

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 216**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 31/4375** (2006.01)

**A61K 31/444** (2006.01)

**A61K 31/4545** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2012 PCT/GB2012/052669**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013 WO13061077**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2012 E 12795836 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 2776436**

54 Título: **Nuevos compuestos**

30 Prioridad:

**28.10.2011 GB 201118675**

**28.10.2011 US 201161552883 P**

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

**14.11.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ANGIBAUD, PATRICK RENÉ;  
OBRINGER, MICHEL;  
MARIN, JULIEN JÉRÉMIE JOSEPH y  
JEANTY, MATTHIEU**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 731 216 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

Nuevos compuestos

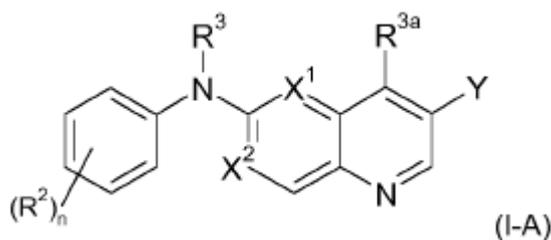
## 5 Campo de la invención

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

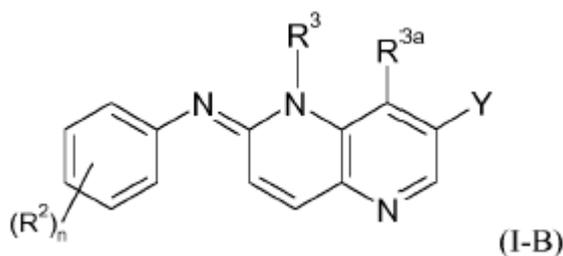
10

## Resumen de la invención

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



15



o que incluye cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

20  $X^1$  es N y  $X^2$  es  $CR^{3a}$ , o  $X^2$  es N y  $X^1$  es  $CR^{3a}$ ;

cada  $R^2$  se selecciona independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , alquenoilo  $C_{2-4}$ , alquiniilo  $C_{2-4}$ , 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 la que cada alquilo  $C_{1-4}$  se puede sustituir opcionalmente 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  $R^2$  se unen a átomos de carbono adyacentes se pueden tomar juntos para formar un radical de fórmula:

30

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

$-X-CH=CH-$ ;

35 o

$-X-CH=N-$ ;

en la que  $R^{17}$  representa hidrógeno o flúor, p representa 1 o 2 y X representa O o S;

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

D representa un carbocíclico monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo o un heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho carbocíclico y heterocíclico pueden cada uno ser sustituidos opcionalmente por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos  $R^1$ ;

45

E representa un enlace,  $-(CR^{22}R^{23})_n-$ , alquenoildiilo  $C_{2-4}$  opcionalmente sustituido con  $R^{22}$ , alquinoildiilo  $C_{2-4}$  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  $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$ ;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno, halo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(=O)-O- alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub> en la que cada alquilo C<sub>1-6</sub> se puede sustituir opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -O-C(=O)- alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NHS(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, -C(=O)-R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-R<sup>6</sup>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(OH)<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(Oalquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>3a</sup> representa hidrógeno, cloro, hidroxilo, o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> representa hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialqueno C<sub>2-6</sub>, hidroxialqueno C<sub>2-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con carboxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>-O-C(=O)-, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>-C(=O)-, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub> en la que cada alquilo C<sub>1-6</sub> se puede sustituir opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup> y opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-R<sup>9</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo y R<sup>9</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo y -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o dos halógenos y -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-C(R<sup>12</sup>)=N-O-R<sup>12</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -OC(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>13</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(OH)<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(Oalquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub> en la que cada alquilo C<sub>1-6</sub> se puede sustituir opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(=O)-R<sup>13</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>13</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>13</sup>;

R<sup>6</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; dicho cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros, opcionalmente y cada uno independientemente se sustituye por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada sustituyente se selecciona independientemente de ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>-O-C(=O)-, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>9</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, fenilo, naftilo, o heterociclilo bicíclico de 3 a 12 miembros que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, dicho cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, fenilo, naftilo, o heterociclilo bicíclico de 3 a 12 miembros cada uno opcionalmente y cada uno independientemente se sustituye con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada sustituyente se selecciona independientemente de =O, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>-O-C(=O)-, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>-O-C(=O)-, alquilo C<sub>1-4</sub>-C(=O)-, alcoxi C<sub>1-4</sub>alquilo C<sub>1-4</sub> en la que cada alquilo C<sub>1-4</sub> se puede sustituir opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-4</sub>, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>13</sup>, -C(=O)-R<sup>13</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con R<sup>13</sup>, fenilo opcionalmente sustituido con R<sup>16</sup>, fenilalquilo C<sub>1-6</sub> en el que el fenilo se sustituye opcionalmente con R<sup>16</sup>, un heterociclilo monocíclico aromático de 5 a 6 miembros

que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en el que dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con R<sup>16</sup>;

5 o cuando dos de los sustituyentes de R<sup>9</sup> se unen al mismo átomo, se pueden tomar juntos para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

10 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> cada uno independientemente representa hidrógeno, carboxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub> en la que cada alquilo C<sub>1-6</sub> se puede sustituir opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, -C(=O)-R<sup>6</sup>, -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(=O)-hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, -C(=O)-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -C(=O)-hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con carboxilo, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

R<sup>12</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-4</sub>;

20 R<sup>13</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros saturado que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o heterociclilo monocíclico se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, =O, ciano, -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, o -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

25 R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> cada uno independientemente representa hidrógeno, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino o mono- o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino;

R<sup>16</sup> representa hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> o -C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

30 R<sup>18</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3-8</sub>;

35 R<sup>19</sup> representa hidrógeno; alquilo C<sub>1-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-8</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -O-R<sup>20</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CN; -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>r1</sub>-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>r1</sub>-NR<sup>20</sup>COR<sup>21</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>r1</sub>-NR<sup>21</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sup>21</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>r1</sub>-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>r1</sub>-NR<sup>21</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano o amino; un heterociclo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, dicho heterociclo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano o amino; en la que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, se pueden sustituir opcionalmente por uno o más grupos R<sup>20</sup>

40 R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> independientemente representan hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, o cuando se unen a un átomo de nitrógeno R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> se pueden tomar juntos para formar con el átomo de nitrógeno al cual se unen un anillo de 4, 5 o 6 miembros saturado monocíclico que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N;

45 R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> independientemente representan hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, o hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>;

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

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

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

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

r1 independientemente representan 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.

55 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 00/42026, US2008/0116789, WO2010/084152, US2009/0054304, WO2008/150827, WO2006/066361, WO2011064250, WO2007/125405 y WO2011/135376 divulga cada uno una serie de derivados de heterociclilo.

60 Descripción detallada de la invención

65 A menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la fórmula (I) en todas las secciones de este documento (que incluye los usos, métodos y otros aspectos de la invención) incluyen referencias a todas las demás subfórmulas, subgrupos (por ejemplo, I-A, I-B, I-C o I-D), preferencias, realizaciones y ejemplos, como se define en este documento.

El prefijo “C<sub>x-y</sub>” (en el que x y y son enteros) como se utiliza en este documento se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. De esta manera, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> contiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> contiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> contiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono, y así sucesivamente.

5 El término ‘halo’ o ‘halógeno’ como se utiliza en este documento se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

10 El término ‘alquilo C<sub>1-4</sub>’, o ‘alquilo C<sub>1-6</sub>’ como se utiliza en este documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene desde 1 hasta 4 o 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de dichos grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo y similares.

15 El término ‘alquenilo C<sub>2-4</sub>’ o ‘alquenilo C<sub>2-6</sub>’ como se utiliza en este documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene desde 2 a 4 o 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un enlace doble carbono a carbono.

20 El término ‘alqueniilo C<sub>2-4</sub>’ como se utiliza en este documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarbonado divalente lineal o ramificado que contiene desde 2 a 4 átomos de carbono y que contiene un enlace doble carbono a carbono.

El término ‘alquinilo C<sub>2-4</sub>’ o ‘alquinilo C<sub>2-6</sub>’ como se utiliza en este documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene desde 2 a 4 o 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un enlace triple carbono a carbono.

25 El término ‘alcoxi C<sub>1-4</sub>’ o ‘alcoxi C<sub>1-6</sub>’ como se utiliza en este documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo -O-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que el alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> son como se define en este documento. Ejemplos de dichos grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, y similares.

30 El término ‘alcoxi C<sub>1-4</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>’ o ‘alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>’ como se utiliza en este documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que el alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> son como se define en este documento. Ejemplos de dichos grupos incluyen metoxietilo, etoxietilo, propoximetilo, butoxipropilo, y similares.

35 El término ‘cicloalquilo C<sub>3-8</sub>’ como se utiliza en este documento se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de dichos grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo y similares.

40 El término ‘cicloalquenilo C<sub>3-8</sub>’ como se utiliza en este documento se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un enlace doble carbono a carbono.

45 El término ‘hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>’ o ‘hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>’ como se utiliza en este documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> como se define en este documento en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo. Los términos ‘hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>’ o ‘hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>’ por lo tanto incluyen monohidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, monohidroxialquilo C<sub>1-6</sub> y también polihidroxialquilo C<sub>1-4</sub> y polihidroxialquilo C<sub>1-6</sub>. Se pueden reemplazar uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno con un grupo hidroxilo, de tal manera que el hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> o hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> puede tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Ejemplos de dichos grupos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y similares.

50 El término ‘haloalquilo C<sub>1-4</sub>’ o ‘haloalquilo C<sub>1-6</sub>’ como se utiliza en este documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> como se define en este documento en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. El término ‘haloalquilo C<sub>1-4</sub>’ o ‘haloalquilo C<sub>1-6</sub>’ por lo tanto incluyen monohaloalquilo C<sub>1-4</sub>, monohaloalquilo C<sub>1-6</sub> y también polihaloalquilo C<sub>1-4</sub> y polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>. Se pueden reemplazar uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno con un halógeno, de tal manera que el haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub> pueden tener uno, dos, tres o más halógenos. Ejemplos de dichos grupos incluyen fluoroetilo, fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

60 El término ‘hidroxihaloalquilo C<sub>1-4</sub>’ o ‘hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>’ como se utiliza en este documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> como se define en este documento en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo y uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. El término ‘hidroxihaloalquilo C<sub>1-4</sub>’ o ‘hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>’ por lo tanto se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> 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.

65 El término ‘hidroxialcoxi C<sub>1-4</sub>’ o ‘hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>’ como se utiliza en este documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo -O-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que el grupo alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> es como se definió anteriormente y uno o más de un átomo de hidrógeno del grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> se

reemplaza con un grupo hidroxilo. El término 'hidroxialcoxi C<sub>1-4</sub>' o 'hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>' por lo tanto incluye monohidroxialcoxi C<sub>1-4</sub>, monohidroxialcoxi C<sub>1-6</sub> y también polihidroxialcoxi C<sub>1-4</sub> y polihidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>. Se pueden reemplazar uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno con un grupo hidroxilo de tal manera que el hidroxialcoxi C<sub>1-4</sub> o hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub> puede tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Ejemplos de dichos grupos incluyen hidroximetoxi, hidroxietoxi, hidroxipropoxi y similares.

El término 'haloalcoxi C<sub>1-4</sub>' o 'haloalcoxi C<sub>1-6</sub>' como se utiliza en este documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo -O-alquilo C<sub>1-6</sub> como se define en este documento en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. Los términos 'haloalcoxi C<sub>1-4</sub>' o 'haloalcoxi C<sub>1-6</sub>' por lo tanto incluyen monohaloalcoxi C<sub>1-4</sub>, monohaloalcoxi C<sub>1-6</sub> y también polihaloalcoxi C<sub>1-4</sub> y polihaloalcoxi C<sub>1-6</sub>. Se pueden reemplazar uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno con un halógeno, de tal manera que el haloalcoxi C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-6</sub> puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Ejemplos de dichos grupos incluyen fluoroetiloxi, difluorometoxi o trifluorometoxi y similares.

El término 'hidroxihaloalcoxi C<sub>1-4</sub>' como se utiliza en este documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-alquilo C<sub>1-4</sub> en el que el grupo alquilo C<sub>1-4</sub> es como se define en este documento y en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo y uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. El término 'hidroxihaloalcoxi C<sub>1-4</sub>' por lo tanto se refiere a un grupo -O-alquilo C<sub>1-4</sub> 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.

El término 'haloalcoxi C<sub>1-4</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>' como se utiliza en este documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub> en el que el alquilo C<sub>1-4</sub> es como se define en este documento y en el que en uno o ambos de los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. El término 'haloalcoxi C<sub>1-4</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>' por lo tanto se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub> en el que en uno o ambos de los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un halógeno y en el que el alquilo C<sub>1-4</sub> es como se define en este documento. Preferiblemente, en uno de los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. Preferiblemente, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>alquilo C<sub>1-4</sub> significa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.

El término 'hidroxihaloalcoxi C<sub>1-4</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>' como se utiliza en este documento se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub> en el que el alquilo C<sub>1-4</sub> es como se define en este documento y en el que en uno o ambos de los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo y uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. Los términos 'hidroxihalo-alcoxi C<sub>1-4</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>' por lo tanto se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub> en el que en uno o ambos de los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> 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 y en el que el alquilo C<sub>1-4</sub> es como se define en este documento.

El término 'hidroxialquenilo C<sub>2-6</sub>' como se utiliza en este documento se refiere a un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub> en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo y en el que el alquenilo C<sub>2-6</sub> es como se define en este documento.

El término 'hidroxialquinilo C<sub>2-6</sub>' como se utiliza en este documento se refiere a un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub> en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo y en el que el alquinilo C<sub>2-6</sub> es como se define en este documento.

El término fenilalquilo C<sub>1-6</sub> como se utiliza en este documento se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> como se define en este documento que se sustituye con un grupo fenilo.

El término cianoalquilo C<sub>1-4</sub> o cianoalquilo C<sub>1-6</sub> como se utiliza en este documento se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> como se define en este documento que se sustituye con un grupo ciano.

El término "heterociclilo" como se utiliza en este documento deberá, a menos que el contexto indique lo contrario, incluir sistemas de anillos aromáticos y no aromáticos. De esta manera, por ejemplo, el término "grupo heterociclilo" incluye dentro de su alcance sistemas de anillos heterociclilo 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, 3 a 12 miembros en el anillo, más usualmente 5 a 10 miembros en el anillo. La referencia a 4 a 7 miembros en el anillo incluyen 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo y la referencia a 4 a 6 miembros en el anillo incluyen 4, 5, o 6 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos monocíclico son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros en el anillo, más usualmente 3 a 7, y preferiblemente 5, 6 o 7 miembros en el anillo, más preferiblemente 5 o 6 miembros en el anillo. Ejemplos de grupos bicíclico son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros en el anillo, y más usualmente 9 o 10 miembros en el anillo. Cuando se hace referencia en este documento a grupos heterociclilo, el anillo heterociclilo, a menos que el contexto indique lo contrario, se puede sustituir opcionalmente (es decir no sustituido o sustituido) por uno o más sustituyentes como se discute en este documento.

Los grupos heterocíclico pueden ser grupos heteroarilo que tienen desde 5 a 12 miembros en el anillo, más usualmente desde 5 hasta 10 miembros en el anillo. El término "heteroarilo" se utiliza en este documento para denotar un grupo heterocíclico que tiene carácter aromático. El término "heteroarilo" abarca sistemas de anillos policíclicos (por ejemplo, bicíclicos) en los que uno o más anillos no son aromáticos, siempre que por lo menos un anillo sea aromático. En dichos sistemas policíclicos, el grupo puede estar unido por el anillo aromático, o por un anillo no aromático.

Ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclico y bicíclico que contienen desde cinco hasta doce miembros en el anillo, y más usualmente desde cinco hasta diez miembros en el 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 anillos fusionados de dos y seis miembros, o anillos fusionados de dos y cinco miembros. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cinco heteroátomos normalmente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Normalmente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más normalmente hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo, un solo heteroátomo. En una realización, el anillo heteroarilo contiene por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos de heteroarilo puede ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un indol o pirrol nitrógeno. En general, el número de átomos de nitrógenos básicos presentes en el grupo heteroarilo, que incluye cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será inferior a cinco.

Ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazan, 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 de:

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

Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclico que contienen un anillo de cinco miembros fusionado a 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 bicíclico 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, bencisotiazol, 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 bicíclico que contienen anillos fusionados de dos y seis miembros incluyen, pero no se limitan a grupos quinolina, isoquinolina, croman, tiocroman, cromeno, isocromeno, croman, isocroman, benzodioxan, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, ftalazina, naftiridina y pteridina.

Ejemplos de policíclico grupos heteroarilo que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen, grupos tetrahidroisoquinolina, tetrahydroquinolina, dihidrobenzotieno, dihidrobenzofurano, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofurano, tetrahidrotriazolopirazina (por ejemplo 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina), indolina y indano.

Un anillo de heteroarilo que contiene nitrógeno debe contener por lo menos un átomo de nitrógeno. Cada anillo puede, además, contener hasta aproximadamente otros cuatro heteroátomos normalmente seleccionados de

5 nitrógeno, azufre y oxígeno. Normalmente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, por ejemplo 1, 2 o 3, más usualmente hasta 2 nitrógenos, por ejemplo, un solo nitrógeno. Los átomos de nitrógeno en los anillos de heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un indol o pirrol nitrógeno. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, que incluye cualquier grupo amino sustituyentes del anillo, será inferior a cinco.

10 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 bencisotiazol, indolilo, 3H-indolilo, isoindolilo, indolizínilo, isoindolinilo, purínilo (por ejemplo, adenine [6-aminopurina], guanina [2-amino-6-hidroxipurina]), indazolilo, quinolizínilo, benzoxazinilo, benzodiazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

15 Ejemplos de grupos heteroarilo policíclico que contienen nitrógeno que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, e indolinilo.

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

30 Ejemplos de grupos heterocíclico no aromáticos son grupos que tienen desde 3 hasta 12 miembros en el anillo, más usualmente 5 a 10 miembros en el anillo. Dichos grupos pueden ser monocíclico o bicíclico, por ejemplo, y normalmente tienen desde 1 hasta 5 miembros en el anillo de heteroátomo (más usualmente 1, 2, 3 o 4 miembros en el anillo de heteroátomo), usualmente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heterocíclico pueden contener, por ejemplo, fracciones de éter cíclicas (por ejemplo como en tetrahidrofurano y dioxano), fracciones de tioéter cíclicas (por ejemplo como en tetrahidrotiofeno y ditiano), fracciones de amina cíclicas (por ejemplo como en pirrolidina), fracciones de amida cíclicas (por ejemplo como en pirrolidona), tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, ureas cíclicas (por ejemplo como en imidazolidin-2-ona) fracciones de éster cíclico (por ejemplo como en butirrolactona), sulfonas cíclicas (por ejemplo como en sulfolano y sulfoleno), silfóxidos cíclicos, cíclico sulfonamidas y combinaciones de los mismos (por ejemplo tiomorfolina).

40 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, piran (2H-piran o 4H-piran), dihidrotiofeno, dihidropiran, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropiran (por ejemplo 4-tetrahidro piranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazone, piperazina, y N-alquil piperazinas tales como N-metil piperazina. En general, los grupos heterocíclico no aromáticos preferidos incluyen grupos saturados tales como piperidina, pirrolidina, azetidina, morfolina, piperazina y N-alquil piperazinas.

45 En un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno, el anillo debe contener por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, fracciones de amina cíclicas (por ejemplo, como en pirrolidina), amidas cíclicas (tales como pirrolidinona, piperidona o caprolactama), sulfonamidas cíclicas (tales como una 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 heterocíclico 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-alquil piperazinas tales como N-metil piperazina.

50 Los grupos heterocíclico pueden ser sistemas de anillos fusionados policíclicos o sistemas de anillos puenteados tales como los análogos de oxa- y aza de bicicloalcanos, tricloalcanos (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, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992.

60 Los grupos heterocíclico pueden ser cada uno no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos sustituyentes. Por ejemplo, grupos heterocíclico pueden ser no sustituido o sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Cuando el grupo heterocíclico es monocíclico o bicíclico, normalmente es no sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes.

65 El término "carbocíclico" como se utiliza en este documento deberá, a menos que el contexto indique lo contrario, incluir sistemas de anillos tanto aromáticos como no aromáticos. De esta manera, por ejemplo, el término "grupo

carbociclilo" incluye dentro de su alcance sistemas de anillos de carbociclilo aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y totalmente saturados. En general, a menos que el contexto indique lo contrario, dichos grupos pueden ser monocíclico o bicíclico y pueden contener, por ejemplo, 3 a 12 miembros en el anillo, más usualmente 5 a 10 miembros en el anillo. La referencia a 4 a 7 miembros en el anillo incluyen 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo y la referencia a 4 a 6 miembros en el anillo incluyen 4, 5, o 6 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos monocíclico son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros en el anillo, más usualmente 3 a 7, y preferiblemente 5, 6 o 7 miembros en el anillo, más preferiblemente 5 o 6 miembros en el anillo. Ejemplos de grupos bicíclico son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros en el anillo, y más usualmente 9 o 10 miembros en el anillo. Cuando se hace referencia en este documento a grupos carbociclilo, el anillo carbociclilo puede, a menos que el contexto indique lo contrario, ser opcionalmente sustituido (es decir no sustituido o sustituido) por uno o más sustituyentes como se discute en este documento.

