces para un compuesto, entonces todos los datos se listan

Co. No.	Estructura del compuesto	Método	Punto de fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	Método LC/GC/MS
62			197	DSC	2.60	440	1
38			174	K	2.32	376	1
37			174	K	2.32	376	1
31			190	K	2.76	374	1

Si los datos fisicoquímicos se generaron varias veces para un compuesto, entonces todos los datos se listan

Co. No.	Estructura del compuesto	Método	Punto de fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	Método LC/GC/MS	
29			Goma 86	a	K	2.78	397	1
30			166		K	2.73	397	1
34			131		DSC	9.81	404	3
35			Goma 56	a	K	2.34	404	1
36			Goma 56	a	K	2.34	404	1

Si los datos fisicoquímicos se generaron varias veces para un compuesto, entonces todos los datos se listan							
Co. No.	Estructura del compuesto	Método	Punto de fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	Método LC/GC/MS
41			>300	DSC	9.26	445	3
	como una sal HCl						
39			172	DSC	10.53	399	3
40			-	-	9.35	417	3

Parte analítica

LC/GC/RMN

Los datos de LC/GC informados en la Tabla A1 se determinaron de la siguiente manera.

5 Procedimiento general A

10 La medición LC se realizó utilizando un sistema de Acquity (Waters) de UPLC (Cromatografía Líquida de Ultra Rendimiento) que comprende una bomba binaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación, la columna se mantiene a una temperatura de 40 ° C. El flujo de la columna se llevó a un detector de MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electroaspersión. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente

se mantuvo a 130°C en el Quattro (espectrómetro de masas de triple cuadrupolo de Waters). Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método 1

- 5 Además del procedimiento general A: la UPLC en fase reversa se llevó a cabo en una columna C18 BEH Acquityde Waters (híbrido puente de etilsiloxano/silica) (1,7 μm , 2,1 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0,343 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: acetato de amonio al 95% 7 mM/acetoneitrilo al 5%; fase móvil B: acetoneitrilo al 100%) para ejecutar un gradiente de 84,2% A y 15,8% B (mantener durante 0,49 minutos) a 10,5 % A y 89.5% B en 2.18 minutos, mantener durante 1.94 minutos y regresar a las condiciones iniciales en 0.73 minutos, sostener durante 0.73 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 2 μl . El voltaje del cono fue de 20 V para el modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron escaneando de 100 a 1000 en 0,2 segundos usando un retardo interesaneo de 0,1 segundos.

Procedimiento general B

- 15 La medición de HPLC se realizó utilizando un sistema HPLC 1100/1200 (Agilent) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación, la columna se mantiene en una temperatura ambiente. El detector MS (cuadrupolo simple MS-Agilent) se configuró con una fuente de ionización por electroaspersión-APCI. Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Chemstation.

Método 2

- 20 Además del procedimiento general B: la HPLC en fase reversa se llevó a cabo en una columna C18 Nucleosil (3 μm , 3 x 150 mm) con una tasa de flujo de 0,42 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: TFA de agua del 0,1%, fase móvil B: acetoneitrilo al 100%) para ejecutar una condición de gradiente del 98% A durante 3 minutos, al 100% B en 12 minutos, 100% B durante 5 minutos, luego regresar al 98% A en 2 minutos, y reequilibrar con 98% A durante 6 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 2 μl . El voltaje capilar fue de 2 kV, la descarga de corona se mantuvo a 1 μA y la temperatura de la fuente se mantuvo a 250°C. Se utilizó un voltaje variable para el fragmentador. Los espectros de masas se adquirieron en ionización por electroaspersión y APCI en modo positivo, escaneando desde 100 a 1100 amu.

Método 3

- 30 Además del procedimiento general B: la HPLC en fase reversa se llevó a cabo en una columna C18 Agilent Eclipse (5 μm , 4,6 x 150 mm) con una tasa de flujo de 1 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: TFA de agua del 0,1%, fase móvil B: acetoneitrilo al 100%) para ejecutar una condición de gradiente del 98% A durante 3 minutos, al 100% B en 12 minutos, 100% B durante 5 minutos, luego regresar al 98% A en 2 minutos, y reequilibrar con 98% A durante 6 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 2 μl . El voltaje capilar fue de 2 kV, la descarga de corona se mantuvo a 1 μA y la temperatura de la fuente se mantuvo a 250°C. Se utilizó un voltaje variable para el fragmentador. Los espectros de masas se adquirieron en ionización por electroaspersión y APCI en modo positivo, mediante escaneo de 80 a 1000 amu.