El término carbociclilo comprende arilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-8</sub>.

El término arilo como se utiliza en este documento se refiere a grupos carbociclilo aromáticos que incluyen grupos fenilo, naftilo, indenilo, y tetrahidronaftilo.

Siempre que se utilicen en este documento antes o más adelante cada vez que los sustituyentes se pueden seleccionar cada uno independientemente de una lista de numerosas definiciones, se pretende que todas las combinaciones posibles sean químicamente posibles. Siempre que se utilice en este documento antes o más adelante que un sustituyente particular esté adicionalmente sustituido con dos o más grupos, como por ejemplo hidroxihaloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxihaloalcoxi C<sub>1-4</sub>, se pretende que todas las combinaciones posibles sean químicamente posibles.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I-A).

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I-A) en la que X<sup>1</sup> es N, y X<sup>2</sup> es CR<sup>3a</sup>, en particular en la que R<sup>3a</sup> representa hidrógeno.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I-A) en la que X<sup>2</sup> es N y X<sup>1</sup> es CR<sup>3a</sup>; en particular en la que R<sup>3a</sup> representa hidrógeno.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I-B), en particular en la que R<sup>3a</sup> representa hidrógeno.

En una realización, Y representa -CR<sup>18</sup>=N-OR<sup>19</sup>. En particular en la que R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> representan alquilo C<sub>1-6</sub>.

En una realización, Y representa -E-D en la que E representa un enlace.

En una realización, Y representa un carbocíclico monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo o un heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho carbociclilo y heterociclilo pueden cada uno ser sustituidos opcionalmente por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

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 por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho carbociclilo y heterociclilo pueden cada uno ser sustituidos opcionalmente por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

En una realización, Y representa un anillo aromático de 3 a 12 miembros, en particular un anillo carbociclilo monocíclico o bicíclico aromático de 5 a 12 miembros o un aromático 3 a 12, en particular un heterociclilo monocíclico o bicíclico aromático de 5 a 12 miembros que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho carbociclilo y heterociclilo pueden cada uno ser sustituidos opcionalmente por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

En una realización, Y representa un anillo carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 aromáticos (por ejemplo, de 5 a 10), en el que dicho carbociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

En una realización, Y representa fenilo o naftilo, en el que dicho fenilo o naftilo cada uno opcionalmente se puede sustituir por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

En una realización, Y representa un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo cada uno opcionalmente se puede sustituir por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

En una realización, Y representa un anillo heterociclilo monocíclico aromático de 5 a 12 miembros que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho grupo heterociclilo cada uno opcionalmente se puede sustituir por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

5 En una realización, Y representa un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo cada uno opcionalmente se puede sustituir por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

10 En una realización, Y representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo cada uno opcionalmente se puede sustituir por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

15 En una realización, Y representa un heterociclilo monocíclico de 5 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo cada uno opcionalmente se puede sustituir por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

20 En una realización, Y representa un heterociclilo aromático monocíclico de 5 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo cada uno opcionalmente se puede sustituir por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

En una realización, Y representa pirazolilo (por ejemplo, pirazol-4-ilo), en el que dicho pirazolilo opcionalmente se puede sustituir por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

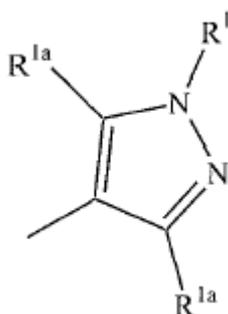
25 En una realización, Y representa un heterociclilo monocíclico de 6 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo cada uno opcionalmente se puede sustituir por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

30 En una realización, Y representa un heterociclilo aromático monocíclico de 6 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo cada uno opcionalmente se puede sustituir por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

35 En una realización, Y representa un heterociclilo bicíclico de 12 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo cada uno opcionalmente se puede sustituir por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

En una realización, Y representa un heterociclilo aromático bicíclico de 12 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo cada uno opcionalmente se puede sustituir por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

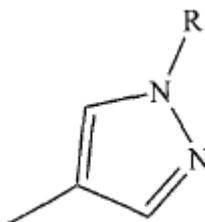
40 En una realización Y representa



45 en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub> en la que cada alquilo C<sub>1-6</sub> se puede sustituir opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NHS(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-R<sup>6</sup>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(OH)<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(O-alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>; y cada R<sup>1a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con amino o mono- o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino o -NH(cicloalquilo C<sub>3-8</sub>), cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor. En una realización R<sup>1a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización R<sup>1a</sup> es hidrógeno.

55

En una realización, Y representa



- 5 en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub> en la que cada alquilo C<sub>1-6</sub> se puede sustituir opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NHS(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-R<sup>6</sup>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(OH)<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(Oalquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>.

- 15 En una realización, E representa un enlace, alqueno diilo C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>22</sup>, -CO-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub><sup>-</sup>, -(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub>-CO-, -NR<sup>22</sup>-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub><sup>-</sup>, -(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>22</sup>-, -O-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub><sup>-</sup>, -(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub>-CO-NR<sup>22</sup>-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub><sup>-</sup> o -(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>22</sup>-CO-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub><sup>-</sup>.

- En una realización, E representa un enlace, alqueno diilo C<sub>2-4</sub>, -CO-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub><sup>-</sup>, -(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub>-CO-, -NR<sup>22</sup>-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub><sup>-</sup>, -(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>22</sup>-, -(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub>-CO-NR<sup>22</sup>-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub><sup>-</sup> o -(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>22</sup>-CO-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub><sup>-</sup>.

- 20 En una realización, E representa alqueno diilo C<sub>2-4</sub>, -CO-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub><sup>-</sup>, -(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub>-CO-, -NR<sup>22</sup>-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub><sup>-</sup>, -(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>22</sup>-, -(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub>-CO-NR<sup>22</sup>-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub><sup>-</sup> o -(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>22</sup>-CO-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>s</sub><sup>-</sup>.

En una realización, E representa un enlace.

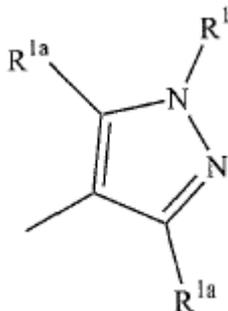
- 25 En una realización, Y representa -E-D, en la que E es diferente de un enlace.

En una realización, Y representa -E-D, en la que E es diferente de un enlace y D representa uno cualquiera de los siguientes:

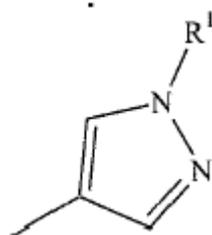
- 30 - un carbocíclico monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo o un heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho carbociclilo y heterociclilo pueden cada uno ser sustituidos opcionalmente por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>;
- 35 - 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 por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho carbociclilo y heterociclilo pueden cada uno ser sustituidos opcionalmente por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>;
- fenilo o naftilo, en el que dicho fenilo o naftilo cada uno opcionalmente se puede sustituir por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>;
- 40 - un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo cada uno opcionalmente se puede sustituir por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>;
- un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo cada uno opcionalmente se puede sustituir por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>;
- 45 - un heterociclilo monocíclico de 5 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo cada uno opcionalmente se puede sustituir por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>;
- un heterociclilo aromático monocíclico de 5 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho grupo heterociclilo cada uno opcionalmente se puede sustituir por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>;
- 50 - un heterociclilo monocíclico de 6 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo cada uno opcionalmente se puede sustituir por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>;
- 55 - un heterociclilo aromático monocíclico de 6 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo cada uno opcionalmente se puede sustituir por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>;

- un heterociclilo bicíclico de 12 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo cada uno opcionalmente se puede sustituir por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>;

5 - un heterociclilo aromático bicíclico de 12 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo cada uno opcionalmente se puede sustituir por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>;



10 en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub> en la que cada alquilo C<sub>1-6</sub> se puede sustituir opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-R<sup>6</sup>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(OH)<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(O-alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>; y cada R<sup>1a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con amino o mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino o -NH(cicloalquilo C<sub>3-8</sub>), cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor;



25 en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub> en la que cada alquilo C<sub>1-6</sub> se puede sustituir opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-R<sup>6</sup>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(OH)<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(O-alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>.

35 En una realización, D es diferente de pirazolilo, 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, piroolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, dichos anillos se sustituyen opcionalmente. Dichos sustituyentes opcionales pueden representar halo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -O-C(=O)- alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>.

40 En una realización, E es diferente de un enlace y D es diferente de pirazolilo, 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, piroolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, dichos anillos se sustituyen opcionalmente.

45 En una realización E es un enlace y D es un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En una realización E es un enlace y D es un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo pirazolilo, opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>. En una realización E es un enlace y D es un

heterociclo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo piridilo sustituido o piridilo no sustituido.

5 En una realización, E es un enlace y D es opcionalmente 4-pirazolilo sustituido. En una realización, E es un enlace y D es 4-pirazolilo sustituido en la posición 1 con alquilo C<sub>1-6</sub> por ejemplo metilo.

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

10 En una realización, E es diferente de un enlace y D es 1-pirazolilo o 2-pirazolilo, ambos se pueden sustituir opcionalmente.

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

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

En una realización R<sup>1</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub> en la que cada alquilo C<sub>1-6</sub> se puede sustituir opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-R<sup>6</sup>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(OH)<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(O-alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>.

25 En una realización R<sup>1</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub> en la que cada alquilo C<sub>1-6</sub> se puede sustituir opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-R<sup>6</sup>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

30 En una realización R<sup>1</sup> representa hidrógeno.

35 En una realización R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como por ejemplo metilo, etilo o isopropilo. En una realización R<sup>1</sup> representa metilo.

40 En una realización cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, R<sup>13</sup>, alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido con R<sup>13</sup>, -C(=O)-R<sup>13</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido con NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; o cuando dos grupos R<sup>2</sup> se unen a átomos de carbono adyacentes se pueden tomar juntos para formar a radical de la fórmula -O-(C(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O- en la que R<sup>17</sup> representa hidrógeno o flúor y p representa 1 o 2.

45 En una realización cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, R<sup>13</sup>, alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido con R<sup>13</sup>, -C(=O)-R<sup>13</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido con NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> o -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>.

En una realización uno o más R<sup>2</sup> representan alcoxi C<sub>1-4</sub>, por ejemplo, CH<sub>3</sub>O-, o halógeno, por ejemplo fluoro o cloro.

50 En una realización uno o más R<sup>2</sup> representan CH<sub>3</sub>O- o fluoro.

En una realización uno o más R<sup>2</sup> representan alcoxi C<sub>1-4</sub>, por ejemplo, CH<sub>3</sub>O-.

55 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 R<sup>2</sup> está presente en la posición 3 y el otro está presente en la posición 5.

60 En una realización n es igual a 2 y un R<sup>2</sup> está presente en la posición 3 y el otro está presente en la posición 5 y cada R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1-4</sub>, por ejemplo, cada R<sup>2</sup> representa CH<sub>3</sub>O-.

En una realización n es igual a 3 y un R<sup>2</sup> está presente en la posición 2, un R<sup>2</sup> está presente en la posición 3 y un R<sup>2</sup> está presente en la posición 5.

65



- En una realización R<sup>3</sup> representa hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, o alquinilo C<sub>2-6</sub>.
- 5 En una realización R<sup>3</sup> representa hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub> en la que cada alquilo C<sub>1-6</sub> se puede sustituir opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, o alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, alquinilo C<sub>2-6</sub>.
- 10 En una realización R<sup>3</sup> representa hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, o alquinilo C<sub>2-6</sub>.
- 15 En una realización R<sup>3</sup> representa hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquinilo C<sub>2-6</sub> o R<sup>13</sup>.
- En una realización R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> o R<sup>13</sup>.
- En una realización R<sup>3</sup> representa alquinilo C<sub>2-6</sub>. R<sup>3</sup> puede representar -CH<sub>2</sub>-C≡C-H.
- 20 En una realización cuando R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>) sustituido con R<sup>9</sup>. R<sup>9</sup> representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo, imidazolilo opcionalmente sustituido.
- 25 En una realización cuando R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>) sustituido con R<sup>9</sup>, en el que R<sup>9</sup> representa un heterociclilo monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, imidazolilo.
- En una realización cuando R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, metilo) sustituido con R<sup>9</sup>, en el que R<sup>9</sup> representa imidazolilo no sustituido (por ejemplo, imidazol-2-il) o imidazolilo sustituido con -S(O)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.
- 30 En una realización R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, halo y/o -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>. En una realización R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, halo o -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, en el que el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> es un grupo alquilo de cadena lineal por ejemplo 2-etilo, n-propilo, n-butilo. En una realización adicional R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo o -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>.
- 35 En una realización R<sup>3</sup> representa hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>. R<sup>3</sup> puede representar -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.
- En una realización R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>. R<sup>3</sup> puede representar -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.
- 40 En todavía una realización adicional R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>. En una realización R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>. En una realización R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, en el que el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> es un grupo alquilo de cadena lineal por ejemplo 2-etilo, n-propilo. En una realización R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, en el que el grupo alquilo C<sub>1-4</sub> es un grupo etilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-).
- 45 En una realización cuando R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo 2-etilo, n-propilo) sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, en el que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo hidrógeno, iso-propilo o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>).
- 50 En una realización cuando R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>(por ejemplo 2-etilo, n-propilo) sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, en el que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>. En una realización R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> cada uno independientemente representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub>.
- 55 En una realización cuando R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, y uno de R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> (por ejemplo -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> representa -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). R<sup>3</sup> puede representar -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.
- 60 En una realización cuando R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, y uno de R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. R<sup>3</sup> puede representar -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.
- En una realización R<sup>3</sup> representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.
- 65 En una realización R<sup>3</sup> representa haloalquilo C<sub>1-6</sub>. En una realización R<sup>3</sup> representa haloalquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización R<sup>3</sup> representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Br.

En una realización R<sup>3a</sup> representa hidrógeno.

En una realización R<sup>3a</sup> representa cloro.

5 En una realización, R<sup>9</sup> se selecciona de:

un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> 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 contienen uno o dos heteroátomos de oxígeno,

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

un opcionalmente sustituido heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros que contienen uno o dos heteroátomos de nitrógeno,

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

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

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

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

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

un heterociclo monocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros sustituido con dos sustituyentes que se unen al mismo átomo y que se toman juntos para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contienen por

25 lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

heterociclilo monocíclico saturado de 7 miembros que contienen dos heteroátomos de nitrógeno, un heterociclilo monocíclico saturado de 7 miembros que contienen un heteroátomo de nitrógeno y un heteroátomo de oxígeno, y

fenilo o naftilo, en particular fenilo.

40 En una realización, R<sup>9</sup> 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<sub>1-4</sub> o -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>.

45 En una realización, R<sup>9</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, tal como por ejemplo ciclopropilo, un heterociclilo saturado de 3 miembros, tal como por ejemplo oxiranilo, un heterociclilo saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo piperidinilo, an opcionalmente sustituido heterociclo saturado o aromático de 6 miembros, 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 pueden representar =O, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub>-C(=O)-.

50 En una realización, R<sup>9</sup> representa un heterociclo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo piridinilo o pirimidinilo. Los sustituyentes opcionales pueden representar alcoxi C<sub>1-4</sub>.

55 En una realización, R<sup>9</sup> representa un opcionalmente sustituido heterociclo aromático o saturado de 5 miembros, tal como por ejemplo imidazolilo, piperidinilo, oxazolidinilo. Los sustituyentes opcionales pueden representar =O, un heterociclilo monocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en el que dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con R<sup>16</sup>; o -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>.

60 En una realización, R<sup>9</sup> representa un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo. Los sustituyentes opcionales pueden representar -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>.

65 En una realización, R<sup>9</sup> representa un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo o triazolilo; o un heterociclilo saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo piperidinilo o tetrahidrofuranilo; o un opcionalmente sustituido heterociclo

aromático de 6 miembros, tal como por ejemplo pirimidinilo. Los sustituyentes opcionales pueden representar alquilo C<sub>1-4</sub>, oxo, bencilo o -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>.

5 En una realización, R<sup>9</sup> representa un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo o triazolilo; o un heterociclilo saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo pirrolidinonilo.

En una realización R<sup>10</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

10 En una realización R<sup>10</sup> es hidrógeno.

En una realización R<sup>11</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, -C(=O)-hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, -C(=O)-R<sup>6</sup>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>6</sup>, -C(=O)-R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, -C(=O)-halo-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, carboxilo, o alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>.

En una realización R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como por ejemplo metilo o isopropilo.

20 En una realización, R<sup>6</sup> representa un heterociclilo saturado monocíclico de 6 miembros que se sustituye opcionalmente. Por ejemplo, piperazinilo o morfolinilo o tetrahidropirano, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub>-O-C(=O)-.

25 En una realización, R<sup>6</sup> representa un heterociclilo aromático monocíclico de 6 miembros que se sustituye opcionalmente. Por ejemplo, piridinilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub>-O-C(=O)-.

En una realización, R<sup>12</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>.

30 En una realización, R<sup>13</sup> representa un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros saturado que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N o O.

En una realización, R<sup>13</sup> representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado de N o O, tal como por ejemplo piperidinilo.

35 En una realización, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>.

En una realización, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> cada uno independientemente representa alquilo C<sub>1-4</sub>, tal como por ejemplo metilo.

En una realización, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> cada uno independientemente representa hidrógeno.

40 En una realización de la invención, X<sup>1</sup> representa N y X<sup>2</sup> representa CH; n representa un entero igual a 2; y cada R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1-4</sub>, por ejemplo, CH<sub>3</sub>O-; R<sup>3</sup> representa hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>; Y representa -E-D en la que E representa un enlace y D representa pirazolilo opcionalmente sustituido.

45 En una realización de la invención, X<sup>1</sup> representa N y X<sup>2</sup> representa CH o X<sup>1</sup> representa CH y X<sup>2</sup> representa N; n representa un entero igual a 2, 3 o 4; y cada R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1-4</sub>, por ejemplo CH<sub>3</sub>O-, o halo, por ejemplo fluoro o cloro; R<sup>3a</sup> representa hidrógeno o cloro; R<sup>3</sup> representa hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquinilo C<sub>2-6</sub> o R<sup>13</sup>; Y representa -E-D en la que E representa un enlace y D representa un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

50 En una realización de la invención, X<sup>1</sup> representa N y X<sup>2</sup> representa CH o X<sup>1</sup> representa CH y X<sup>2</sup> representa N; n representa un entero igual a 2, 3 o 4; y cada R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1-4</sub>, por ejemplo CH<sub>3</sub>O-, o halo, por ejemplo fluoro o cloro; R<sup>3a</sup> representa hidrógeno o cloro; R<sup>3</sup> representa hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquinilo C<sub>2-6</sub> o R<sup>13</sup>; Y representa -E-D en la que E representa un enlace y D representa un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo pirazolilo opcionalmente sustituido o piridilo; R<sup>1</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo metilo, etilo o isopropilo; R<sup>9</sup> representa un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo o triazolilo; o un heterociclilo saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo pirrolidinonilo o tetrahidrofuranoilo; o un heterociclo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo pirimidinilo; R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como por ejemplo metilo o isopropilo; R<sup>13</sup> representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado de N o O. En particular, los sustituyentes opcionales para R<sup>9</sup> se seleccionan de alquilo C<sub>1-4</sub>, oxo, bencilo o -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, en el que R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> por ejemplo cada uno independientemente representa alquilo C<sub>1-4</sub>, tal como por ejemplo metilo.

65

5 En una realización de la invención,  $X^1$  representa N y  $X^2$  representa CH, n representa un entero igual a 2; y cada  $R^2$  representa alcoxi  $C_{1-4}$ , por ejemplo  $CH_3O-$ ;  $R^3$  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  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ ; Y representa -E-D en el que E representa un enlace y D representa pirazolilo sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^{10}$  y  $R^{11}$  representan hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^9$  representa un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo opcionalmente sustituido.

10 En una realización, Y es -E-D, en el que E es un enlace y D es un heterociclilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros, en el que dicho heterociclilo se puede sustituir opcionalmente por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos  $R^1$ , y en el que uno o más de los siguientes aplica:

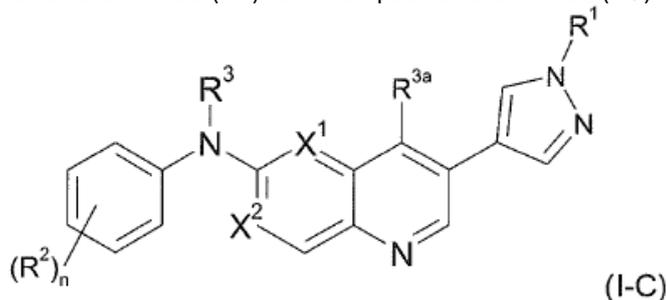
n es 2;  
 $R^2$  es alquiloxi  $C_{1-6}$ ;  
 15  $R^2$  se coloca en la posición 3 y 5.