DSC:

- 40 El punto de fusión (M.P.) se tomó con una barra caliente Kofler o un punto de fusión Büchi M-560 pero también para un número de compuestos, los puntos de fusión (m.p) se determinaron con un DSC1 Stare System (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10°C/minuto. La temperatura máxima fue de 350°C. Los valores son valores pico".

OR:

La rotación óptica se mide con un polarímetro 341 Perkin Elmer.

- 45 La luz polarizada se pasa a través de una muestra con una longitud de trayectoria de 1 decímetro y una concentración de muestra de 0,250 a 0,500 gramos por 100 mililitros.

$$[\alpha]_d^T : (\text{rotación roja} \times 100) / (1.000 \text{ dm} \times \text{concentración}).$$

^d es línea D de sodio (589 nanómetros).

T es la temperatura (° C).

OR:

Compuesto 47 : $[\alpha]_d$: -28,16° (589 nm, c 0,245 w/v %, DMF, 20°C)

5 Los experimentos de RMN a continuación se llevaron a cabo utilizando un espectrómetro Bruker Avance 500 y un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 a temperatura ambiente, usando bloqueo de deuterio interno y equipado con cabezal de sonda de triple resonancia reversa (^1H , ^{13}C , ^{15}N TXI) para 500MHz y con cabezal de sonda de doble resonancia (^1H , ^{13}C , SEI) para los 400MHz. Los cambios químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm).

Compuesto 1:

10 ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.16 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.71 (br.s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.42 - 6.58 (m, 3H), 4.17 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.34 (spt, J = 6.4 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.4Hz, 6H).

Compuesto 16:

15 ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.33 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 6H).

Compuesto 17:

20 ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.32 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 6H).

Compuesto 42 :

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.07 (dt, J = 2.78, 9.09 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 3.92 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (t, J = 7.07 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.07 Hz, 2H), 2.63 - 2.72 (m, 1H), 1.57 (br. s., 1H), 0.94 (d, J = 6.06 Hz, 6H)

Compuesto 43 :

25 ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.23 (s, 1H), 9.19 (br. s., 2H), 8.83 (br. s., 1H), 8.44 (s, 1H), 8.07-8.15 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.42 (br. s., 1H), 7.17 (t, J = 8.20 Hz, 1H), 4.07-4.14 (m, 2H), 3.89-3.98 (m, 9H), 3.17 (br. s., 2H), 2.62 (t, J = 5.20 Hz, 3H)

Compuesto 44:

30 ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.94 (d, J = 2.21 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.21 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.83 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 2.52, 8.83 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.52 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.21 Hz, 2H), 6.28 (t, J = 2.21 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 - 3.86 (m, 3H), 3.70 (s, 6H), 2.20 - 2.31 (m, 1H), 2.03 - 2.15 (m, 2H), 1.63 - 1.73 (m, 1H)

Compuesto 2 :

35 ^1H RMN (DMSO-d₆, 500MHz): δ (ppm) 8.86 (d, J =2.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (d, J =2.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, J =9.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J =9.1, 2.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J =2.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J =6.5, 3.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, J =5.5, 3.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (t, J =6.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.78 (t, J =6.9 Hz, 2H), 2.69 (spt, J =6.1 Hz, 1H), 1.74 (br. s., 1H), 0.94 (d, J =6.1 Hz, 6H)

Compuesto 46 :

40 ^1H RMN (DMSO-d₆, 500MHz): δ (ppm) 11.91 (br. s., 1H), 8.87 (d, J =2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J =2.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J =9.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J =2.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J =9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.50 (br. s., 1H), 6.39 (d, J =2.2 Hz, 2H), 6.21 (t, J =2.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.40 - 3.47 (m, 2H), 2.96 (t, J =5.7 Hz, 2H), 2.72 (br. s., 1H), 2.44 (s, 2H)

Compuesto 29:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.14 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.24 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.14 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.04 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.94 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.59 (1H, dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.0 Hz), 6.56 (1H, t, *J* = 2.4 Hz), 6.44 (2H, d, *J* = 2.4 Hz), 5.86 (1H, s), 4.02 (3H, s), 3.76 (6H, s).

Compuesto 30:

- 5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.10 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.14 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.08 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.91 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.73 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.64 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.0 Hz), 6.60 (3H, s), 5.89 (1H, s), 4.01 (3H, s), 3.81 (6H, s).