20 En una realización, Y es -E-D, en el que 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, piroldinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, dichos anillos se sustituyen opcionalmente, más en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirimidinilo, piroldinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, dichos anillos se sustituyen opcionalmente y n es 2, incluso más en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirimidinilo, piroldinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, dichos anillos se sustituyen opcionalmente; n es 2,  $R^2$  es alquiloxi  $C_{1-6}$ , incluso adicionalmente en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirimidinilo, piroldinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, dichos anillos se sustituyen opcionalmente; n es 2,  $R^2$  es alquiloxi  $C_{1-6}$  y dicho  $R^2$  se coloca en la posición 3 y 5.

30 En una realización se proporcionan compuestos de la fórmula (I-A) o (I-B) que incluye cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo, en el que

35  $X^1$  es N y  $X^2$  es  $CR^{3a}$ ;  
 cada  $R^2$  representa alcoxi  $C_{1-4}$ , por ejemplo,  $CH_3O-$ ;  
 Y representa -E-D;  
 D representa un carbocíclico monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo o un heterociclilo bicíclico monocíclico de 3 a 12 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, por ejemplo, pirazolilo, en el que dicho carbociclilo y heterociclilo pueden cada uno ser sustituidos opcionalmente por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos  $R^1$ ;  
 E representa un enlace;  
 40  $R^1$  representa alquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo  $-CH_3$ ;  
 $R^{3a}$  representa hidrógeno o cloro;  
 45  $R^3$  representa hidroxialquilo  $C_{1-6}$  por ejemplo  $-CH_2CH_2OH$  o  $-CH_2CH_2CH_2OH$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo  $-CH_2CH_2Br$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $R^9$  por ejemplo  $-CH_2-$  sustituido con imidazol-2-ilo o con imidazol-2-ilo sustituido en la posición 3 con  $-S(O)_2-N(CH_3)_2$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-NR^{10}R^{11}$  por ejemplo  $-CH_2CH_2N(CH(CH_3)_2)CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$  o  $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$ , alcoxi  $C_{1-6}$ alquilo  $C_{1-6}$  por ejemplo  $-CH_2CH_2OCH_3$ , o alquinilo  $C_{2-6}$ ; por ejemplo  $-CH_2-C\equiv C-H$ ;  
 50 n representa independientemente un entero igual a 2;  
 los N-óxidos de los mismos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos de los mismos.

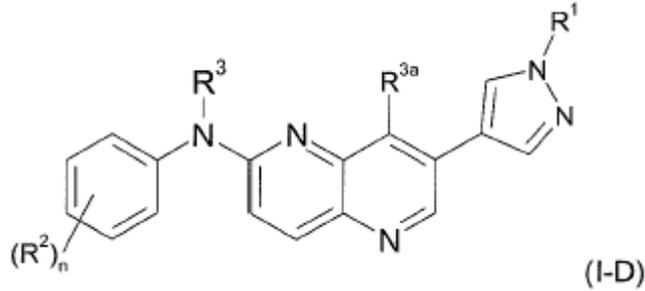
En una realización el compuesto de la fórmula (I-A) es un compuesto de la fórmula (I-C):



55

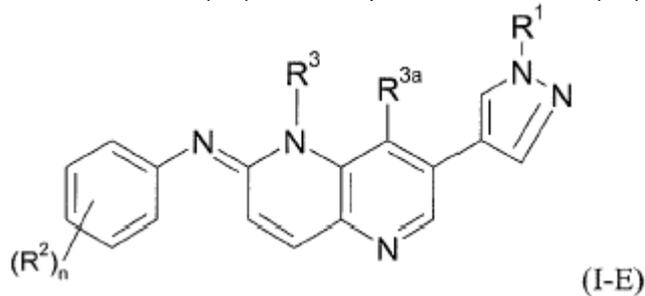
en la que n, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>3a</sup> son como se define en este documento. En una realización el compuesto de la fórmula (I-A) es un compuesto de la fórmula (I-C) en la que R<sup>3a</sup> es hidrógeno.

En una realización el compuesto de la fórmula (I-A) es un compuesto de la fórmula (I-D):



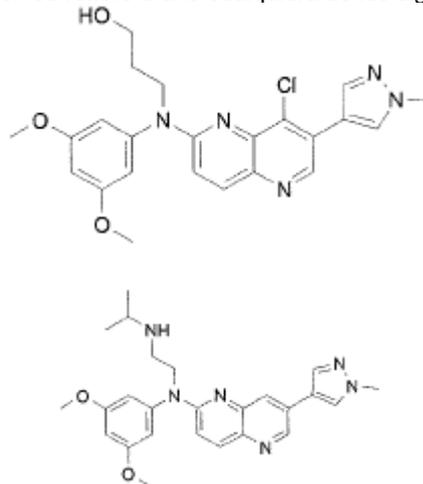
en la que n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>3a</sup> son como se define en este documento. En una realización el compuesto de la fórmula (I-A) es un compuesto de la fórmula (I-D) en la que R<sup>3a</sup> es hidrógeno.

10 En una realización el compuesto de la fórmula (I-B) es un compuesto de la fórmula (I-E):



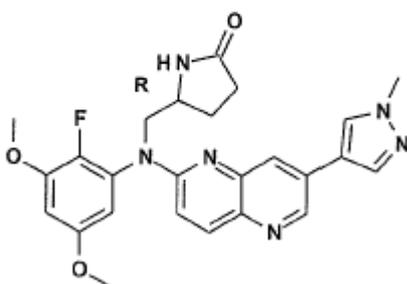
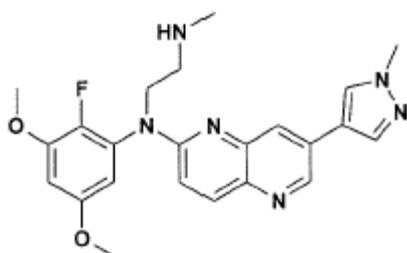
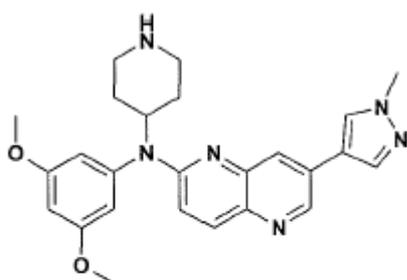
15 en la que n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>3a</sup> son como se define en este documento. En una realización el compuesto de la fórmula (I-B) es un compuesto de la fórmula (I-D) en la que R<sup>3a</sup> es hidrógeno.

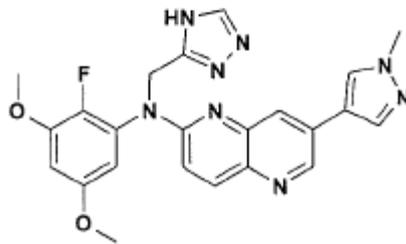
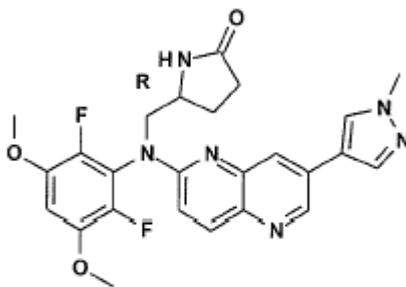
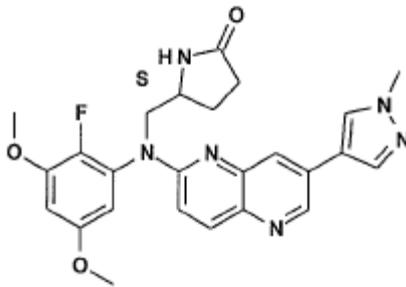
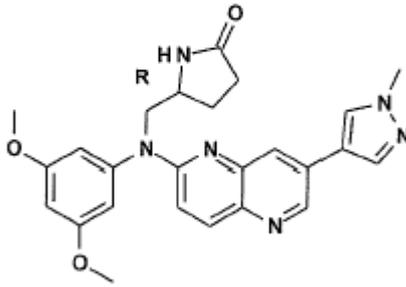
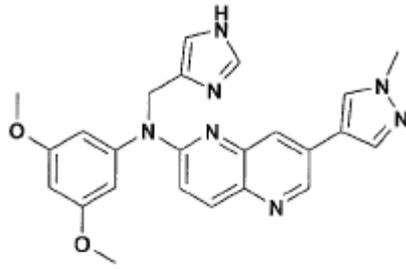
En una realización, la presente invención se refiere a uno cualquiera de los siguientes compuestos o

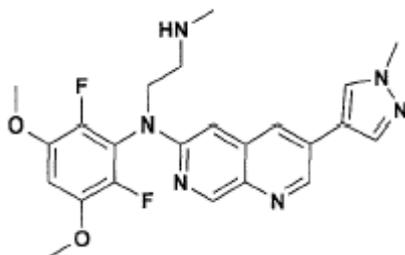


20 un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a 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.

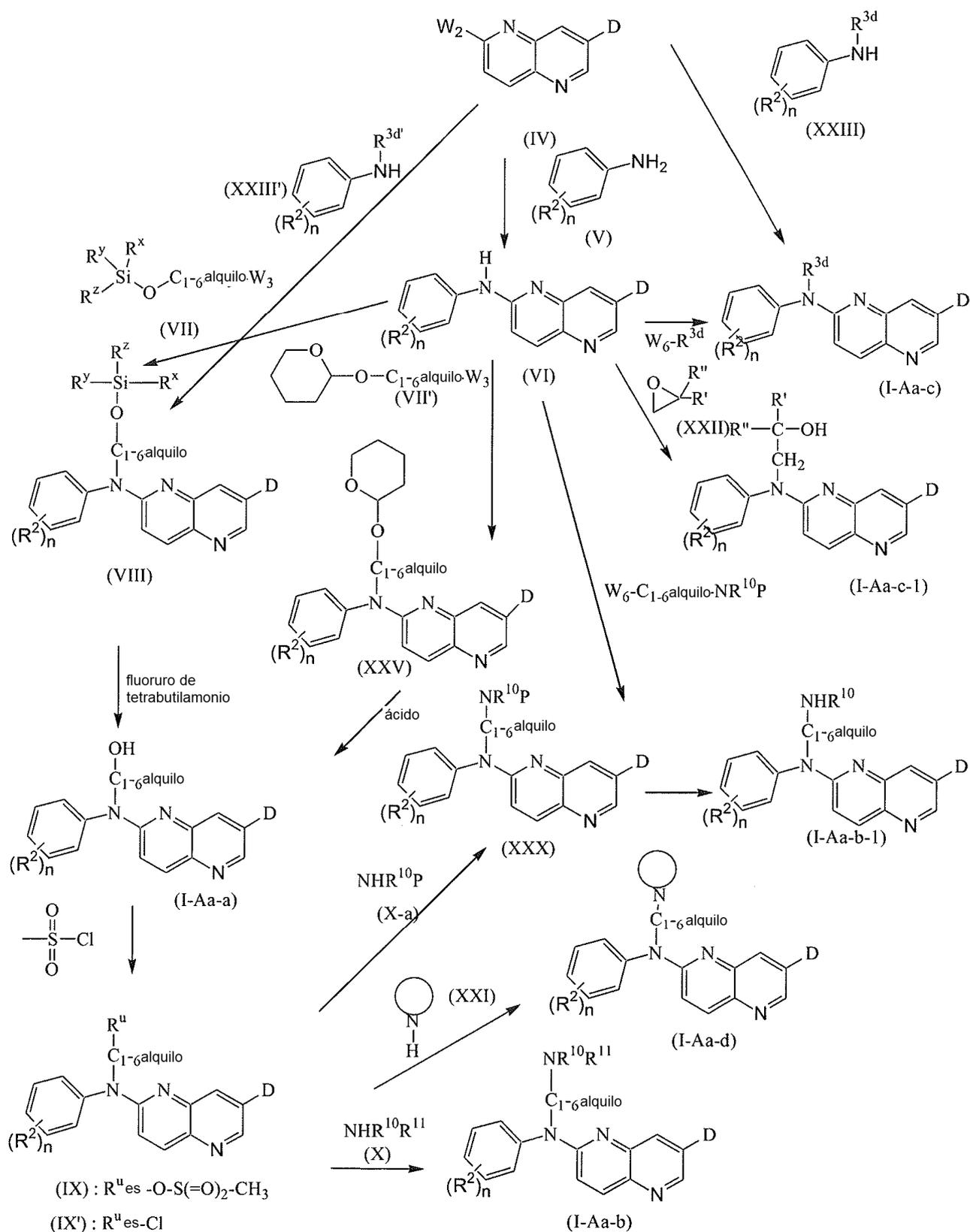
- 5 Para evitar dudas, se debe entender que cada preferencia general y específica, realización y ejemplo para un sustituyente se pueden combinar, siempre que sea posible, con cada preferencia general y específica, la realización y ejemplo para uno o más, preferiblemente, todos los demás sustituyentes como se definen en el presente documento y que todas las realizaciones de este tipo están incluidas en esta solicitud.

10 Métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I)

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 demás subgrupos y ejemplos de los mismos, como se define en el presente documento.

- 15 En general, los compuestos de fórmula (I-A) en donde  $X^1$  es N, y  $X^2$  es  $CR^{3a}$ ;  $R^{3a}$  es hidrógeno, Y es D (E es un enlace), dichos compuestos representados por la fórmula (I-Aa), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1.

Esquema 1



5 En el esquema 1, un intermedio de fórmula (IV) en donde  $W_2$  representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro y similares, o  $-O-SO_2-CF_3$ , se hacen reaccionar con un intermedio de fórmula (V) en presencia de un catalizador adecuado, como, por ejemplo, acetato de paladio (II) o  $Pd_2dba_3$ , una base adecuada, como sodio tert-butóxido o  $Cs_2CO_3$ , un ligando adecuado, como, por ejemplo, 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] o xantfos, y un disolvente o mezcla de disolvente adecuado, como por ejemplo, dioxano o etilenglicol

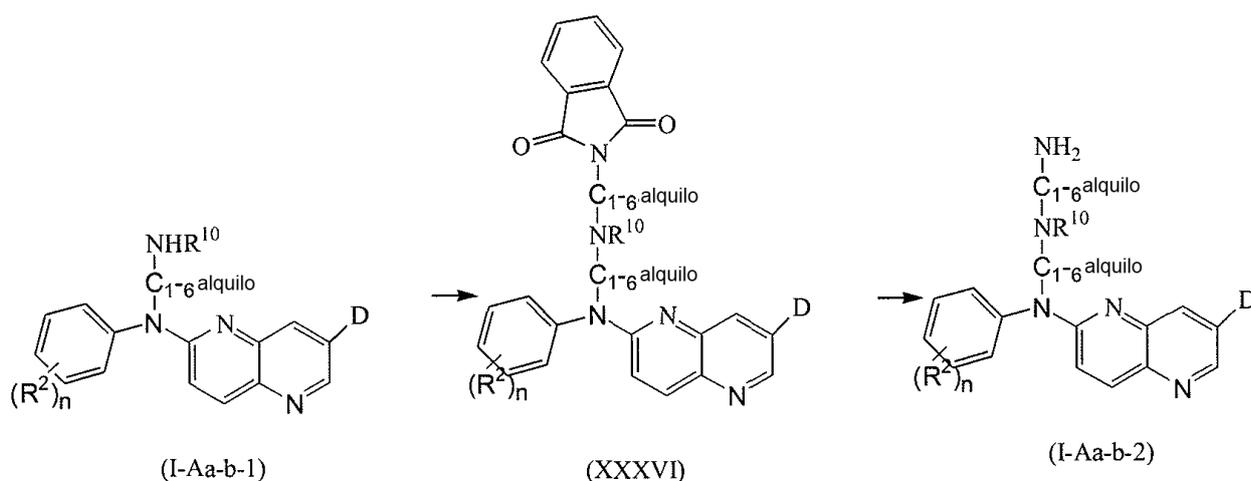
dimetiléter y agua o N-metil-pirrolidona, o tetrahydrofurano o tolueno o una mezcla de dioxano y tolueno, dando como resultado un intermedio de fórmula (VI). Esta reacción también puede realizarse en presencia de un agente de desprotonación adecuado, tal como, por ejemplo, bis(trimetililil) amida de potasio, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahydrofurano. O alternativamente, un intermedio de fórmula (IV) se hace reaccionar con un intermedio de fórmula (V) en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, n-propanol. Dicho intermedio de fórmula (VI) se puede hacer reaccionar luego con un intermedio de fórmula (VII) en el que  $W_3$  representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo y en donde  $R^x$  y  $R^y$  representan alquilo  $C_{1-4}$ , y  $R^z$  representan alquilo  $C_{1-4}$  o fenilo, por ejemplo,  $R^x$  y  $R^y$  representan  $CH_3$  y  $R^z$  representan  $C(CH_3)_3$  o fenilo, en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, dando como resultado un intermedio de fórmula (VIII). Los intermedios de fórmula (VIII) o intermedios de fórmula (VIII) en donde el sustituyente  $R^1$  porta un grupo protector adecuado también se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (IV) o un intermedio de fórmula (IV) en donde  $R^1$  el sustituyente lleva un grupo protector adecuado con un intermedio de fórmula (XXIII) en la que  $R^{3d}$  representa -alquil  $C_{1-6}$ -O- Si ( $R^x$ ) ( $R^y$ ) ( $R^z$ ) en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de paladio (II), un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, -2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, una base adecuada, tal como, por ejemplo,  $Cs_2CO_3$ , y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano. Los intermedios de fórmula (VIII) se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde  $R^3$  representa -alquil  $C_{1-6}$ -OH, dichos compuestos están representados por la fórmula (I-Aa-a) o compuestos de fórmula (I-Aa) en la que el sustituyente  $R^1$  porta un grupo protector adecuado, por reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahydrofurano. Este tipo de reacción también se puede realizar en presencia de un ácido adecuado, como, por ejemplo, ácido acético o HCl, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, tetrahydrofurano o dioxano. Alternativamente, un intermedio de fórmula (VI) puede reaccionar con un intermedio de fórmula (VII) en el que  $W_3$  representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo y similares, en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, dando como resultado un intermedio de fórmula (XXV) que luego puede desprotegerse en presencia de un ácido adecuado, como, por ejemplo, HCl, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol o isopropanol, para dar un compuesto de fórmula (I-Aa-a). Los compuestos de fórmula (I-Aa-a) o compuestos de fórmula (I-Aa-a) en los que el sustituyente  $R^1$  porta un grupo protector adecuado pueden hacerse reaccionar con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, trietilamina, diisopropiletanamina o N,N-dimetil-4-aminopiridina, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, diclorometano o tetrahydrofurano, para obtener un intermedio de fórmula (IX) (derivado de mesilato) o un intermedio de fórmula (IX') (derivado de cloruro) o compuestos intermedios de fórmula (IX) o (IX') en el que el sustituyente  $R^1$  porta un grupo protector adecuado. En particular, este tipo de reacción se usa para preparar intermedios de fórmula (IX) o (IX') en el que alquilo  $C_{1-6}$  representa alquilo  $C_{3-6}$ . Para algunas variantes de compuestos intermedios de fórmula (IX) o (IX'), por ejemplo, en el que alquilo  $C_{1-6}$  representa alquilo  $C_{1-2}$  podría preferirse realizar la reacción en condiciones no básicas. Los intermedios de fórmula (IX) o (IX') se pueden hacer reaccionar con un intermedio de fórmula (X) para obtener un compuesto de fórmula (Ia) en el que  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $NR^{10}R^{11}$ , dichos compuestos están representados por la fórmula (I-Aa-b) o compuestos de fórmula (I-Aa-b) en el que el sustituyente  $R^1$  porta un grupo protector adecuado. Esta reacción puede realizarse opcionalmente en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, trietilamina,  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$  o hidruro de sodio y opcionalmente un disolvente adecuado, como, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahydrofurano, 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 puede realizarse en 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 donde el sustituyente  $R^1$  porta un grupo protector adecuado se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I-Aa-b) por reacción con un ácido adecuado, como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, en la presencia de un disolvente adecuado, como, por ejemplo, diclorometano. Los intermedios de fórmula (IX) también pueden reaccionar con un anillo adecuado que contiene nitrógeno dentro de la definición de  $R^9$ , dicho anillo representado por la fórmula (XXI) o una sal adecuada de un intermedio de fórmula (XXI), en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidinona, o un alcohol, por ejemplo, 1-butanol, opcionalmente en presencia de yoduro de potasio o una base adecuada, como, por ejemplo,  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$  o trietilamina, dando como resultado un compuesto de fórmula (I-Aa-d). Los intermedios de fórmula (IX) también pueden reaccionar con un intermedio de fórmula (Xa) en donde P representa un grupo protector adecuado, como, por ejemplo,  $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ , en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, hidruro de sodio, y un solvente adecuado, como, por ejemplo, dimetilacetamida, que resulta en un intermedio de fórmula (XXX) que puede desprotegerse a un compuesto de fórmula (I-Aa-b-1) en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl o ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano o un alcohol, por ejemplo, metanol. Los intermedios de fórmula (XXX) también pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula  $W_6$ -alquil  $C_{1-6}$ - $NR^{10}P$  en la que  $W_6$  representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo y similares, o  $-O-S(=O)_2-CH_3$ , y P es como se definió anteriormente, en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida. Alternativamente, los compuestos de fórmula (I-Aa-d) o (I-Aa-b-1) también pueden prepararse haciendo reaccionar respectivamente un intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula  $W_6$ -alquilo  $C_{1-6}$ -Nciclo o  $W_6$ -alquilo  $C_{1-6}$ - $NHR^{10}$  en el que  $W_6$  es como se definió anteriormente. Los intermedios de fórmula (VI)

5 pueden reaccionar con  $W_6 - R^{3d}$  en donde  $W_6$  representa un grupo saliente adecuado, como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo y similares, o  $-O-S(=O)_2-CH_3$  o p-toluenosulfonato, y  $R^{3d}$  representa alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, como, por ejemplo,  $-CH_2-C_3H_5$ , en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, hidruro de sodio,  $Cs_2CO_3$  o hidróxido de potasio y un agente de transferencia de fase adecuado, como, por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 2-metiletetrahidrofurano, agua o acetonitrilo, dando como resultado un compuesto de fórmula (I-Aa-c).  $W_6-R^{3d}$  también se puede usar en una forma de sal apropiada, por ejemplo, una sal de ácido clorhídrico de  $W_6-R^{3d}$ . De esta manera, los compuestos de fórmula (I-Aa-c) en el que  $R^3$  representan  $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$  también pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VI) con cloruro de dimetilsulfamoilo, en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, NaH, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida. Este tipo de reacción también se puede usar para preparar un intermediario en el que la fracción  $R^{3d}$  está protegido por un grupo protector apropiado, tal como, por ejemplo, trifenilmetilo o  $-CH_2-O-CH_2-CH_2-Si(CH_3)_3$ , que puede luego desprotegerse a un compuesto de fórmula (I-Aa-c) en presencia de un ácido adecuado, como, por ejemplo, HCl o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado, como, por ejemplo, diclorometano o acetonitrilo, o por reacción con agente desillante adecuado, tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Este tipo de reacción también se puede usar para preparar un compuesto de fórmula (I-Ba) (véase más adelante). Los compuestos de fórmula (I-Aa-c) en donde la cadena de alquilo  $C_{1-6}$  dentro de la definición de  $R^{3d}$  representa  $-CH_2$ (alquilo CO-5) también pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VI) con  $HC(=O)-R^{3d}$  en presencia de cianoborohidruro de sodio y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol, y diclorometano.