Parte farmacológica

Ensayos biológicos A

- 10 FGFR1 (ensayo enzimático)

15 En un volumen de reacción final de 30 µL, se incubó FGFR1 (h) (25 ng/ml) con HEPES 50 mM pH 7.5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 0.1 mM, Triton-X-100, 500 nM de Btn-Flt3 y ATP 5 µM en la presencia del compuesto (1% de DMSO final). Después de incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 2.27 nM de EU-anti-P-Tyr, 7 mM de EDTA, 31.25 nM de SA-XL-665 y 0.02% de BSA que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se midió después la señal de transferencia de energía de resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm, Em 620 nm, em 655 nm) y los resultados se expresaron en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 µM a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀).

- 20 FGFR2 (ensayo enzimático)

25 En un volumen de reacción final de 30 µL, se incubó FGFR2 (h) (150 ng/mL) con HEPES 50 mM pH 7.5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 0.01 mM, Triton-X-100, Btn-Flt3 500 nM y ATP 0.4 µM en la presencia del compuesto (1% de DMSO final). Después de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 2.27 nM de EU-anti-P-Tyr, 7 mM de EDTA, 31.25 nM de SA-XL-665 y 0.02% de BSA que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se midió posteriormente la señal de transferencia de energía de resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm, Em 620 nm, em 655 nm) y los resultados se expresaron en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 µM a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀).

- 30 FGFR3 (ensayo enzimático)

35 En un volumen de reacción final de 30 µL, se incubó FGFR3 (h) (40 ng/mL) con HEPES 50 mM pH 7.5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 0.1 mM, Triton-X-100 al 0.01%, Btn-Flt3 500 nM y ATP 25 µM en la presencia del compuesto (1% de DMSO final). Después de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 2.27 nM de EU-anti-P-Tyr, 7 mM de EDTA, 31.25 nM de SA-XL-665 y 0.02% de BSA que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se midió después la señal de transferencia de energía de resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm, Em 620 nm, em 655 nm) y los resultados se expresaron en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 µM a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀).

- 40 FGFR4 (ensayo enzimático)

45 En un volumen de reacción final de 30 µL, se incubó FGFR4 (h) (60 ng/mL) con HEPES 50 mM pH 7.5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 0.1 mM, Triton-X-100 0.01%, 500 nM de Btn-Flt3 y 5 µM de ATP en la presencia del compuesto (1% de DMSO final). Después de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 2.27 nM de EU-anti-P-Tyr, 7 mM de EDTA, 31.25 nM de SA-XL-665 y 0.02% de BSA que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se midió después la señal de transferencia de energía de resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm, Em 620 nm, em 655 nm) y los resultados se expresaron en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 µM a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀).

- 50 KDR (VEGFR2) (ensayo enzimático)