25 Compuestos de fórmula (I-Aa-c) en donde  $R^{3d}$  representan  $-CH_2-C(OH)(R')(R'')$  en donde  $R'$  representa alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido y  $R''$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, dichos compuestos representados por la fórmula (I-Aa-c-1), pueden prepararse haciendo reaccionar el intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula (XXII) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio,  $Cs_2CO_3$  o hidróxido de potasio, y un solvente adecuado, 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 presencia de un catalizador adecuado, como, por ejemplo, acetato de paladio (II) o tris(dibencilidena)paladio (0), una base adecuada, tal como por ejemplo, tert-butóxido de sodio o  $Cs_2CO_3$ , un ligando adecuado, como, por ejemplo, 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] o 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetil-amino)bifenilo o diciclohexil(2',6'-diisopropoxi-2-bifenilil)fosfina, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, dioxano, que resulta en un compuesto de fórmula (I-Aa-c). Los intermedios de fórmula (XXIII) también pueden reaccionar en una forma en la que la fracción  $R^{3d}$  está en forma protegida, por ejemplo, protegido con  $-C(=O)-O$ -alquilo  $C_{1-6}$ . El producto resultante puede desprotegerse, por ejemplo, en presencia de un ácido adecuado, como, por ejemplo, HCl, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, diclorometano.

40 Los compuestos de fórmula (I-Aa-b) en donde  $R^{11}$  es alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con amino, dichos compuestos están representados por la fórmula (I-Aa-b-2), también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1A.

Esquema 1A

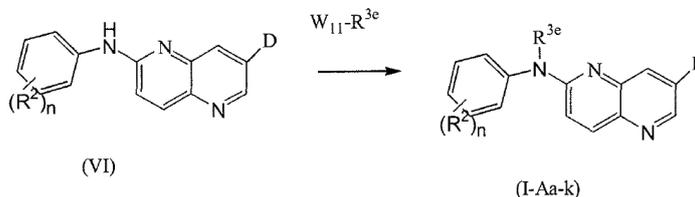


45 En el Esquema 1A, un compuesto de fórmula (I-Aa-b-1) se hace reaccionar con N-(haloalquil  $C_{1-6}$ )-ftalimida en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, carbonato de potasio, y un disolvente adecuado, tal como como, por ejemplo, acetonitrilo, dando como resultado un intermedio de fórmula (XXXVI) que se puede convertir en un compuesto de fórmula (I-Aa-b-2) por reacción con hidrazina en presencia de un disolvente adecuado, como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol.

Los compuestos de fórmula (I-Aa) en donde R<sup>3e</sup> representa alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, dichos compuestos representados por la fórmula (I-Aa-k), pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción 1B.

5

Esquema 1B



10

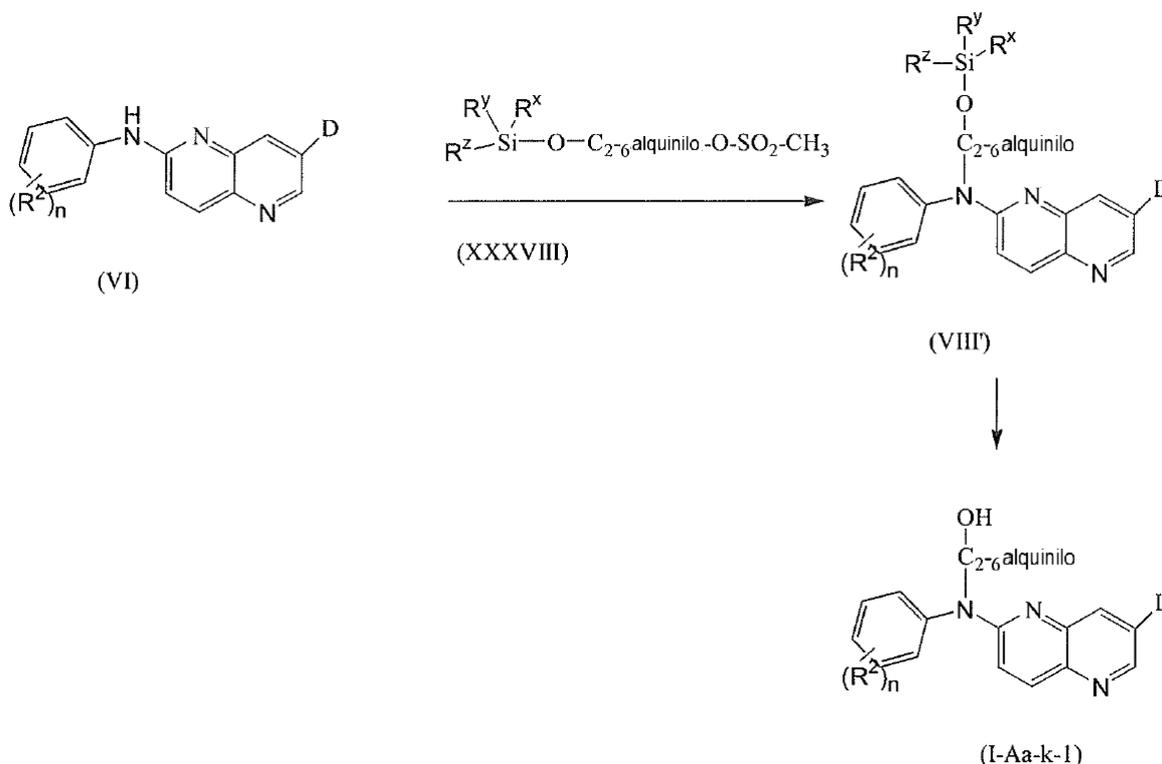
En el Esquema 1B, un intermedio de fórmula (VI) se hace reaccionar con un intermedio de fórmula W<sub>11</sub>-R<sup>3e</sup> en el que R<sup>3e</sup> representa alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido y W<sub>11</sub> representa un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro, o -O-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, NaH, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida. El intermedio W<sub>11</sub>-R<sup>3e</sup> donde W<sub>11</sub> representa -O-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, puede prepararse haciendo reaccionar el correspondiente derivado alcohólico con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, trietilamina o 4-dimetilaminopiridina, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano.

15

Los compuestos de fórmula (I-Aa-k), en el que R<sup>3e</sup> representa alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con hidroxilo, dichos compuestos están representados por la fórmula (I-Aa-k-1), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1C.

20

Esquema 1C



25

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

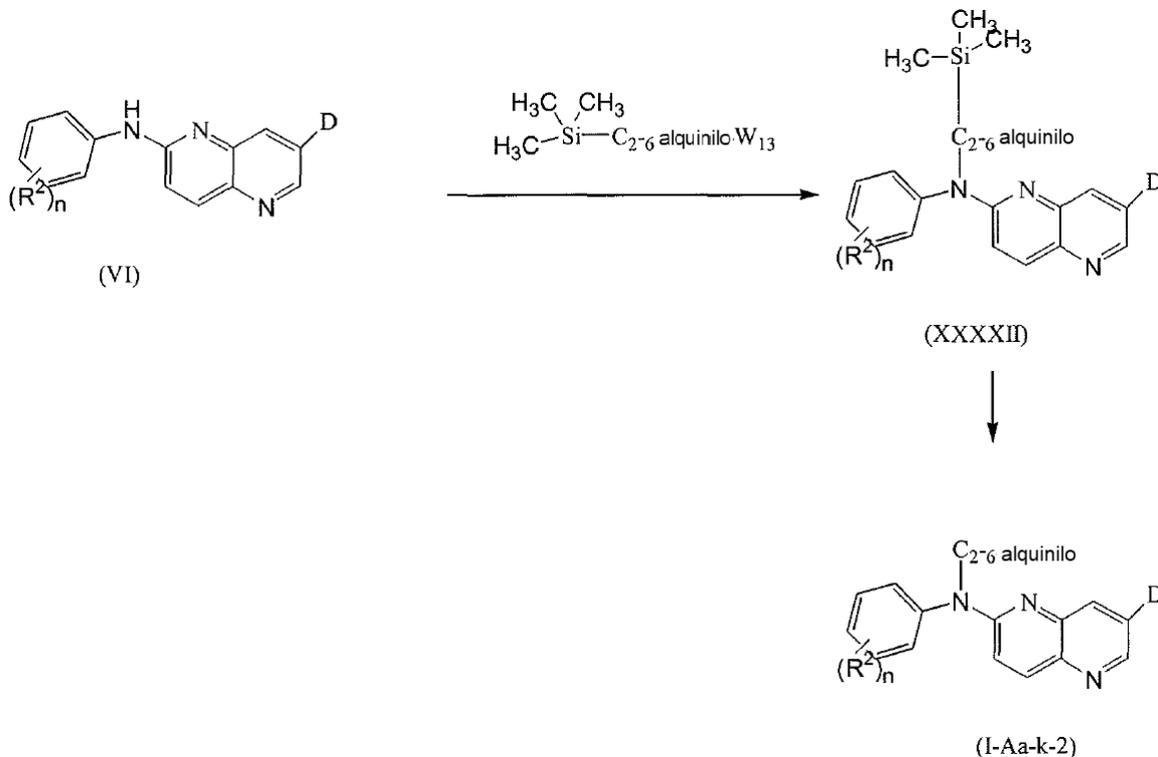
30

Alternativamente, en lugar de un intermedio de fórmula (XXXVIII), también se puede usar halo-alquinilo C<sub>2-6</sub>-O-Si(R<sup>x</sup>)(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>).

Los compuestos de fórmula (I-Aa-k), en donde R<sup>3e</sup> representa alquino C<sub>2-6</sub>, dichos compuestos están representados por la fórmula (I-Aa-k-2), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1D.

5

Esquema 1D



10

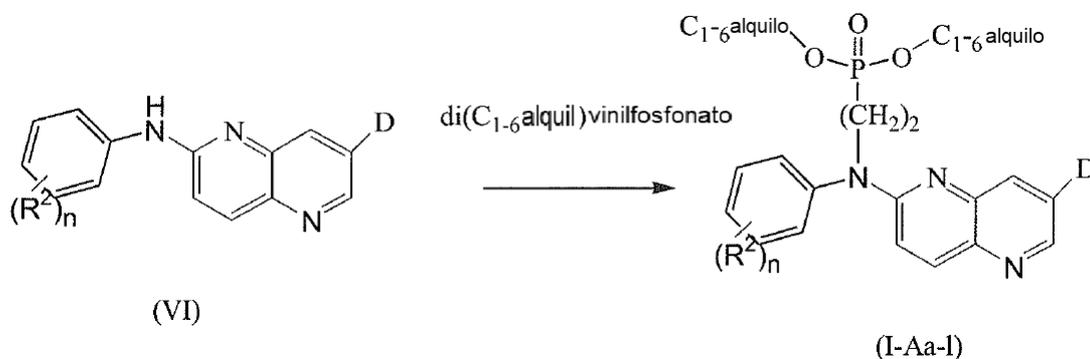
En el Esquema 1D, se prepara un compuesto de fórmula (I-Aa-k-2) desprotegiendo un intermedio de fórmula (XXXXII) en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol y similares. Dicho intermedio de fórmula (XXXXII) puede prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VI) con W<sub>13</sub>-alquino-C<sub>2-6</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> en el que W<sub>13</sub> es un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halógeno, en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, NaH, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

15

Los compuestos de fórmula (I-Aa), en el que R<sup>3</sup> representa etilo sustituido con -P(=O)(O-alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, dichos compuestos están representados por la fórmula (I-Aa-1), pueden prepararse de acuerdo con El siguiente esquema de reacción 1E.

20

Esquema 1E

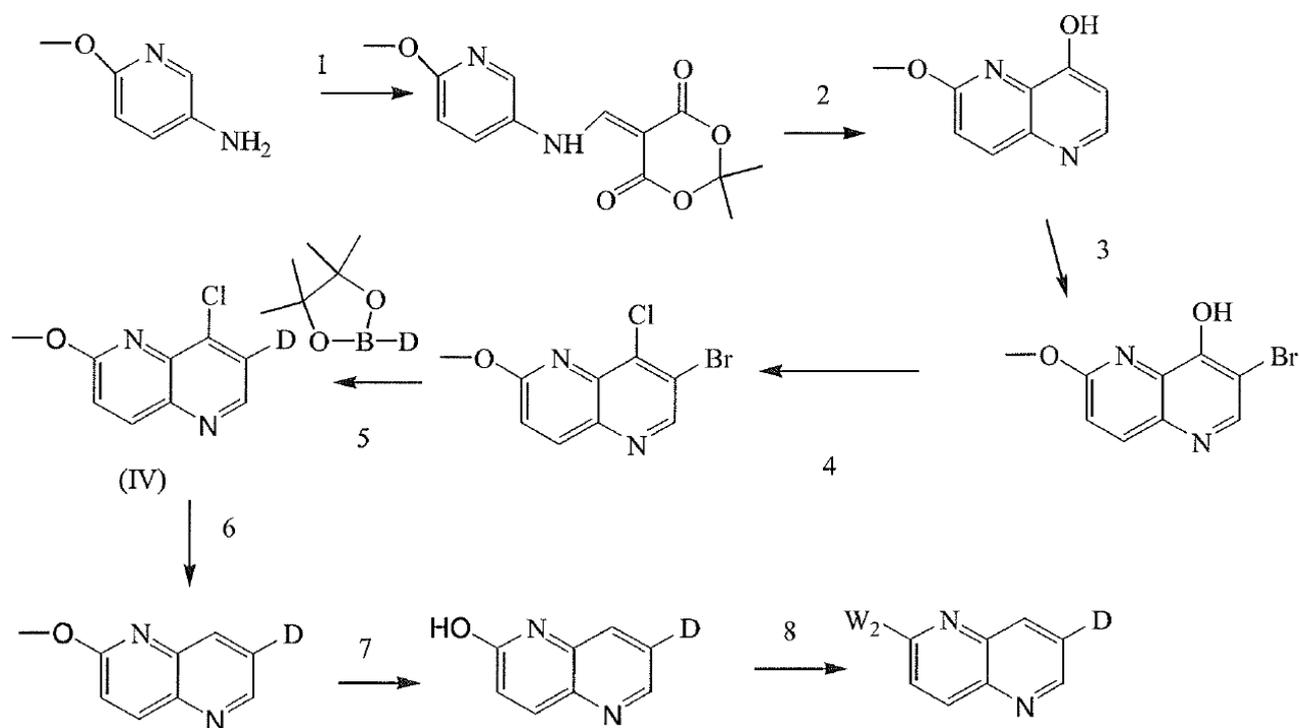


25

En el esquema 1E, un intermedio de fórmula (VI) se hace reaccionar con di(alquilo C<sub>1-6</sub>) vinilfosfonato en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, tri-N-butilfosfina, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo en un compuesto de fórmula (Ia-l).

Los intermedios de fórmula (IV) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 2.

Esquema 2



5

En el Esquema 2, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de un ácido de Meldrum y ortoformiato de trietilo, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol;

10

2: en presencia de difenil éter o dowtherm A;

3: en presencia de N-bromo-succinimida y ácido acético;

15

4: en presencia de cloruro de fosforilo, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, cloroformo;

5: en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, carbonato de sodio, un catalizador adecuado, como, por ejemplo, PdCl<sub>2</sub> (pdf), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, dioxano y agua;

20

6: en presencia de catalizador, tal como, por ejemplo, níquel Raney y H<sub>2</sub>, una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol y tetrahidrofurano;

25

7: En presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, dioxano;

8: en presencia de un agente de introducción de grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro de fosforilo, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, cloroformo.

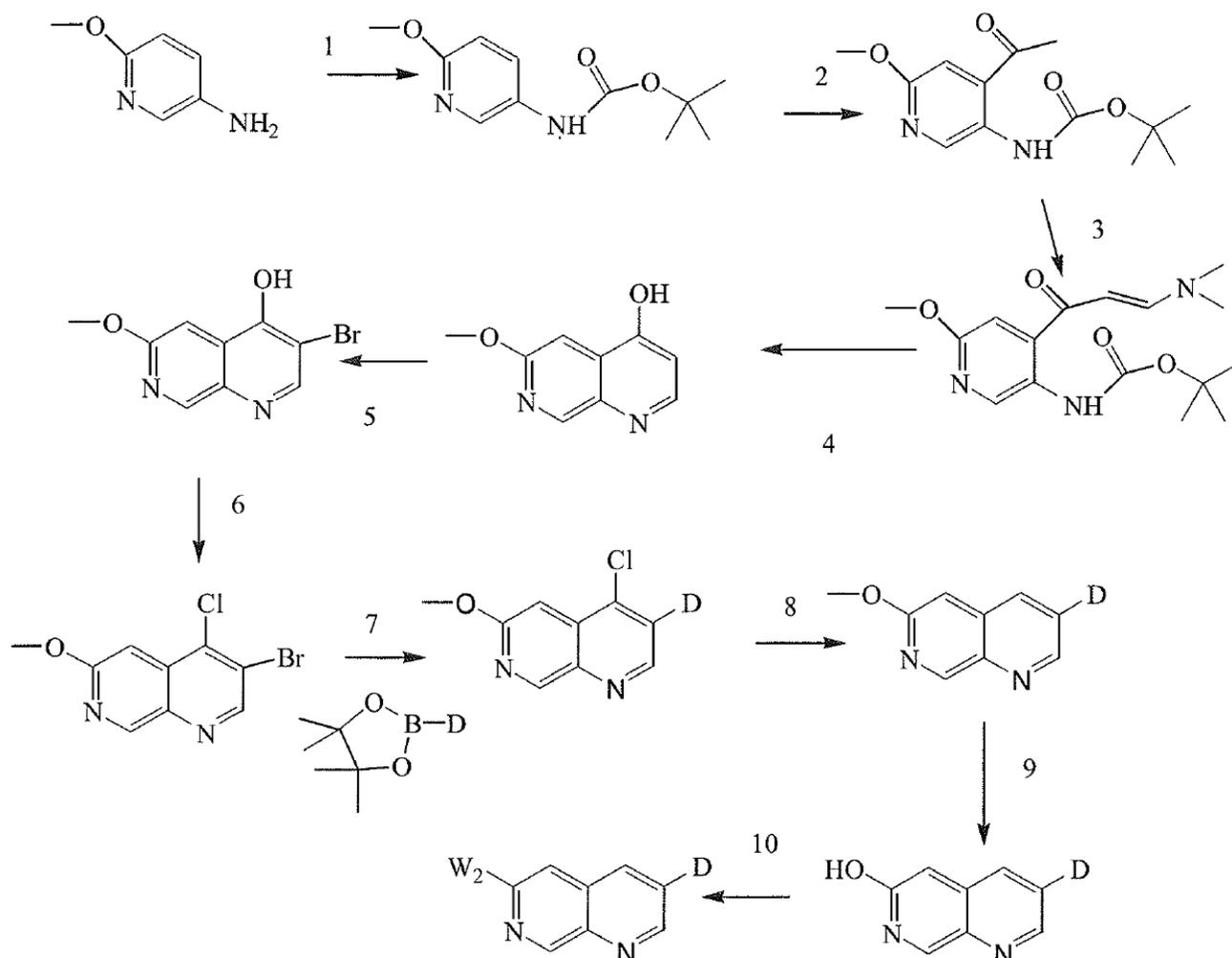
30

Algunas naftiridinas se describen en R. Morgentin et al./Tetrahedron 64 (2008) 2772e2782.

Compuestos de fórmula (I-A) en donde X<sup>2</sup> es N y X<sup>1</sup> es CH; e Y es D (E es un enlace) puede prepararse de acuerdo con los esquemas de reacción descritos anteriormente a partir del intermedio correspondiente (análogo de 1,7-naftiridina del intermedio de fórmula (IV)) que puede prepararse de acuerdo con las siguientes reacciones en Esquema 2A.

35

Esquema 2A



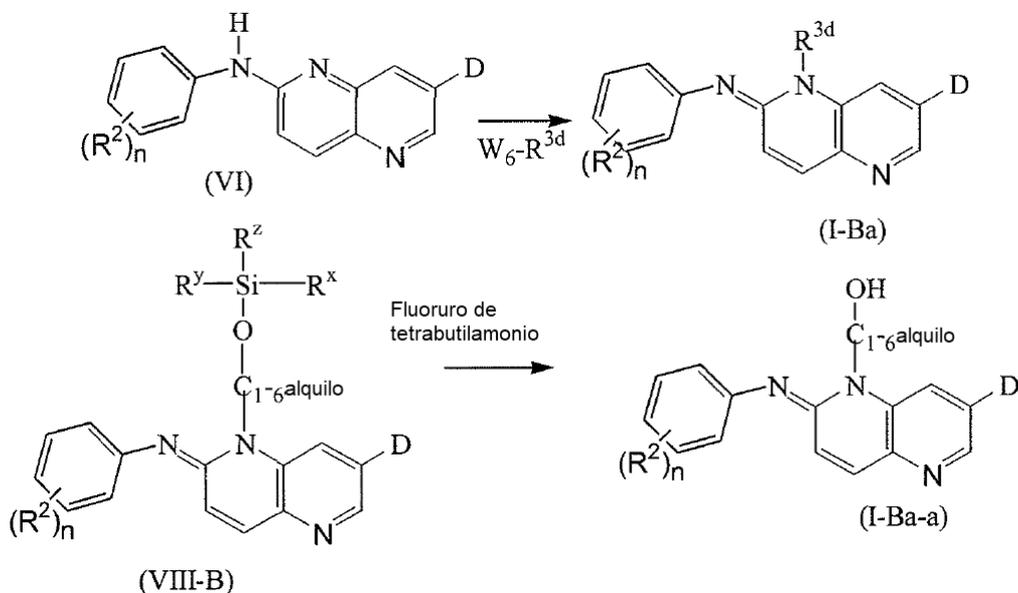
En el Esquema 2A, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 5 1: en presencia de dicarbonato de di-tert-butilo, y un disolvente adecuado, por ejemplo, dioxano;
- 2: en presencia de N-metoxi-N-metilacetamida y tetrametilendiamina utilizada como base en presencia de BuLi
- 3: en presencia de N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida
- 10 4: en presencia de ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno.
- 15 5: en presencia de N-bromosuccinimida, y un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido acético
- 6: en presencia de  $\text{POCl}_3$  y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo,  $\text{CHCl}_3$
- 7: en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, carbonato de sodio, un catalizador adecuado, como, por ejemplo,  $\text{PdCl}_2$  (pdf).  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, dioxano y agua;
- 20 8: en presencia de catalizador, tal como, por ejemplo, níquel Raney y  $\text{H}_2$ , una base adecuada, como, por ejemplo, hidróxido de sodio, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol y tetrahidrofurano;
- 25 9: en presencia de  $\text{AlCl}_3$ , y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, dicloroetano
- 10: en presencia de un agente introductor del grupo saliente, como, por ejemplo,  $\text{SOCl}_2$  o N-fenil-bis (trifluorometanosulfonimida), opcionalmente una base adecuada, tal como, por ejemplo, trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno, diclorometano y N,N-dimetilformamida.
- 30 Algunos de los intermedios se describen en R. Morgentin et al./Tetrahedron 64 (2008) 2772e2782.

En general, los compuestos de fórmula (IB) en donde R<sup>3a</sup> es hidrógeno e Y es D (E es un enlace), dichos compuestos representados por la fórmula (I-Ba), se pueden preparar de acuerdo con las siguientes reacciones en el Esquema 3.

5

Esquema 3

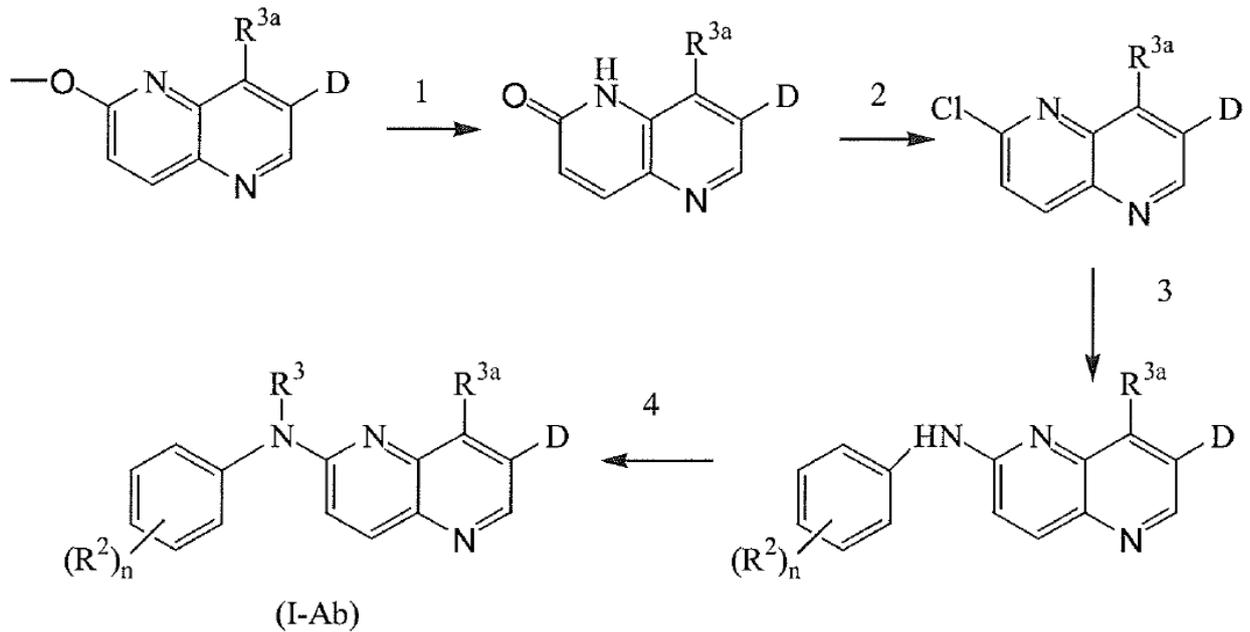


10 En el Esquema 3, un intermedio de fórmula (VI) puede reaccionar con W<sub>6</sub>-R<sup>3d</sup> en donde W<sub>6</sub> representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo y similares, o -O-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, hidróxido de potasio y un agente de transferencia de fase adecuado, como, por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio, y un solvente adecuado, como, por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano y agua, dando como resultado un compuesto de fórmula (I-Ba).

15 Los intermedios de fórmula (VIII-B) pueden reaccionar con fluoruro de tetrabutilamonio, en presencia de un disolvente adecuado, como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dando como resultado un compuesto de fórmula (I-Ba-a).

20 En general, los compuestos de fórmula (I-A) en donde X<sup>1</sup> es N, y X<sup>2</sup> es CR<sup>3a</sup>; Y es D (E es un enlace), dichos compuestos representados por la fórmula (I-Ab), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 4.

Esquema 4



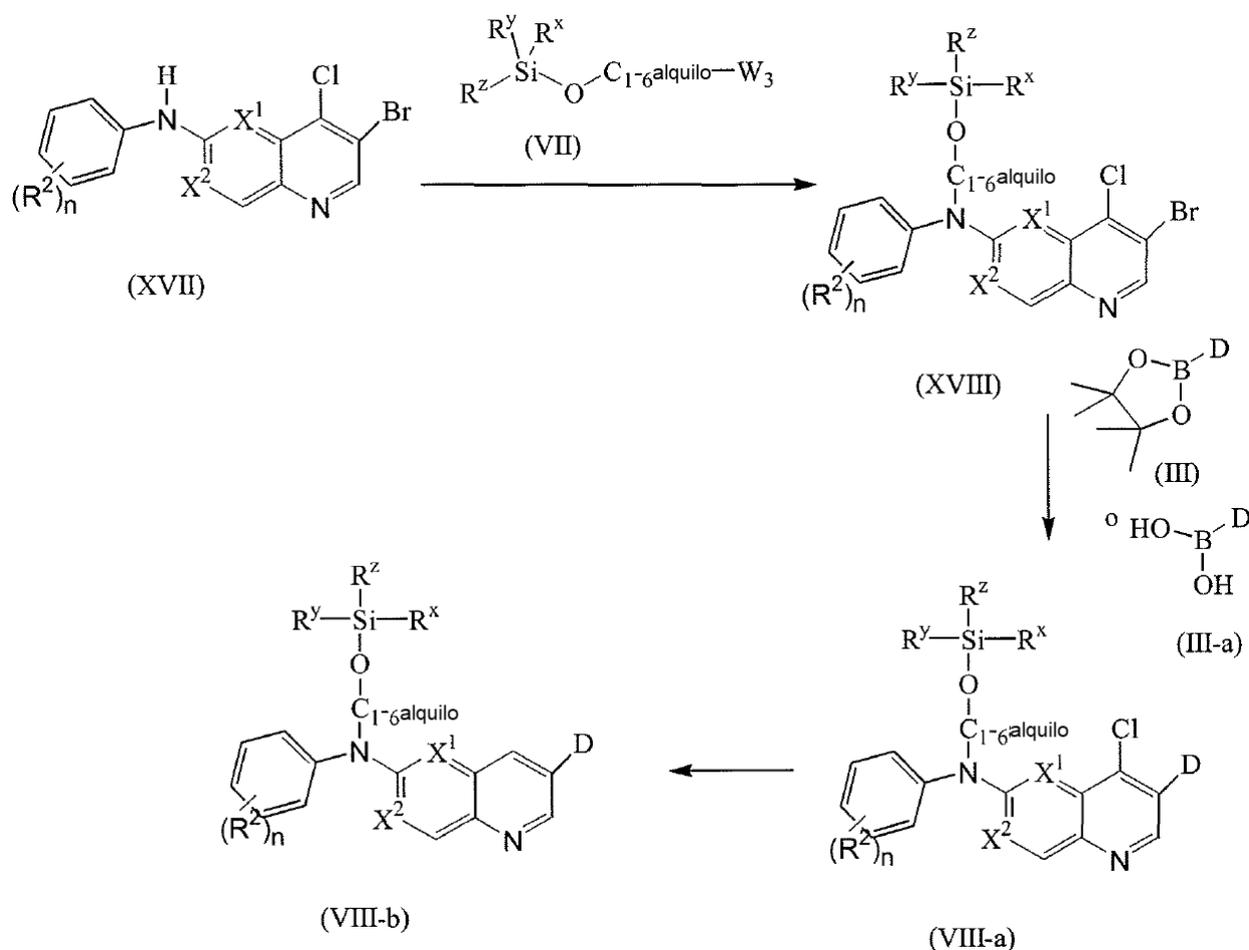
En el Esquema 4, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 5 1; El material de partida se prepara de acuerdo con las reacciones descritas en el esquema
2. Dicho material de partida se hace reaccionar en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano. 2; en presencia de POCl<sub>3</sub>, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, cloroformo;
- 10 3: En presencia del intermedio (V) (véase el Esquema 1), una base adecuada, como, por ejemplo, diisopropiletilamina, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo. 1-propanol;
- 15 4: De acuerdo con las reacciones descritas anteriormente.

Los intermedios de fórmula (VIII-a) o (VIII-b) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 4'.

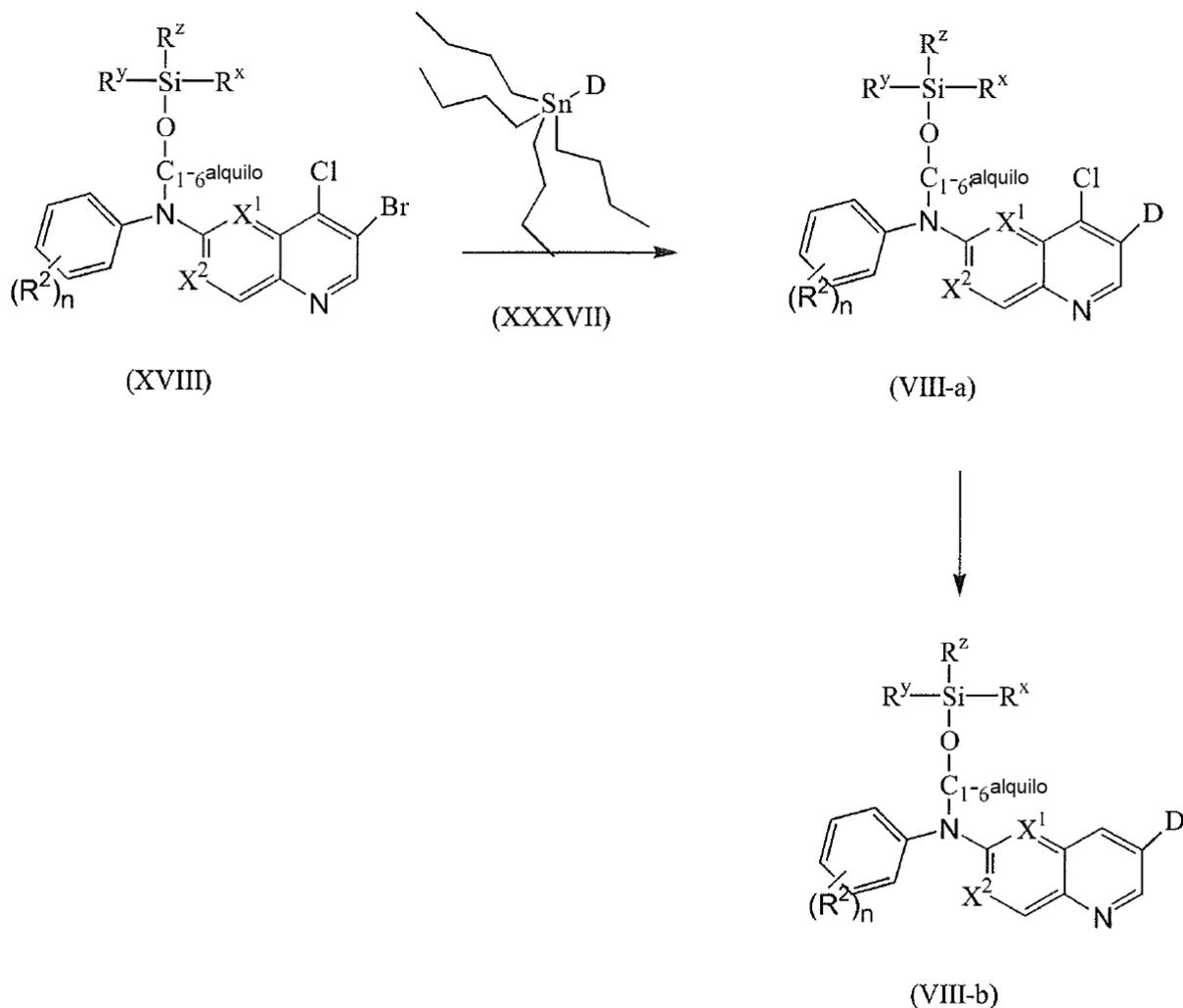
Esquema 4'

20



En el Esquema 4', un intermedio de fórmula (XVII) se hace reaccionar con un intermedio de fórmula (VII) en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, N,N- dimetilformamida, que resulta en un intermedio de fórmula (XVIII). El intermedio de fórmula (XVIII) se puede hacer reaccionar luego con un intermedio de fórmula (III) o (III-a) en presencia de un catalizador adecuado, 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 o S-Phos, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano o agua o mezclas de los mismos. Los intermedios de fórmula (VIII-a) se pueden transformar en un intermedio de fórmula (VIII-b) en presencia de catalizador, como, por ejemplo, níquel Raney, y  $H_2$ , una base adecuada, como, por ejemplo, hidróxido de sodio, y disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol.

Los intermedios de fórmula (VIII-a) o (VIII-b) también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 4A.

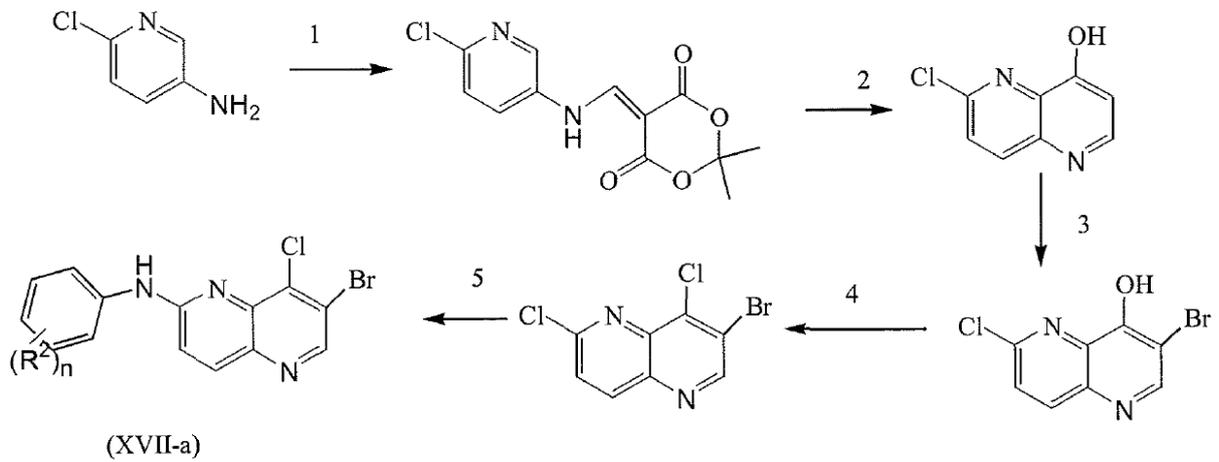


5 En el Esquema 4A, un intermedio de fórmula (XVIII) se hace reaccionar con un intermedio de fórmula (XXXVII) en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, tetrakis (trifenilfisina) paladio (0), y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno.

10 Los intermedios de fórmula (VIII-a) se pueden transformar en un intermedio de fórmula (VIII-b) en presencia de catalizador, como, por ejemplo, níquel Raney, y  $H_2$ , una base adecuada, como, por ejemplo, hidróxido de sodio, y disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol.

Los intermedios de fórmula (XVII) se pueden preparar de acuerdo con los siguientes Esquemas de reacción 5 y 6.

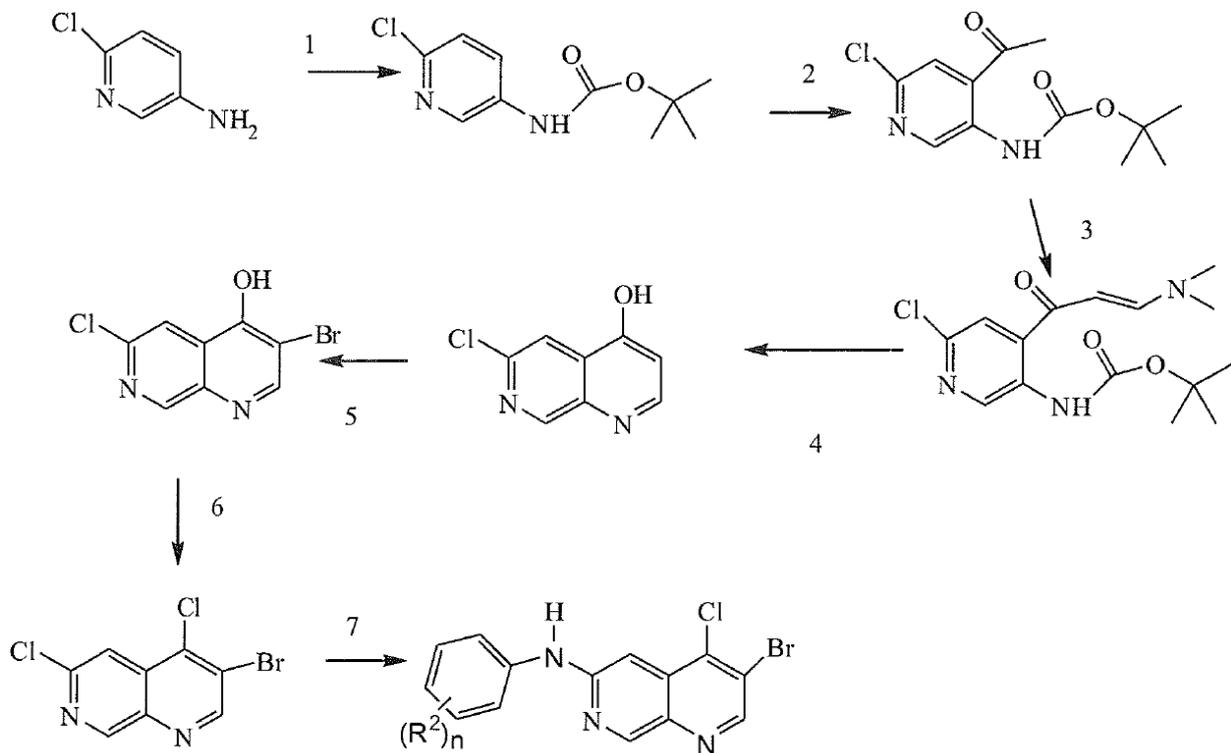
Esquema 5



En el Esquema 5: se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 5 1: en presencia de un ácido de Meldrum y ortoformiato de trietilo, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol;
- 2: en presencia de difenil éter;
- 10 3: en presencia de N-bromo-succinimida y ácido acético;
- 4: en presencia de cloruro de fosforilo, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, cloroformo;
- 15 5: en presencia de una anilina adecuada de fórmula (V) como se definió aquí anteriormente, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1-propanol.