ES 2 661 003 T3

- 5 En un volumen de reacción final de 30 μ L, se incubó KDR (h) (150 ng/ml) con HEPES 50 mM pH 7.5, $MnCl_2$ 6 mM, DTT 1 mM, Na_3VO_4 0.1 mM, Triton-X-100 al 0.01%, 500 nM de Bdn-Fit3 y ATP 3 μ M en la presencia del compuesto (1% de DMSO final). Después de la incubación durante 120 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 2.27 nM de EU-anti PTyr, 7 mM de EDTA, 31.25 nM de SA-XL-665 y 0.02% de BSA que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se midió después la señal de transferencia de energía de resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm, Em 620 nm, em 655 nm) y los resultados se expresaron en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibidor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 μ M a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC_{50} (M) y pIC_{50} ($-\log IC_{50}$).
- 10 Ba/F3-FGFR1 (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)
- 15 En una placa de 384 pozos, se pulverizaron 100 nl de dilución del compuesto en DMSO antes de añadir 50 μ L de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo de fenol, FBS al 10%, L-Glutamina 2 mM y gentamicina 50 μ g/mL) 20000 células por pozo de células transfectadas con Ba/F3-FGFR1. Las células se pusieron en una incubadora a 37°C y 5% de CO_2 . Después de 24 horas, se añadieron a los pozos 10 μ L de solución Alamar Blue (0.5 mM $K_3Fe(CN)_6$, $K_4Fe(CN)_6$ 0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y regulador de fosfato 100 mM), se incubaron durante 4 horas a 37°C y 5% de CO_2 antes de que las RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa) (por ejemplo 540 nm, em. 590 nm) se midieran en un lector de placas de fluorescencia.
- 20 En este ensayo, se determinó el efecto inhibidor de diferentes concentraciones de compuestos (rango 10 μ M a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor IC_{50} (M) y pIC_{50} ($-\log IC_{50}$). Como contrapantalla, se realizó el mismo experimento en la presencia de 10 ng/ml de IL3 murina.
- Ba/F3-FGFR3 (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)
- 25 En una placa de 384 pozos, se pulverizaron 100 nl de dilución de compuesto en DMSO antes de añadir 50 μ L de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo de fenol, FBS al 10%, L-Glutamina 2 mM y gentamicina 50 μ g/mL) 20000 células por pozo de células transfectadas con Ba/F3-FGFR3. Las células se pusieron en una incubadora a 37°C y 5% de CO_2 . Después de 24 horas, se añadieron a los pozos 10 μ L de solución Alamar Blue (0.5 mM $K_3Fe(CN)_6$, $K_4Fe(CN)_6$ 0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y regulador de fosfato 100 mM), se incubaron durante 4 horas a 37°C y 5% de CO_2 antes de que las RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa) (por ejemplo 540 nm, em. 590 nm) se midieran en un lector de placas de fluorescencia.
- 30 En este ensayo, se determinó el efecto inhibidor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 μ M a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC_{50} (M) y pIC_{50} ($-\log IC_{50}$). Como contrapantalla, se realizó el mismo experimento en la presencia de 10 ng/ml de IL3 murina.
- Ba/F3-KDR (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)
- 35 En una placa de 384 pozos, se pulverizaron 100 nL de dilución de compuesto en DMSO antes de añadir 50 μ L de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo de fenol, FBS al 10%, L-Glutamina 2 mM y gentamicina 50 μ g/mL) pozo de células transfectadas con Ba/F3-KDR. Las células se pusieron en una incubadora a 37°C y 5% de CO_2 . Después de 24 horas, se añadieron a los pozos 10 μ L de solución Alamar Blue (0.5 mM $K_3Fe(CN)_6$, $K_4Fe(CN)_6$ 0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y regulador de fosfato 100 mM), se incubaron durante 4 horas a 37°C y 5% de CO_2 antes de que las RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa) (por ejemplo 540 nm, em. 590 nm) se midieran en un lector de placas de fluorescencia.
- 40 En este ensayo, se determinó el efecto inhibidor de diferentes concentraciones de compuestos (rango 10 μ M a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC_{50} (M) y pIC_{50} ($-\log IC_{50}$). Como contrapantalla, se realizó el mismo experimento en la presencia de 10 ng/mL de IL3 murina.
- Ba/F3-Fit3 (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)
- 45 En una placa de 384 pozos, se pulverizaron 100 nL de dilución de compuesto en DMSO antes de añadir 50 μ L de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo de fenol, FBS al 10%, L-Glutamina 2 mM y gentamicina 50 μ g/mL) 20000 células por pozo de células transfectadas con Ba/F3-Fit3. Las células se pusieron en una incubadora a 37°C y 5% de CO_2 . Después de 24 horas, se añadieron a los pozos 10 μ L de solución Alamar Blue (0.5 mM $K_3Fe(CN)_6$, $K_4Fe(CN)_6$ 0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y regulador de fosfato 100 mM), se incubaron durante 4 horas a 37°C y 5% de CO_2 antes de que las RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa) (por ejemplo 540 nm, em. 590 nm) se midieran en un lector de placas de fluorescencia.
- 50 En este ensayo, se determinó el efecto inhibidor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 μ M a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC_{50} (M) y pIC_{50} ($-\log IC_{50}$). Como contrapantalla, se realizó el mismo

experimento en la presencia de 10 ng/mL de IL3 murina.

Ba/F3-FGFR4 (ensayo de proliferación celular)

- 5 En una placa de 384 pozos, se asperjaron 100 nL de dilución del compuesto en DMSO antes de añadir 50 µL de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de fenol rojo, FBS al 10%, L-glutamina 2 mM y gentamicina 50 µg / ml) que contiene 20000 células por pozo de células transfectadas con Ba/F3-FGFR4. Las células se pusieron en una incubadora a 37°C y 5% de CO₂. Después de 24 horas, se añadieron a los pozos 10 µL de solución Alamar Blue (0.5 mM K₃Fe(CN)₆, K₄Fe(CN)₆ 0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y regulador de fosfato 100 mM), se incubaron durante 4 horas a 37°C y 5% de CO₂ antes de que las RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa) (por ejemplo 540 nm, em. 590 nm) se midieran en un lector de placas de fluorescencia.
- 10 En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 µM a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀).

Los datos para los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se proporcionan en la Tabla A2.

Comp. No.	FGFR 1 pIC50	FGFR 2 pIC50	hFGFR3 pIC50	FGFR 4 pIC50	VEGFR KDR pIC50	BAF3-FGFR1 (MIN IL3 pIC50)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3 pIC50)	BAF3-FGFR3 (MIN Alamar Blue- pIC50)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3 Alamar Blue pIC50)	BAF3-KDR (MIN IL3 Alamar Blue pIC50)	BAF3-KDR (PLUS Alamar Blue pIC50)	BAF3-FLT3 (MIN Alamar Blue pIC50)	BAF3-FLT3 (PLUS IL3 Alamar Blue pIC50)	BAF3 FGFR 4 (pIC50)
1	8.455	8.305	8.1	7.86	7.13	7.4	<5	<5	7.555	5.635	<5	<5	<5	7.19
3	7.86	7.83	8.38	7.42	7.04	6.31	5.3	<5	6.33	5.65	<5	<5	<5	6.11
4	7.72	7.87	8.23	7.51	6.86	6.26	5.15	6.17	<5	5.45	<5	<5	<5	5.87
5	7.59	7.5	7.64	7.04	6.61	5.79	~5.04	5.67	<5	5.18	<5	<5	<5	5.5
6	7.82	7.52	7.87	6.82	6.37	5.7	5.13	5.79	<5	5.07	<5	<5	<5	5.4
16	8.03	7.81	7.87	7.43	6.05	>8	5.45	>8	<5	<5	<5	5.19	5.04	8.21
17	7.08	6.92	7.23	6.56	<6	7.35	5.09	7.63	<5	<5	<5	<5	<5	6.98
7	6.08	<6	6.04	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
12	6.53	6.38	6.63	<6.03	<6	<5.03	<5	~5.075	<5	<5	<5	<5.47	<5.47	<5
8	8.11	7.7	7.49	6.93	6.09	6.27	<5	6.14	<5	<5	<5	<5.47	<5.47	5.64
9	8.25	8.11	7.96	6.84	6.78	6.14	<5	6.17	<5	<5	<5	<5	<5	5.18
10	7.46	7.89	7.81	7.08	7.09	6.03	<5	6.2	<5	5.11	<5	<5	<5	5.63
11	8.44	8.64	8.47	7.7	7.35	6.67	<5	6.97	<5	5.42	<5	<5	<5	6.39
Int. 8	7.02	7.43	7.43	6.31	6.5	5.29	<5	~5.53	<5	<5	<5	<5	<5	5.04
18	8.56	8.6	8.9	8.32	6.94	6.88	<5	7.22	<5	5.01	<5	<5	<5	6.57

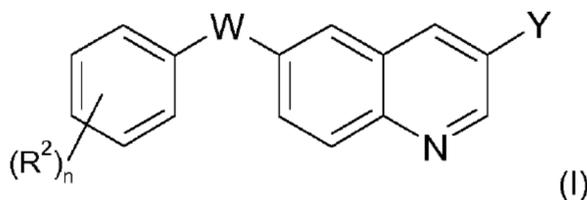
Comp. No.	FGFR 1 pIC50	FGFR 2 pIC50	hFGFR3 pIC50	FGFR 4 pIC50	VEGFR KDR pIC50	BAF3-FGFR1 (MIN IL3 pIC50)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3 pIC50)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3 Alamar Blue pIC50)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3 Alamar Blue pIC50)	BAF3-KDR (MIN IL3 Alamar Blue pIC50)	BAF3-KDR (PLUS IL3 Alamar Blue pIC50)	BAF3-FLT3 (PLUS IL3 Alamar Blue pIC50)	BAF3-FGFR4 (pIC50)
27	8.785	8.25	8.625	8.505	7.425	8.715	5.16	8.22	<5	5.335	<5	<5	8.18
19	7.96	7.94	8.25	7.22	7	6.32	<5	6.26	<5	5.1	<5	6.03	5.71
24	8.73	8.31	~8.96	8.1	6.54	7.73	<5	~7.67	<5	5.05	<5	<5	6.6
25	7.91	7.71	8.23	7.22	6.23	6.57	<5	6.76	<5	<5	<5	<5	6.07
22	8.92	8.41	8.62	8.36	7.36	7.85	5.05	7.78	<5	5.79	<5	5.22	~7.11
21	8.83	8.59	8.47	8.27	6.99	7.55	<5	7.57	<5	5.49	<5	5.09	6.79
14	9.13	8.28	8.46	8.13	7.02	7.2	<5	~6.95	<5	5.45	<5	<5	6.7
13	8.6	8.18	8.31	8.06	6.89	7.23	<5	7	<5	5.57	<5		6.81
2	8.88	8.49	8.41	8.4	7.59	8.3	5.09	7.86	<5	6.18	<5	5.34	7.83
26	8.32	7.98	8.31	7.9	6.37	7.95	5.12	8.17	<5	5.11	<5	5.16	7.77
47	8.93	8.41	8.88	8.66	7.93	~8.03	<5	8.46	<5	6.44	<5	5.14	7.44
42	8.94	8.50	8.47	8.54	7.80	8.95	5.25	8.25	<5	6.95	<5	5.70	8.25
48	8.08	7.84	8.10	7.50	6.54	7.24	5.13	7.62	<5	5.02	<5	5.23	7.17
43	8.97	8.61	8.62	8.58	7.83	8.68	5.05	~8	<5	6.51	<5	5.24	~8.02
44	8.24	8.49	8.77	~7.87	7.28	5.65	<5	6.61	<5	5.18	<5	-	6.00
48a	6.53	6.77	6.38	6.08	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	-	<5