Esquema 6



20

En el Esquema 6, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 1: en presencia de dicarbonato de di-tert-butilo, y un disolvente adecuado, por ejemplo, dioxano;

2: en presencia de N-metoxi-N-metilacetamida y tetrametilendiamina utilizada como base y en presencia de BuLi

3: en presencia de N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida

5

4: en presencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno.

5: en presencia de N-bromosuccinimida, y un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido acético

10

6: en presencia de POCl<sub>3</sub> y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, CHCl<sub>3</sub>

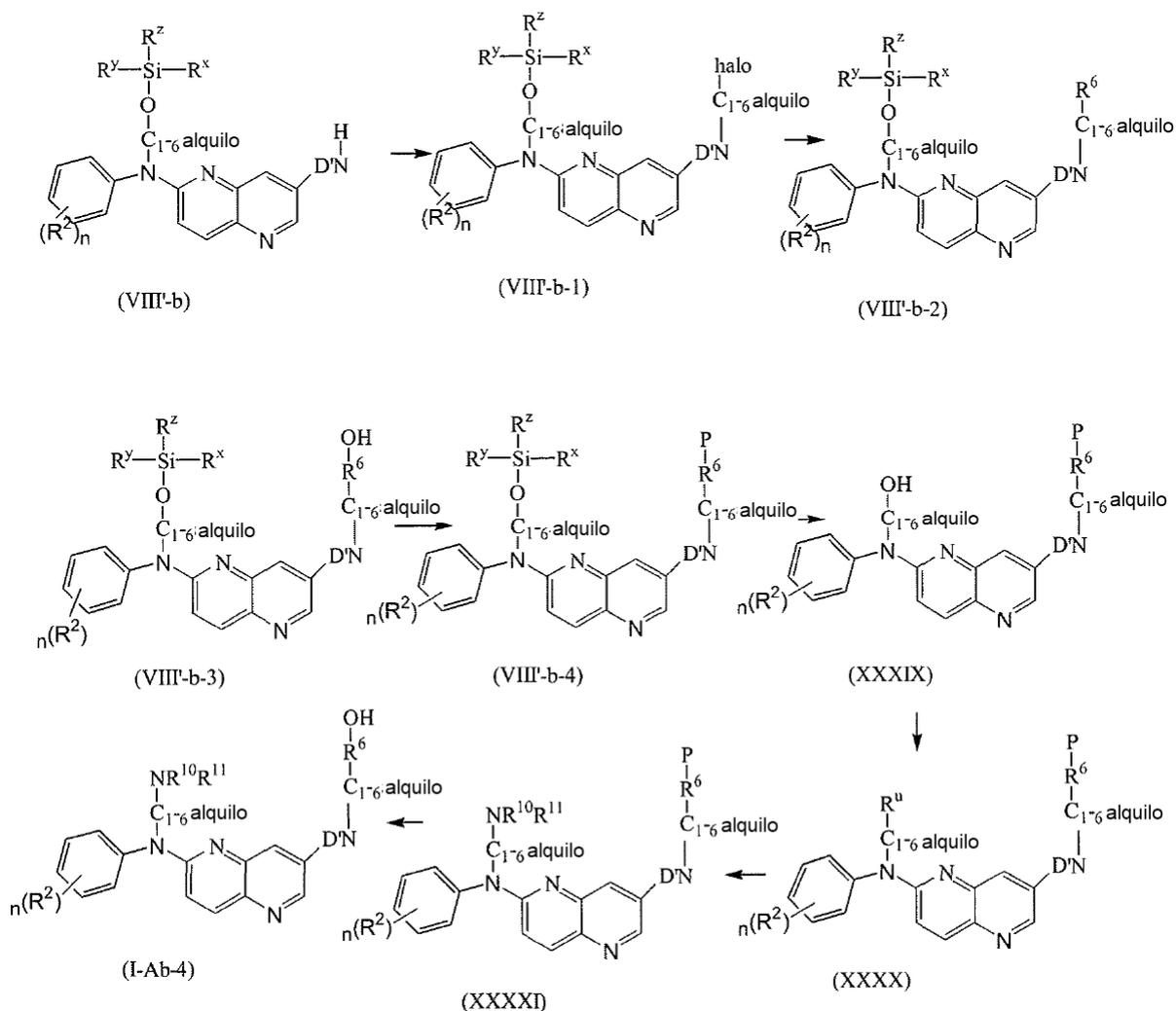
7: en presencia de una anilina adecuada de fórmula (V) como se definió aquí anteriormente, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, 1-propanol, que resulta en un intermedio de fórmula (XVII-b)

15

Los intermedios de fórmula (VIII) en donde D es una fracción de anillo que contiene un átomo de nitrógeno, pueden hacerse reaccionar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 7, representado para el armazón de 1,5-naftiridina y para R<sup>3a</sup> que es hidrógeno (compuestos intermedios de fórmula (VIII'-b). Se considera que está dentro del conocimiento del experto en la materia adoptar estas reacciones a los otros compuestos intermedios de fórmula (VIII) descritos anteriormente.

20

Esquema 7



25

En el Esquema 7, la fracción D'N representa un resto -D en el que la fracción de anillo D contiene un átomo de nitrógeno. Los intermedios de fórmula (VIII'-b) en el que D representa D'NH, pueden convertirse en un intermedio de fórmula (VIII'-b-2) por reacción con W<sub>12</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-halo en donde W<sub>12</sub> representa un grupo saliente adecuado, como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro, en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, NaH, y un

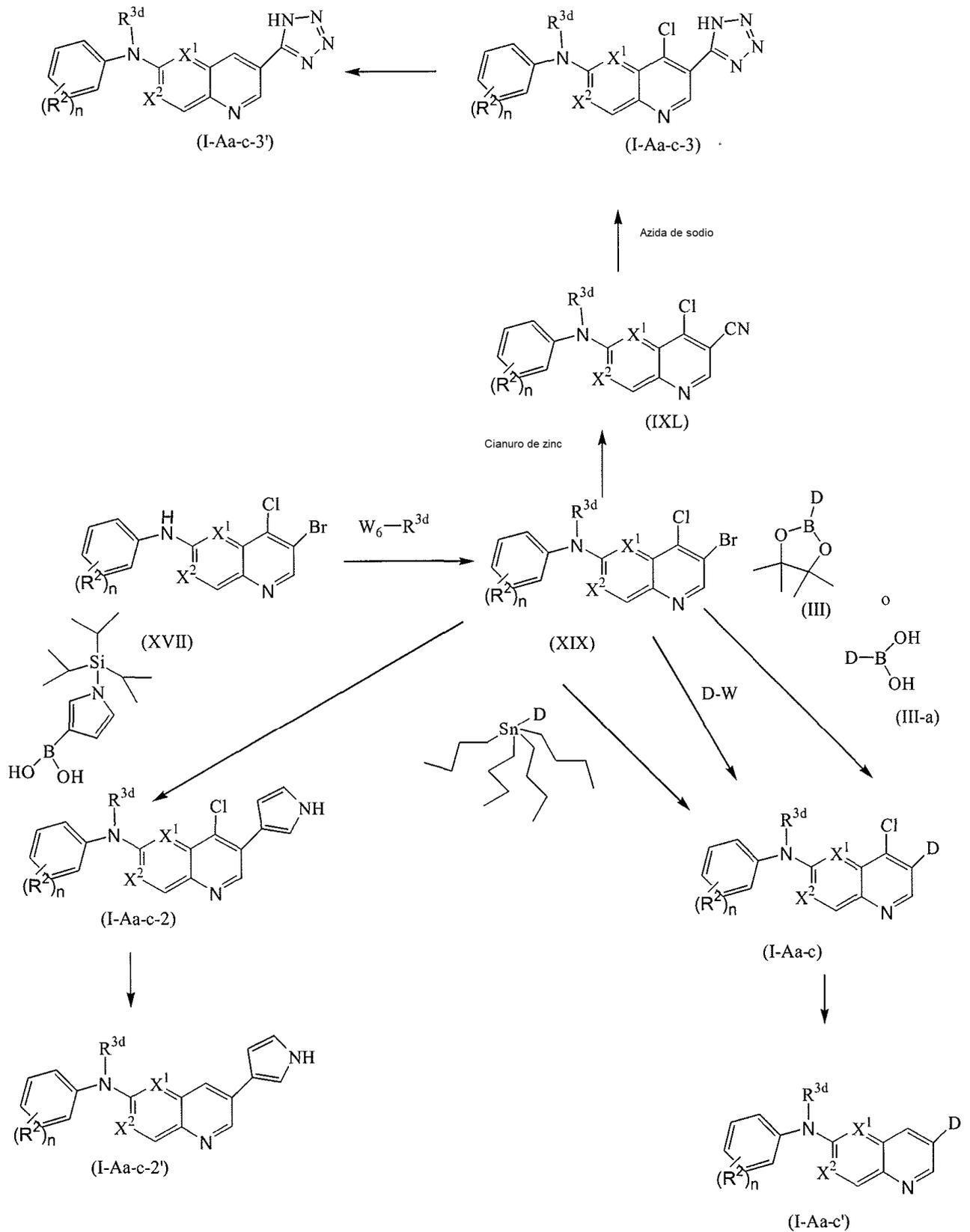
disolvente adecuado, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida. Dichos intermedios de fórmula (VIII'-b-1) se pueden convertir en un intermedio de fórmula (VIII'-b-2) por reacción con  $R^6$  en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo,  $K_2CO_3$ , y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo. Cuando en un intermedio de fórmula (VIII'-b-2) el  $R^6$  lleva un grupo hidroxilo como en un intermedio de fórmula (VIII'-b-3), dicho grupo hidroxilo puede protegerse con un grupo protector adecuado P, como, por ejemplo,  $-O-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ , por reacción con alquilo  $C_{1-6}-C(=O)-W_{12}$ , en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, diclorometano, que resulta en un intermedio de fórmula (VIII'-b-4) que se puede convertir en un intermedio de fórmula (XXXIX) por reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un adecuado disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Dicho intermedio de fórmula (XXXIX) se puede convertir en un intermedio de fórmula (XXXX) en donde Ru representa  $-SO_2CH_3$ , por reacción con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, trietilamina, y un disolvente, tal como, por ejemplo, diclorometano. En particular, este tipo de reacción se usa para preparar intermedios de fórmula (XXXX) en el que alquilo  $C_{1-6}$  representa alquilo  $C_{3-6}$ . Para algunas variantes de compuestos intermedios de fórmula (XXXX), por ejemplo, en el que alquilo  $C_{1-6}$  representa alquilo  $C_{1-2}$ , podría preferirse realizar la reacción en condiciones no básicas. Los intermedios de fórmula (XXXX) se pueden convertir en un intermedio de fórmula (XXXXI) por reacción con un intermedio de fórmula (X) en un disolvente adecuado, como, por ejemplo, acetonitrilo. Dicho intermedio de fórmula (XXXXI) puede desprotegerse luego en un compuesto de fórmula (I-Aa-b-4) en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo,  $K_2CO_3$ , y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol y similares. Se considera que, según el conocimiento del experto en la técnica, reconocer para qué otros restos de anillo D se aplican también las reacciones descritas.

Los intermedios de fórmula (VIII'-b) también pueden hacerse reaccionar para preparar compuestos de la presente invención de acuerdo con los esquemas de reacción que se presentan en el Esquema 1. Se considera que el experto en la materia puede reconocer en qué condición y para qué definiciones de  $R^1$  en la fracción del anillo D, un grupo protector puede ser apropiado para que se lleven a cabo las reacciones. Por ejemplo, un grupo hidroxilo dentro de la definición de  $R^1$  puede estar protegido con una fracción butildimetilsililo; un grupo NH dentro de la definición de  $R^1$  puede estar protegido con un grupo  $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ .

También se considera que el experto en la materia puede reconocer las reacciones de desprotección apropiadas.

Los compuestos de fórmula (I-A) en la que  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, dichos compuestos representados por la fórmula (I-Aa-c), también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 8.

Esquema 8



5 En el Esquema 8, un intermedio de fórmula (XVII) se hace reaccionar 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  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, como, por ejemplo,  $-CH_2-C_3H_5$ , en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, que resulta en un intermedio

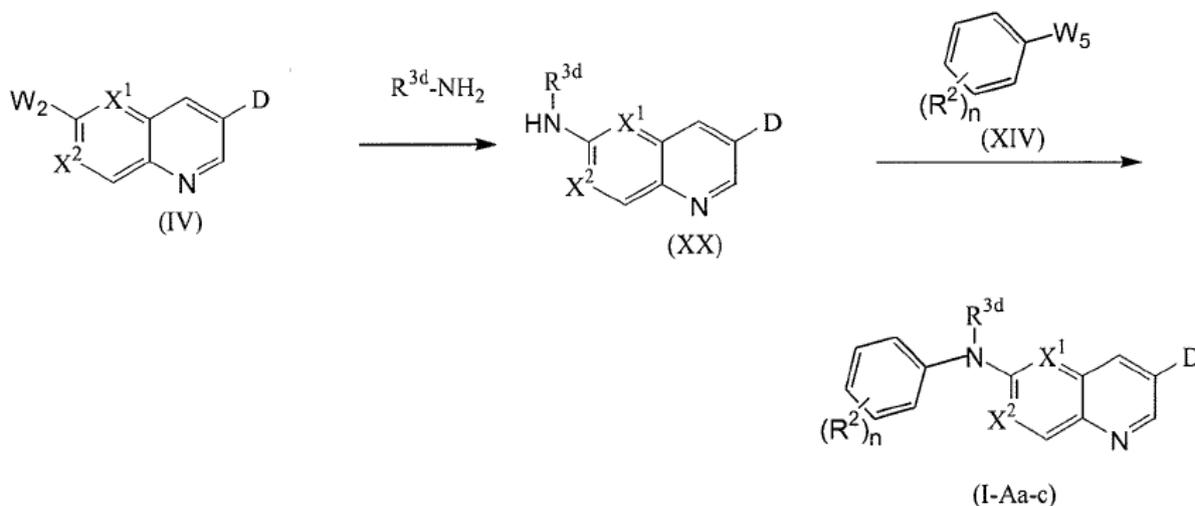
de fórmula (XIX). En una siguiente etapa, el intermedio de fórmula (XIX) se hace reaccionar con un intermedio de fórmula (III) o (III-a) en presencia de un catalizador adecuado, como, por ejemplo, tetrakis(trifenil)fosfina paladio o  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0)), opcionalmente un ligando adecuado, como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, una base adecuada, como, por ejemplo,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  o  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, etilenglicol dimetiléter o dioxano o agua. O el intermedio de fórmula (XIX) se hace reaccionar con un intermedio de fórmula (XXXVII) en presencia de un catalizador adecuado, como, por ejemplo, tetrakis(trifenil)fosfina paladio, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o tolueno. O el intermedio de fórmula (XIX) se hace reaccionar con D-W, en el que W representa un grupo saliente adecuado, tal 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 zinc y cloruro de etilmagnesio para preparar especies que reaccionan orgánicamente, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Un intermedio de fórmula (XIX) también puede reaccionar con una fracción de anillo adecuado representado por D, por ejemplo, imidazol o 4-metilimidazol o 3-metilpirazol o 2-metilimidazol, en presencia de un catalizador adecuado, como, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0), un ligando adecuado, como, por ejemplo, Rac-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, tert-butóxido de sodio, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, tolueno para obtener el compuesto final correspondiente. O un intermedio de fórmula (XIX) puede reaccionar con, por ejemplo, 4-(aminometil)piperidina, morfolina, 1,2,4-triazol, 4-metil-5-imidazolcarboxilato de etilo, piperazina o un derivado del mismo, por ejemplo, 1-(2-hidroxietil)-piperazina o 1-metil-piperazina, en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, trietilamina o hidruro de sodio o carbonato de cesio, en presencia de un catalizador adecuado, como, por ejemplo, paladio (II) acetato, un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, Rac-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o un alcohol, por ejemplo, 1-butanol, para obtener el compuesto final correspondiente.

Un intermedio de fórmula (XIX) también puede 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 y fluoruro de tetrabutilamonio, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dimetiléter de etilenglicol, para obtener un compuesto de fórmula (I-Aa-c-2). Un intermedio de fórmula (XIX) puede reaccionar con cianuro de zinc en presencia de un catalizador adecuado, como, por ejemplo, tetrakis(trifenil)fosfina paladio, un ligando adecuado, como, por ejemplo, trifenilfosfina, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, acetonitrilo. El intermedio resultante de fórmula (IXL) puede reaccionar con azida de sodio y cloruro de amonio en presencia de un disolvente adecuado, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, para obtener un compuesto de fórmula (I-Aa-c-3).

Los compuestos de fórmula (I-Aa-c), (I-Aa-c-2) o compuestos de fórmula (I-Aa-c-3) se pueden transformar en los compuestos correspondientes en el que  $\text{R}^{3a}$  es hidrógeno, en la presencia de catalizador, como, por ejemplo, níquel Raney, y  $\text{H}^2$ , una base adecuada, como, por ejemplo, hidróxido de sodio, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol

Los compuestos de fórmula (I-Aa-c) también pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 9.

Esquema 9



En el Esquema 9, un intermedio de fórmula (IV) se hace reaccionar con  $\text{R}^3\text{-NH}_2$  en presencia de un catalizador adecuado, como, por ejemplo, acetato de paladio (II) o  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ , una base adecuada, como, por ejemplo, tert-butóxido de sodio y un ligando adecuado, como, por ejemplo, 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] o

xantfos, que resulta en un intermedio de fórmula (XX). Este tipo de reacción también se puede realizar con  $R^{3d}N-NH_2$  en presencia de un disolvente adecuado, como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, n-propanol. Un intermedio de fórmula (IV) también puede reaccionar con  $R^{3d}N-NH_2$  en presencia de un agente de desprotonación adecuado tal como, por ejemplo, bis (trimetilsilil) amida de potasio. en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

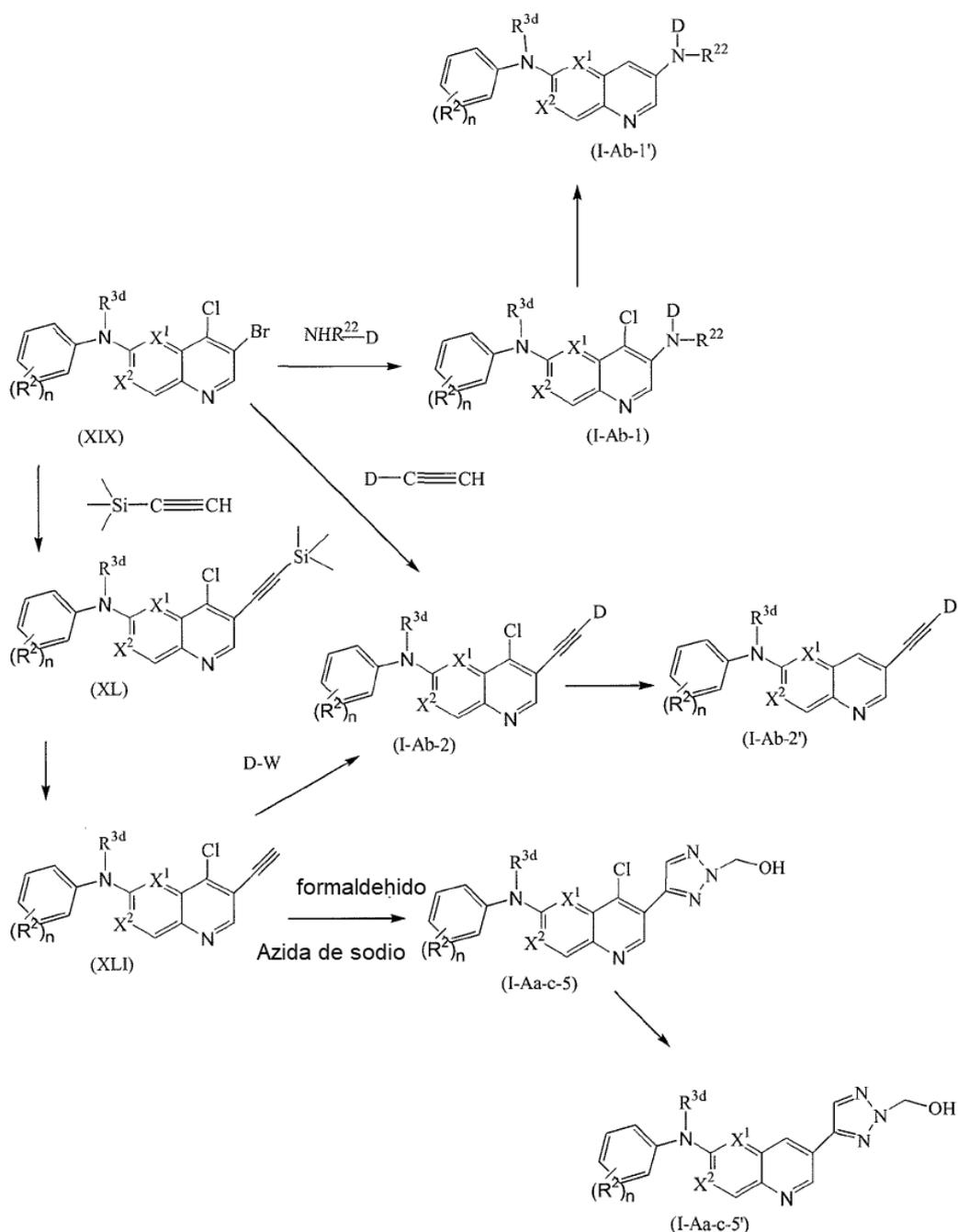
5

Los intermedios de fórmula (XX) se hacen reaccionar en un paso siguiente con un intermedio de fórmula (XIV) en presencia de un catalizador adecuado, como, por ejemplo, acetato de paladio (II) o  $Pd_2(dba)_3$  (tris(dibenciliden 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 disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, etilenglicol dimetiléter.