Comp. No.	FGFR 1 pIC50	FGFR 2 pIC50	hFGFR3 pIC50	FGFR 4 pIC50	VEGFR KDR pIC50	BAF3-FGFR1 (MIN IL3 pIC50)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3 pIC50)	BAF3-FGFR3 (MIN Alamar Blue-pIC50)	BAF3-FGFR3 (PLUS Alamar Blue pIC50)	BAF3-KDR (MIN IL3 Alamar Blue pIC50)	BAF3-KDR (PLUS Alamar Blue pIC50)	BAF3-FLT3 (MIN IL3 Alamar Blue pIO50)	BAF3-FLT3 (PLUS Alamar Blue pIC50)	BAF3-FGFR4 (pIC50)
46	8.20	8.44	8.61	7.77	5.99	5.89	<5	5.68	<5	<5	<5	-	-	5.28
50	7.16	7.26	7.24	6.59	<6	5.11	<5	5.19	<5	<5	<5	-	-	<5
51	8.56	8.40	8.10	7.86	6.77	6.13	<5	5.82	<5	5.15	~5.22	-	-	5.87
52	7.80	8.18	8.07	7.78	6.03	5.77	<5	6.00	<5	<5	<5	-	-	5.48
54	6.42	6.74	6.84	<6	<6	<5	<5	5.16	<5	<5	<5	-	-	<5
55	7.04	7.7	7.69	6.88	<6	5.64	<5	5.77	<5	<5	<5	-	-	5.37
57	8.55	8.64	8.98	8.35	6.34	6.75	<5	~6.77	<5	<5	<5	<5	<5	6.16
58	8.03	7.89	7.56	6.73	6.14	~5.86	<5	5.57	<5	<5	<5	<5	<5	<5
59	8.33	8.52	8.76	8.13	6.07	6.36	<5	6.50	<5	<5	<5	<5	<5	6.02
60	7.94	7.71	7.50	6.60	<6	5.37	<5	5.22	<5	<5	<5	<5	<5	<5
31	7.66	7.51	7.73	6.59	6.8	5.65	<5	5.46	<5	<5	<5	-	-	5.12
62	8.53	8.68	8.84	8.48	6.59	6.63	<5	6.75	<5	<5	<5			6.24
61	7.85	~7.90	8.57	7.68	6.72	6.02	~5.02	5.84	<5	5.40	<5			5.66
30	7.67	7.46	7.66	6.52	6.48	6.03	5.16	5.89	5.18	5.55	<5			5.25
41	7.63	7.69	7.41	6.78	<6	6.43	<5	6.30	<5	<5	<5			5.78
29	7.27	~7.17	7.34		6.25	5.45	<5	5.29	<5	5.15	<5			<5

Comp. No.	FGFR 1 pIC50	FGFR 2 pIC50	hFGFR3 pIC50	FGFR 4 pIC50	VEGFR KDR pIC50	BAF3-FGFR1 (MIN IL3 pIC50)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3 pIC50)	BAF3-FGFR3 (MIN Alamar Blue-pIC50)	BAF3-FGFR3 (PLUS Alamar Blue pIC50)	BAF3-KDR (MIN IL3 Alamar Blue pIC50)	BAF3-KDR (PLUS Alamar Blue pIC50)	BAF3-FLT3 (MIN IL3 Alamar Blue pIC50)	BAF3-FLT3 (PLUS Alamar Blue pIC50)	BAF3-FGFR4 (pIC50)
39	6.77	6.55	6.75	<6	<6	5.09	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
40	6.73	6.52	6.66		<6	<5	<5	5.08	<5	<5	<5			<5
34	6.71	6.73	7.67	6.38	<6	5.01	<5	5.16	<5	<5	<5			<5
36	<6	<6	<6	<6	<6									

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



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

5 W es $-N(R^3)-$ o $-C(R^{3a}R^{3b})-$;

10 cada R^2 se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , hidroxialcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , hidroxihaloalquilo C_{1-4} , hidroxihaloalcoxi, alcoxialquilo C_{1-4} , haloalcoxialquilo C_{1-4} , alcoxialquilo C_{1-4} en el que cada alquilo C_{1-4} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihaloalcoxi C_{1-4} alquilo, R^{13} , alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-R^{13}$, alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13} , alcoxi C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-R^{13}$, $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con NR^7R^8 , alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^7R^8$, alcoxi C_{1-4} sustituido con $-NR^7R^8$, alcoxi C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^7R^8$, $-NR^7R^8$ y $-C(=O)-NR^7R^8$; o cuando dos grupos R^2 están unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden tomarse en conjunto para formar un radical de fórmula:

$-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$;

15 $-X-CH=CH-$;

o

$-X-CH=N-$;

en el que R^{17} representa hidrógeno o flúor, p representa 1 o

2 y X representan O o S;

20 Y representa E-D

D representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho carbociclilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^1 ;

25 E representa un enlace;

30 R^1 representa hidrógeno halo, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-C(=O)-O-$ alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, $-NR^4R^5$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-$ alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, $-C(=O)-NR^4R^5$, $-C(=O)-$ alquilo $C_{1-6}-NR^4R^5$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-$ alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-$ haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-$ $NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-$ alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-$ haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-$ $NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-$ alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-$ haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-$ $NR^{14}R^{15}$, R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , $-C(=O)-R^6$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, hidroxialquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(OH)_2$ o alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(Oalquilo C_{1-6})_2$;

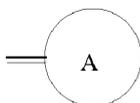
40 R^{3a} representa $-NR^{10}R^{11}$, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)-$ alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)-$ alquilo C_{1-6} , hidroxialqueno C_{2-6} , hidroxialquino C_{2-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-$ alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O-$ alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} alquilo $C_{1-6}-O-C(=O)-$, alquilo C_{1-6} sustituido

- con alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquino C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹ y opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, alqueno C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquino C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alqueno C₂₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquino C₂₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆-C(R¹²)=N-O-R¹², alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴-R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂ haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(O alquilo C₁₋₆)₂;

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

R^{3b} representa hidrógeno; o

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



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

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

- 25 R³ representa hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, hidroxialqueno C₁₋₆, hidroxialquino C₂₋₆, hidroxihaloalquilo C-1-6, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquino C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹ y opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, alqueno C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquino C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alqueno C₂₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquino C₂₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆-C(R¹²)=N-O-R¹², alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂;

- 45 R⁴ y R⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, hidroxialquilo C-1-6, haloalquilo C-1-6, hidroxihaloalquilo C-1-6, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-O- alquilo C₁₋₆, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C-1-6, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³ o alquilo C₁₋₆ sustituido con R¹³;

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

sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo $C-1-6$, $-S(=O)_2NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo $C-1-6$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

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

R^9 representa cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, estando dicho cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros cada uno opcionalmente y cada uno independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, siendo cada sustituyente independientemente seleccionado entre =O, alquilo C_{1-4} , hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , ciano, cianoalquilo C_{1-4} , alquilo $C_{1-4}-O-C(=O)-$, alquilo C_{1-4} sustituido con alquilo $C_{1-4}-O-C(=O)-$, alquilo $C_{1-4}-C(=O)-$, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} en el que cada alquilo C_{1-4} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C_{1-4} , hidroxihaloalquilo C_{1-4} , $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alcoxi C_{1-4} , $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} , $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4} alquilo sustituido con R^{13} , fenilo opcionalmente sustituido con R^{16} , fenilalquilo C_{1-6} en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con R^{16} , un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R^{16} ;

o cuando dos de los sustituyentes de R^9 están unidos al mismo átomo, pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S;

R^{10} y R^{11} representan cada uno independientemente hidrógeno, carboxilo, alquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -hidroxialquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ - hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo o alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

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

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

R^{14} y R^{15} representan cada uno independientemente hidrógeno, o haloalquilo C_{1-4} , o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino o mono o di(alquilo C_{1-4})amino;