10

Compuestos de fórmula (I) en donde  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, y en donde Y es E-D y E es distinto de un enlace, dichos compuestos están representados por la fórmula (I-Ab) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 10.

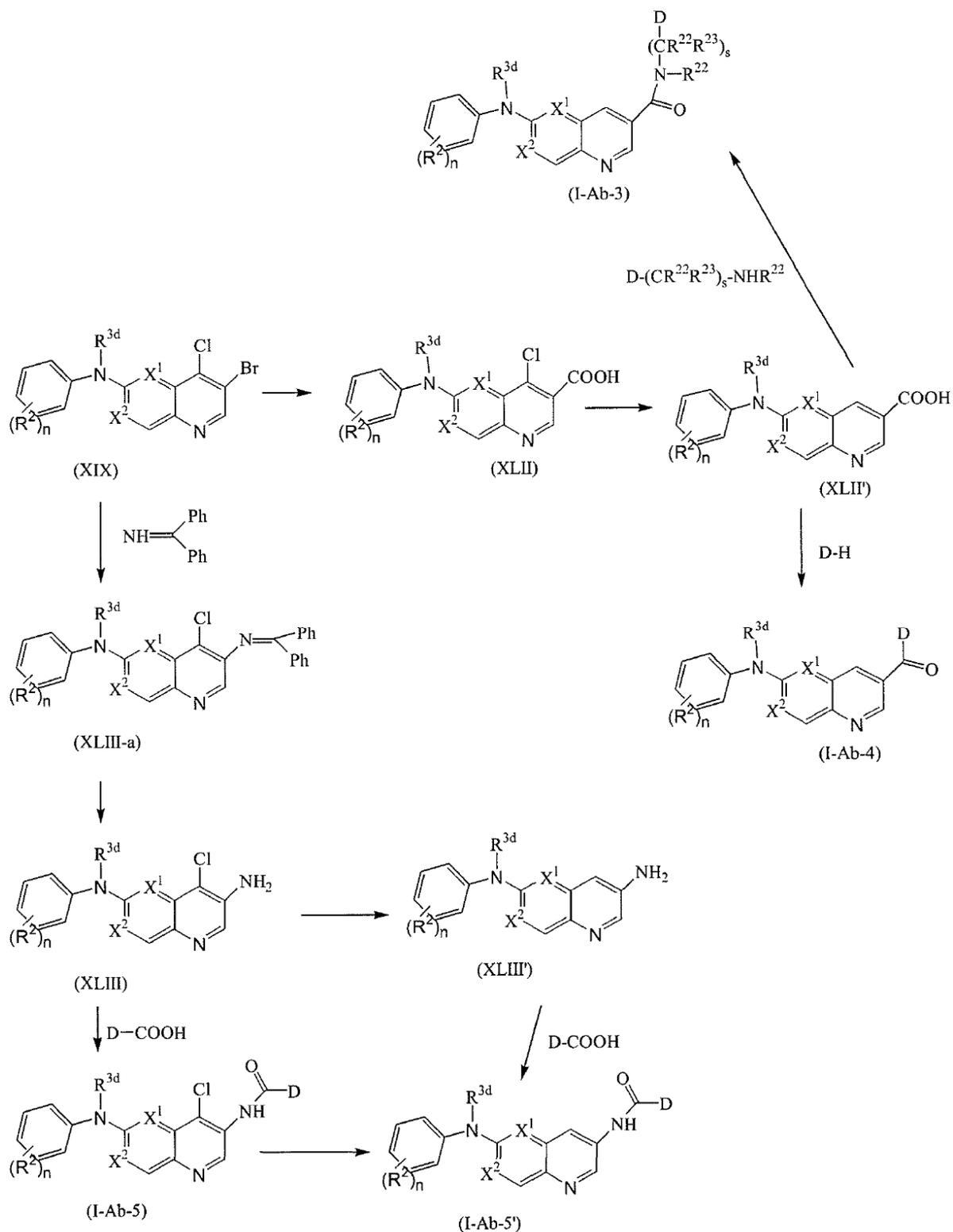
15



En el Esquema 10, un intermedio de fórmula (XIX) preparado de acuerdo con los métodos descritos anteriormente, se hace reaccionar con D-NHR<sup>22</sup> en presencia de un catalizador adecuado, como, por ejemplo, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (tris(dibencilidenacetona) dipalladium (0)), un ligando adecuado, como, por ejemplo, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina) xantenos, una base adecuada, como, por ejemplo, carbonato de cesio, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, dioxano, dando como resultado un compuesto de fórmula (I-Ab-1). O un intermedio de fórmula (XIX) se hace reaccionar con D  $\text{---}\text{C}\equiv\text{CH}$  en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) y cobre yoduro, un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, trifenilfosfina, una base adecuada, tal como, por ejemplo, trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida para obtener un compuesto de fórmula (I-Ab-2). Un compuesto de fórmula (I-Ab-2) también se puede preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XLI) con D-W como se definió anteriormente, en presencia de un catalizador adecuado, como, por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) y yoduro de cobre, una base adecuada, tal como, por ejemplo, trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida y acetonitrilo. El intermedio de fórmula (XLI) puede prepararse haciendo reaccionar un intermedio de (XIX) con (trimetilsilil)acetileno en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, diclorobis (trifenilfosfina) paladio (II) y yoduro de cobre, un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, trifenilfosfina, una base adecuada, como, por ejemplo, trietilamina, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, dimetilsulfóxido, seguido de reacción del intermedio de fórmula (XL) resultante con carbonato de potasio en un disolvente adecuado, como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol. El intermedio de fórmula (XLI) también puede reaccionar con 2-(4-morfolino)-etilazida, en presencia de un catalizador adecuado, como, por ejemplo, yoduro de cobre, una base adecuada, como, por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, tetrahidrofurano, para obtener un compuesto en el que E es un enlace y D es 2-(4-morfolino)etil-1-triazolilo. Un intermedio de fórmula (XLI) también puede reaccionar con azida de sodio y formaldehído en presencia de un catalizador adecuado, como, por ejemplo, sulfato de cobre y ascorbato de sodio L, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, dioxano y ácido acético, para obtener un compuesto de fórmula (IAa-c-5). Los compuestos de fórmula (I-Ab-1), (I-Ab-2) y (I-Aa-5) se pueden transformar en los compuestos correspondientes en donde R<sup>3a</sup> es hidrógeno, en presencia de catalizador, como, por ejemplo, níquel Raney y H<sub>2</sub>, una base adecuada, como, por ejemplo, hidróxido de sodio, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol.

Los compuestos de fórmula (I-Ab) también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 10A.

## Esquema 10A

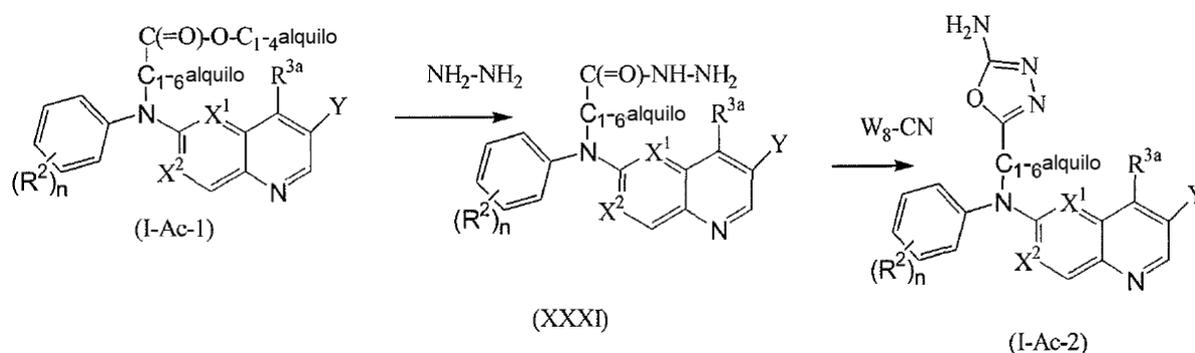


En el Esquema 10A, un intermedio de fórmula (XIX) se hace reaccionar con CO gaz, acetato de potasio, en presencia de un catalizador adecuado, como, por ejemplo, tetrakis (trifenil) fosfina paladio, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, dioxano, en un intermedio de fórmula (XLII) que puede transformarse en un intermedio de fórmula (XLI') en presencia de catalizador, como, por ejemplo, níquel Raney, y  $H_2$ , una base adecuada, como, por ejemplo, hidróxido de sodio, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol. El intermedio de fórmula (XLI') se hace reaccionar con  $D-(CR^{22}R^{23})_s-NHR^{22}$  en presencia de reactivos de acoplamiento peptídicos adecuados, como, por ejemplo, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, como, por ejemplo, trietilamina, y un disolvente

adecuado, como, por ejemplo, cloruro de metileno, para obtener un compuesto de fórmula (I-Ab-3). El intermedio de fórmula (XLII') también puede reaccionar con D-H en presencia de reactivos de acoplamiento peptídicos adecuados, como, por ejemplo, el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, tal como, por ejemplo, trietilamina y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro de metileno para obtener un compuesto de fórmula (I-Ab-4). Un intermedio de fórmula (XIX) también puede reaccionar con 1,1-difenilmetilenimina en presencia de un catalizador adecuado tal como tris (dibencilidenacetona) dipaladio, en presencia de un ligando adecuado tal como, por ejemplo, 9,9-dimetil-4,5-bis (difenilfosfina) xantenos, en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, tert-butolato de sodio y en presencia de un disolvente adecuado, como, por ejemplo, etilenglicol dimetiléter para obtener un intermedio de fórmula (XLIII-a). Dicho intermedio puede convertirse en una amina de fórmula (XLIII) por hidrólisis en un medio ácido, que puede reaccionar con D-COOH, en presencia de reactivos de acoplamiento peptídicos adecuados, como, por ejemplo, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, como, por ejemplo, trietilamina, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, cloruro de metileno para obtener un compuesto de fórmula (I-Ab-5). Dicho compuesto se puede transformar en un compuesto de fórmula (I-Ab-5) en presencia de catalizador, como, por ejemplo, níquel Raney y H<sub>2</sub>, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol como alternativa, la amina de fórmula (XLIII) se puede concentrar primero en un intermedio de fórmula (XLIII') de acuerdo con el método descrito para (1-Ab-5') y luego reaccionar con D-COOH a un compuesto de fórmula (I-Ab-5')

Los compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 5-amino-1,3,4-oxadiazolilo pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 11.

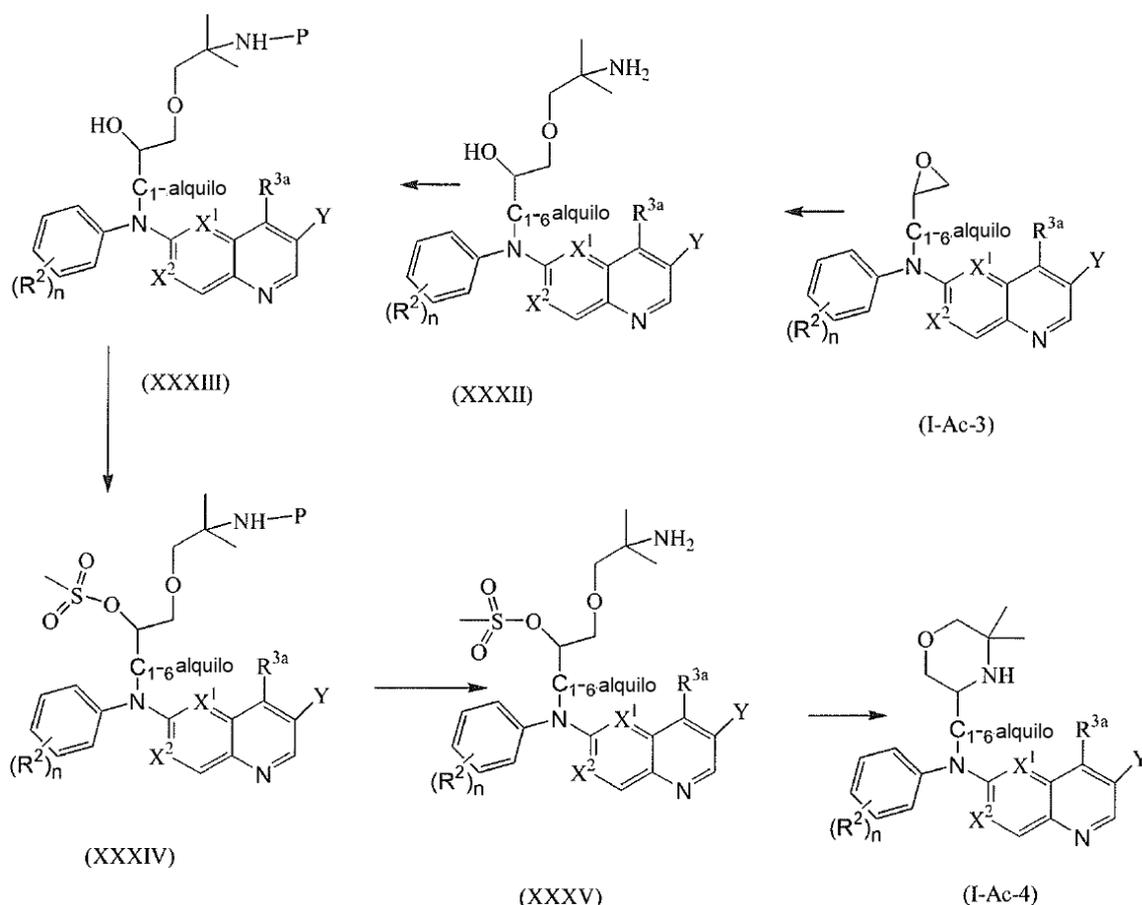
Esquema 11



En el Esquema 11, un compuesto de fórmula (I-Ac-1) se hace reaccionar con NH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol que resulta en un intermedio de fórmula (XXXI) que luego se hace reaccionar en una siguiente etapa con W<sub>8</sub>-CN, en donde W<sub>8</sub> representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo, en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, NaHCO<sub>3</sub>, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, agua o dioxano.

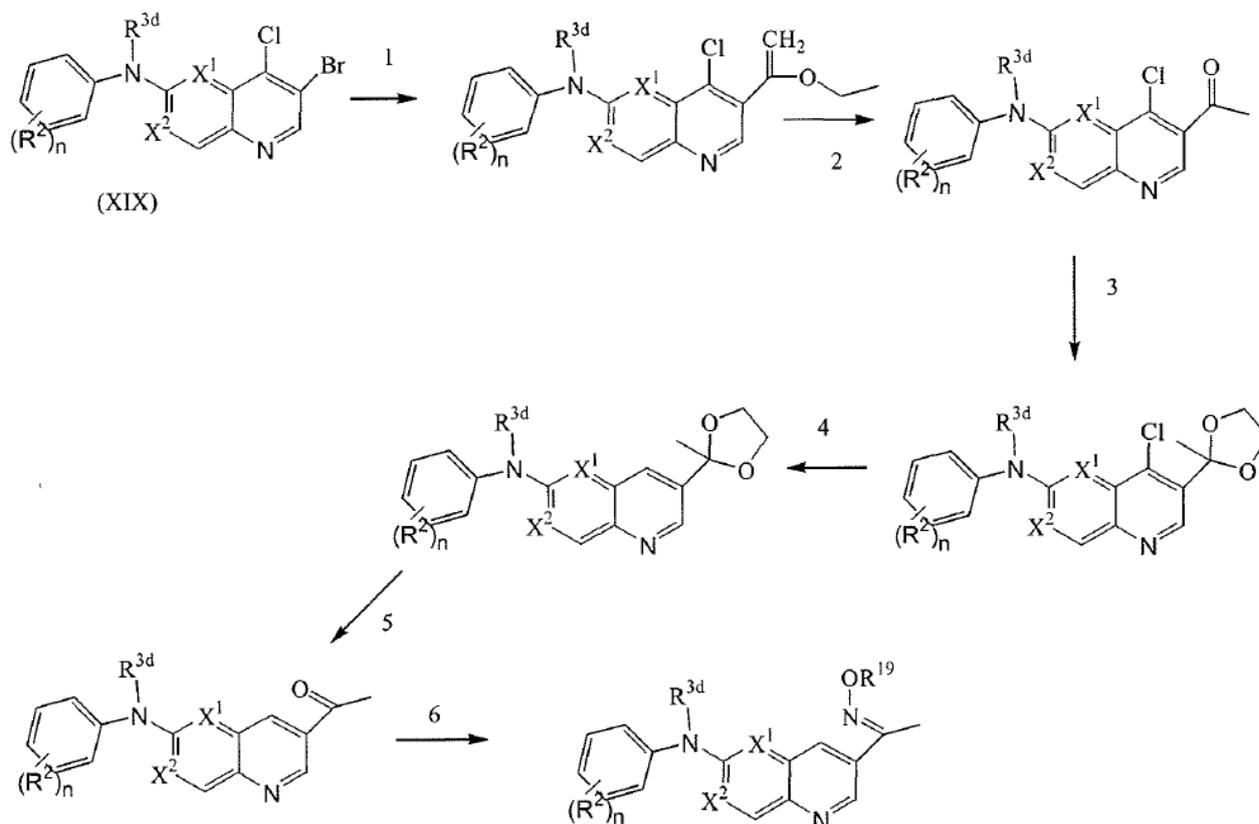
Los compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 3,3-dimetil-morfolina se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 11A.

Esquema 11A



En el Esquema 11A, un compuesto de fórmula (I-Ac-3) se hace reaccionar con 2-amino-2-metil-1-propanol en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, NaH y en presencia de un disolvente adecuado, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida que resulta en un intermedio de fórmula (XXXII) en el que la fracción NH<sub>2</sub> está protegido por un grupo protector P adecuado, como, por ejemplo, -C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, por reacción con, por ejemplo, dicarbonato de di-tert-butilo en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano, y una base adecuada, tal como, por ejemplo, NaHCO<sub>3</sub>, dando como resultado un intermedio de fórmula (XXXIII). En una etapa siguiente, dicho intermedio se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, y una base adecuada, tal como, por ejemplo, trietilamina que da como resultado un intermedio de fórmula (XXXIV). En particular, este tipo de reacción se usa para preparar intermedios de fórmula (XXXIV) en donde alquilo C<sub>1-6</sub> representa alquilo C<sub>3-6</sub>. Para algunas variantes de compuestos intermedios de fórmula (XXXIV), por ejemplo, en donde alquilo C<sub>1-6</sub> representa alquilo C<sub>1-2</sub> podría preferirse realizar la reacción en condiciones no básicas. Los intermedios de fórmula (XXXIV) se convierten en un intermedio de fórmula (XXXV) mediante reacción con un ácido adecuado, como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, en presencia de un disolvente adecuado, como, por ejemplo, diclorometano. El intermedio de fórmula (XXXV) se convierte en un compuesto de fórmula (I-Ac-4) por reacción con una base adecuada, como, por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina y trietilamina en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol.