40 R^{16} representa hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-NR^{14}R^{15}$ o $-C(=O)NR^{14}R^{15}$;

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

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

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde D es

(i) pirazolilo opcionalmente sustituido; o

45 (ii) piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, piropiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidínilo, morfolínilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirolilo, pirimidinilo, pirolidinilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde W es $-N(R^3)-$.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en donde W es $-C(R^{3a}R^{3b})-$.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^1 representa alquilo C_{1-6} .
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^2 :
- 5 (i) se selecciona independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , hidroxialcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , R^{13} , alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13} , $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con NR^7R^8 , alcoxi C_{1-4} sustituido con NR^7R^8 , $-NR^7R^8$ o $-C(=O)-NR^7R^8$; o
- (ii) representa alcoxi C_{1-4} ; o
- (iii) representa alcoxi C_{1-4} o halógeno.
- 10 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 5 a 6 en donde R^3 representa (i)
- 15 alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo $C-1-6$, hidroxihaloalquilo $C-1-6$, haloalquilo $C-1-6$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos halógenos y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , alquilo $C_{1-6}-C(R^{12})=N-O-R^{12}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^9$, alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , hidroxialcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} o R^{13} ; o
- 20 (ii) hidroxialquilo $C-1-6$, hidroxihaloalquilo $C-1-6$, alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{2-6} sustituido con R^9 , o alquilo C_{2-6} .
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 a 6 en donde R^{3a} representa hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, cianoalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo $C-1-6$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} .
- 25 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 a 6 y 8 en donde R^{3b} representa hidrógeno.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:
- (i) n representa un entero igual a 2, 3 o 4; R^2 representa alcoxi C_{1-4} o halo, por ejemplo CH_3O- o fluoro; R^3 representa hidroxialquilo $C-1-6$, hidroxihaloalquilo $C-1-6$, alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{2-6} sustituido con R^9 , o alquilo C_{2-6} ; D representa pirazolilo, en particular pirazol-4-ilo, opcionalmente
- 30 sustituido con alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o R^6 ; W es $-N(R^3)-$ o $-C(R^{3a}R^{3b})-$ en donde R^{3a} es hidroxilo, R^{3b} es hidrógeno; o
- (ii) n representa un entero igual a 2, 3 o 4; R^2 representa alcoxi C_{1-4} o halógeno, por ejemplo CH_3O- o fluoro o cloro; R^3 representa hidroxialquilo $C-1-6$, hidroxihaloalquilo $C-1-6$, alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{2-6} sustituido con R^9 o alquilo C_{2-6} ; R^{3a} representa hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, cianoalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo $C-1-6$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} ; R^{3b} representa hidrógeno; o R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar $=O$ o para formar $=CH$ -alquilo C_{0-4} sustituido con R^{3c} ; D
- 35 representa un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido o fenilo, en particular un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo de 6 miembros saturado, parcialmente saturado o aromático opcionalmente sustituido o fenilo, en particular pirazol-4-ilo, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo $C-1-6$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ alquilo C_{1-6} o R^6 , o fenilo, o piridilo o morfolinilo o 1,2,3,6-tetrahidropiridilo o pirrolilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} .
- 40 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
13. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para
- (i) uso en terapia; o

- (ii) uso en la profilaxis o el tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediada por una FGFR quinasa; o
 - (iii) uso en la profilaxis o tratamiento del cáncer; o
 - (iv) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer se selecciona de cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón tal como NSCLC, cáncer de mama, cáncer gástrico y cáncer de hígado; o
 - 5 (v) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer se selecciona de mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer colorrectal y carcinoma de células escamosas orales; o
 - 10 (vi) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, en particular NSCLC, carcinoma de células escamosas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de próstata; o
 - (vii) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es mieloma múltiple; o
 - (viii) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es mieloma múltiple positivo para la translocación t(4; 14); o
 - (ix) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es cáncer de vejiga; o
 - 15 (x) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es cáncer de vejiga con una translocación cromosómica de FGFR3; o
 - (xi) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es cáncer de vejiga con una mutación puntual de FGFR3; o
 - (xii) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es un tumor con un mutante de FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4; o
 - 20 (xiii) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es un tumor con un mutante de ganancia de función de FGFR2 o FGFR3; o
 - (xiv) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es un tumor con sobreexpresión de FGFR1.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento de cáncer en donde dicho compuesto se usa en combinación con uno o más agentes anticancerosos.
- 25 15. Un producto que contiene como primer ingrediente activo un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y como ingrediente activo adicional uno o más agentes anticancerosos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que sufren de cáncer.