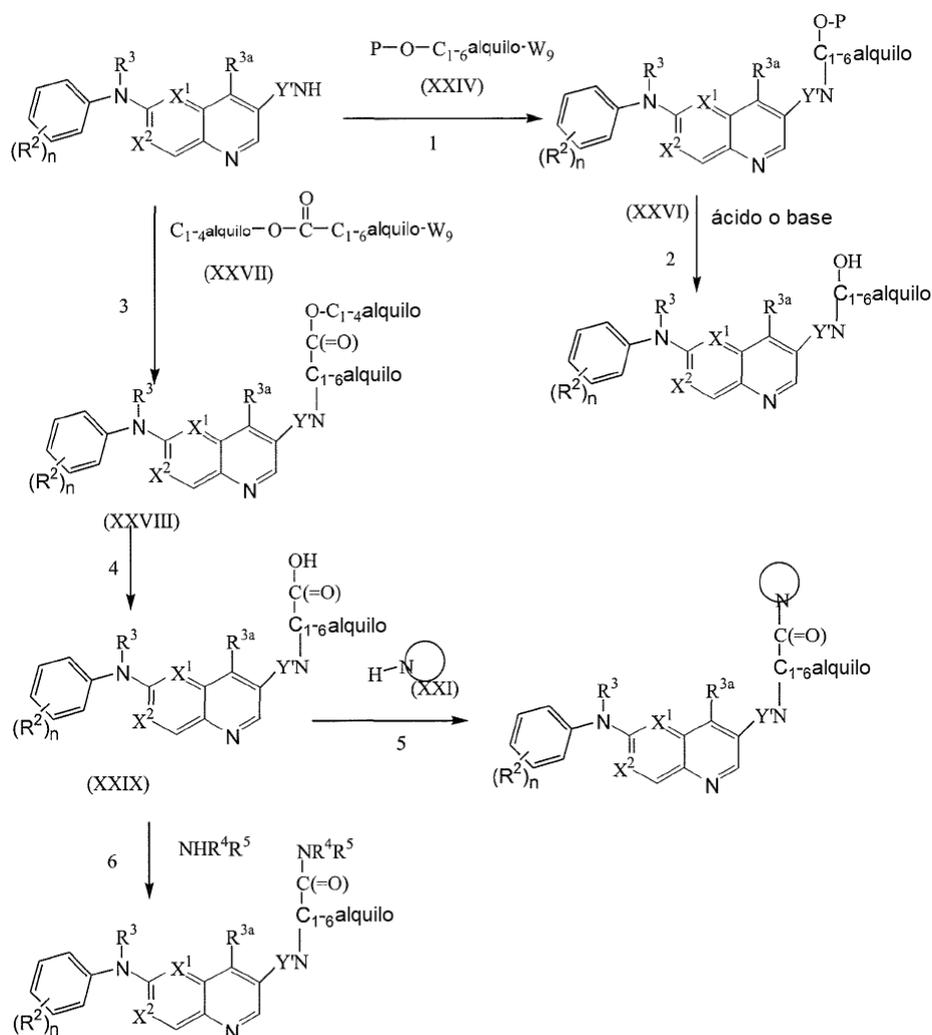
En general, los compuestos de fórmula (I) en donde Y representa -CCH<sub>3</sub>=N-OR<sup>19</sup>, dichos compuestos representados por la fórmula (I-Ad), pueden prepararse como en el Esquema 12.



En el Esquema 12, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

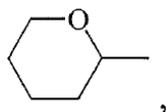
- 5 1: reacción con tributil(1-etoxivinil) estaño, en presencia de un catalizador adecuado, como, por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) y yoduro de cobre, un ligando adecuado, como, por ejemplo, trifenilfosfina, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida
- 10 2: en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetona. El intermedio contenido también se puede convertir en un compuesto de fórmula (I-Aa) 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 tosilmetilto, en la presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, carbonato de dipotasio, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol.
- 15 3: reacción con etilenglicol en presencia de un ácido para obtener un cetal tal como CPD.
- 4: en presencia de catalizador, tal como, por ejemplo, níquel Raney y H<sub>2</sub>, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol.
- 20 5: la protección del cetal se puede eliminar por reacción con un ácido como, por ejemplo, ácido acético en un disolvente, como diclorometano o tetrahidrofurano.
- 25 6: reacción con R<sup>19</sup>-O-NH<sub>2</sub> en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, piridina, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol.

Como ya se mostró anteriormente, los presentes compuestos o algunos de los intermedios descritos anteriormente pueden prepararse desprotegiendo los compuestos protegidos correspondientes. Otras reacciones de protección-desprotección se muestran en el siguiente Esquema de reacción 13.



En el Esquema 13, la fracción Y'N representa una fracción resto -E-D en el que la fracción de anillo D contiene un átomo de nitrógeno. Los compuestos de fórmula (I-A) en donde  $R^1$  representa hidroxialquilo  $C_{1-6}$  se pueden preparar desprotegiendo un intermedio de fórmula (XXVI) en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl o ácido trifluoroacético, o una desinsilación adecuada agente, tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutil amonio, y un disolvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, o tetrahidrofurano (etapa 2).

Los intermedios de fórmula (XXVI) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-A) en donde  $R^1$  es hidrógeno con un intermedio de fórmula (XXIV) en donde  $W_9$  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,  $-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$  o



en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, hidruro de sodio o  $K_2CO_3$  y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo (etapa 1).

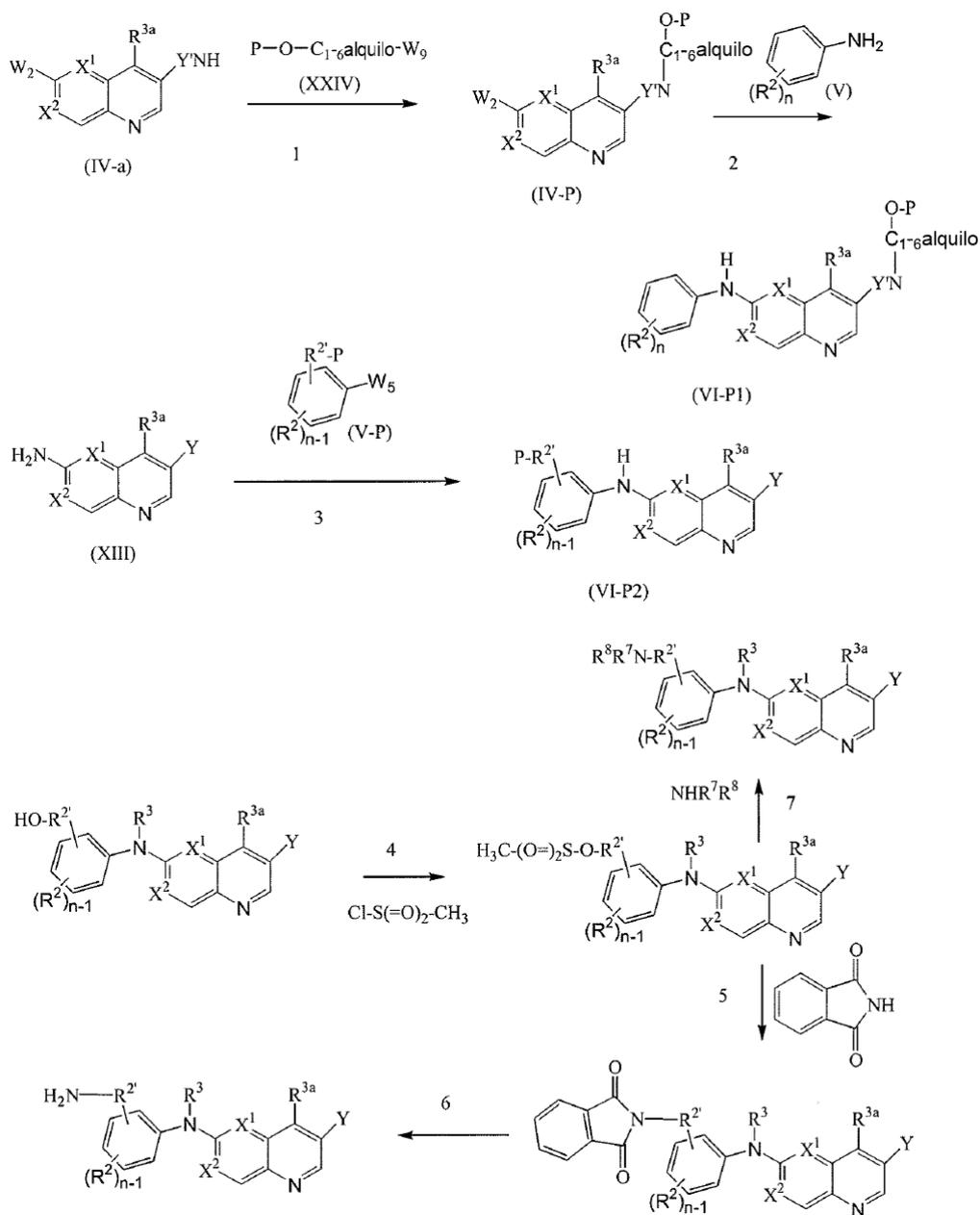
Compuestos de fórmula (I-A) en donde  $R^1$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-C(=O)-R^6$  en donde  $R^6$  es un anillo apropiado que contiene nitrógeno unido al resto  $C(=O)$  a través de el átomo de nitrógeno puede prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XXIX) con un intermedio de fórmula (XXI) en presencia de reactivos de acoplamiento peptídicos adecuados, tales como 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilo carbodiimida HCl (etapa 5). Los intermedios de fórmula (XXIX) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XXVIII) con LiOH en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o agua (etapa 4). Los intermedios de fórmula (XXVIII) se pueden preparar como se muestra en el paso 3 con un intermedio de fórmula

(XXVII) en donde  $W_9$  es como se definió anteriormente, en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, hidruro de sodio y un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

5 La etapa 6 representa la preparación de compuestos de fórmula (IA) a partir de un intermedio de fórmula (XXIX) por reacción con  $NHR^5$  en presencia de reactivos de acoplamiento peptídicos adecuados, tales como 1-hidroxibenzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida HCl y una base adecuada, como trietilamina, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, diclorometano.

10 Otras reacciones de protección-desprotección también se pueden usar como se describe en el siguiente Esquema de reacción 14.

Esquema 14



15 En el Esquema 14, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

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

20

2: en presencia de un catalizador adecuado, como, por ejemplo, acetato de paladio (II), una base adecuada, como, por ejemplo, tert-butóxido de sodio, un ligando adecuado, como, por ejemplo, 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano o etilenglicol dimetiléter. Alternativamente, este tipo de reacción también puede realizarse en presencia de un agente de desprotonación adecuado, tal como, por ejemplo, bis(trimetilsilil)amida de potasio, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. O, alternativamente, este tipo de reacción también se puede realizar en presencia de un disolvente adecuado, como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, n-propanol.

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

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

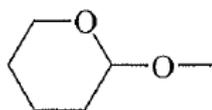
5: en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo,  $K_2CO_3$ , y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, 1-metil-2-pirrolidinona.

6: en presencia de hidracina monohidrato, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol.

7: en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo,  $K_2CO_3$ , y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

Debe considerarse que, según el conocimiento del experto en la técnica, reconocer cuál de las reacciones descritas anteriormente para los compuestos de (I-A) también son aplicables para los compuestos de fórmula (I-B).

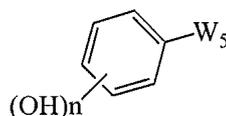
Se considera que los expertos en la técnica reconocen en qué estado y en qué parte de la molécula puede ser apropiado un grupo protector. Por ejemplo, grupo protector en el sustituyente  $R^1$  o en la fracción D, o grupo protector en el sustituyente  $R^3$  o en el sustituyente  $R^2$  o combinaciones de los mismos. También se considera que el experto en la materia puede reconocer el grupo protector más factible, como, por ejemplo,  $-C(=O)-O$ -alquilo  $C_{1-4}$  o



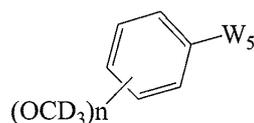
o  $-O-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$  o  $-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_3$  o  $-CH_2-O-CH_2.CH_2.Si(CH_3)_3$ . También se considera que el experto en la materia puede reconocer las condiciones de reacción de desprotección más factibles, tales como, por ejemplo, ácidos adecuados, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o sales adecuadas, tales como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio. Aquí también se hace referencia a los ejemplos descritos en la Parte experimental a continuación.

También se considera que el experto en la materia puede reconocer que cuando  $R^1$  representa  $C(=O)$ -morfolinilo, dicho  $R^1$  se puede preparar a partir de  $-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-SO_2-4$ -metilfenilo, en presencia de hidruro de sodio y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida. O que cuando  $R^1$  representa  $-NH-C(=O)$ -morfolinilo, dicho  $R^1$  puede prepararse a partir de  $-NH-C(=O)-O-C(CH_3)_3$  en presencia de morfolina, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1-metil-2-pirrolidinona. O que cuando  $R^1$  representa hidroxilo alquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo,  $-CH_2-CH_2-OH$ , dicho  $R^1$  se puede preparar a partir del intermedio de alcoxycarbonilo correspondiente, por ejemplo,  $-CH_2-C(=O)-O-CH_2-CH_3$ , en presencia de Dibal-H 1M en hexano, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

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



se puede convertir en un intermedio de fórmula (IV-b)



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

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

10 Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en el que  $R^1$  representa tetrahidropiraniolo se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^1$  representa hidrógeno, por reacción con un ácido adecuado, como, por ejemplo, HCl o ácido trifluoroacético, en presencia de un disolvente adecuado, como, por ejemplo, diclorometano, dioxano o un alcohol, por ejemplo, metanol, isopropanol y similares.

15 Los compuestos de fórmula (I) en el que  $R^1$  o  $R^3$  representan monohaloalquilo, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^1$  o  $R^3$  representan alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con una fracción de anillo como definido anteriormente en este documento por el intermedio de fórmula (XXI) y unido a la fracción alquilo  $C_{1-6}$  por el átomo de nitrógeno, por reacción con un intermedio de fórmula (XXI) opcionalmente en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, trietilamina o  $K_2CO_3$  o hidruro de sodio, y opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidinona. Para la fracción  $R^3$ , este tipo de reacción se usa en particular para preparar compuestos en los que alquilo  $C_{1-6}$  representa alquilo  $C_{3-6}$ . Para algunas variantes de los compuestos, por ejemplo, en el que alquilo  $C_{1-6}$  representa alquilo  $C_{1-2}$ , podría preferirse realizar la reacción en condiciones no básicas.

25 Los compuestos de fórmula (I) en el que  $R^1$  o  $R^3$  representan alquilo  $C_{1-6}$ -OH, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^1$  o  $R^3$  representan alquilo  $C_{1-6}$ -F por reacción con trifluoruro de dietilaminosulfuro en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano y en presencia de cantidades catalíticas de un alcohol, tal como, por ejemplo, etanol. Del mismo modo, un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^1$  o  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $R^6$  o  $R^9$  en el que dicho  $R^6$  o  $R^9$  está sustituido con OH, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^1$  o  $R^3$  representan alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $R^6$  o  $R^9$  en el que dicho  $R^6$  o  $R^9$  está sustituido con F, por reacción con el trifluoruro de dietilaminosulfuro en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano.

35 Los compuestos de fórmula (I) en el que  $R^1$  o  $R^3$  representan alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $R^6$  o  $R^9$  en el que dicho  $R^6$  o  $R^9$  está sustituido con  $-C(=O)-O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^1$  o  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $R^6$  o  $R^9$  en el que dicho  $R^6$  o  $R^9$  está sustituido con  $-CH_2-OH$ , por reacción con  $LiAlH_4$  en presencia de un disolvente adecuado, como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

40 Los compuestos de fórmula (I) en el que  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 1,3-dioxo-2H-isoindol-2-ilo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^3$  representa  $C_{1-6}$  alquilo sustituido con amino, por reacción con hidracina monohidrato en presencia de un disolvente adecuado, como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol. Los compuestos de fórmula (I) en el que  $R^1$  o  $R^3$  representan alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con amino, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^1$  o  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-NH-S(=O)_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , por reacción con  $Cl-S(=O)_2$ -alquilo  $C_{1-6}$  en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como como, por ejemplo, diclorometano.

45 Los compuestos de fórmula (I) en el que  $R^1$  o  $R^3$  representan alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con halo, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^1$  o  $R^3$  representan alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $NR^4R^5$  o  $NR^{10}R^{11}$ , por reacción con  $NHR^4R^5$  o  $NHR^{10}R^{11}$ , ya sea usando tal amino en gran exceso o en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo,  $K_2CO_3$ , y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, acetonitrilo, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-pirrolidinona. Para la fracción  $R^3$ , este tipo de reacción se usa en particular para preparar compuestos en los que alquilo  $C_{1-6}$  representa alquilo  $C_{3-6}$ . Para algunas variantes de los compuestos, por ejemplo, en el que alquilo  $C_{1-6}$  representa alquilo  $C_{1-2}$ , podría preferirse realizar la reacción en condiciones no básicas.

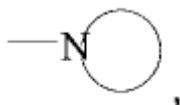
55 Los compuestos de fórmula (I) en el que  $R^1$  representa hidrógeno, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^1$  representa polihaloalquilo  $C_{1-6}$  o polihidroalquilo  $C_{1-6}$  o alquilo  $C_{1-6}$  o  $-S(=O)_2-NR^{14}-R^{15}$  o  $-S(=O)_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , por reacción con un polihaloalquilo  $C_{1-6}-W$  o polihidroalquilo  $C_{1-6}-W$  o alquilo  $C_{1-6}-W$  o  $W-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$  o  $W-S(=O)_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , donde W representa un grupo saliente adecuado, como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo, yodo y similares, en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, hidruro de sodio o  $K_2CO_3$  o trietilamina o 4-dimetilamino-piridina o diisopropilamina, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo o diclorometano.

60 Los compuestos de fórmula (I) en el que  $R^1$  representa hidrógeno también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^1$  representa alquilo  $C_{1-6}$ -OH, por reacción con  $W$ -alquilo  $C_{1-6}-O-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$  en

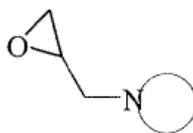
presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, hidruro de sodio, y un solvente adecuado, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida y, luego, una reacción con un agente de desililación adecuada como el fluoruro de tetrabutil amonio.

5 Los compuestos de fórmula (I) en el que R<sup>1</sup> representa hidrógeno, también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>1</sup> representa etilo sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-6</sub>, por reacción con C<sub>1-6</sub> alquil-vinilsulfona, en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, trietilamina, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol o por reacción con alquil-2-bromoetilsulfona C<sub>1-6</sub> en presencia de un agente de desprotonación adecuado, como, por ejemplo, NaH, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, dimetilormamida.

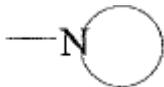
10 Los compuestos de fórmula (I) en el que R<sup>1</sup> representa hidrógeno también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>1</sup> representa -CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>



15 por reacción con



20 en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, en el que



25 representa un anillo que contiene nitrógeno adecuado dentro de la definición de R<sup>6</sup>.

30 Compuestos de fórmula (I) en el que R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup> en el que dicho R<sup>6</sup> está sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub> o -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> o en la que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup> en el que dicho R<sup>9</sup> está sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub> o -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> puede convertirse en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> no está sustituido, por reacción con un ácido adecuado, como, por ejemplo, HCl y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, dioxano, acetonitrilo o un alcohol, por ejemplo, alcohol isopropílico. Compuestos de fórmula (I) en el que R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup> en el que dicho R<sup>6</sup> es una fracción de anillo que comprende un átomo de nitrógeno que está sustituido con -CH<sub>2</sub>-OH o en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup> en el que dicho R<sup>9</sup> es una fracción de anillo que comprende un átomo de nitrógeno que está sustituido con -CH<sub>2</sub>-OH, puede convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que el R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> no está sustituido, por reacción con hidróxido de sodio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahydrofurano.

40 Compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup> o R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, en el que dicho R<sup>6</sup> o dicho R<sup>9</sup> es no sustituido, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que dicho R<sup>6</sup> o dicho R<sup>9</sup> está sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, por reacción con W-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que W es como se define arriba, en presencia de una base adecuada. Tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida. Los compuestos de fórmula (I) en el que R<sup>1</sup> o R<sup>3</sup> representan hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, pueden convertirse en el correspondiente compuesto carbonilo, por reacción con dess-Martin-periodinane, en presencia de un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano.

45 Compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup> o R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, en el que dicho R<sup>6</sup> o dicho R<sup>9</sup> es sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>-halo, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que dicho R<sup>6</sup> o dicho R<sup>9</sup> está sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>-CN, por reacción con cianuro de sodio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, agua o un alcohol, por ejemplo, etanol.

50 Compuestos de fórmula (I) en el que R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup> en el que dicho R<sup>6</sup> no está sustituido o en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup> en el que dicho R<sup>9</sup> no está sustituido, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> está sustituido con -CH<sub>3</sub> o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, por reacción con formaldehído o acetona y NaBH<sub>3</sub>CN, en presencia de un disolvente adecuado, como, por ejemplo, tetrahydrofurano o un alcohol, por ejemplo, metanol.

55 Los compuestos de fórmula (I) en el que R<sup>1</sup> contiene un sustituyente R<sup>6</sup> sustituido con OH o en el que R<sup>3</sup> contiene un sustituyente R<sup>9</sup> sustituido con OH, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que el sustituyente R<sup>6</sup> o

R<sup>9</sup> está sustituido con alquiloxi C<sub>1-6</sub>, por reacción con W-alquilo C<sub>1-6</sub>, en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida. Los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> contiene un sustituyente R<sub>6</sub> sustituido con alquiloxi C<sub>1-6</sub> o en la que R<sup>3</sup> contiene un sustituyente R<sup>9</sup> sustituido con alquiloxi C<sub>1-6</sub>, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que el sustituyente R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> está sustituido con -OH por reacción con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico. Los compuestos de fórmula (I) en el que R<sup>1</sup> contiene un sustituyente R<sup>6</sup> sustituido con halo o en el que R<sup>3</sup> contiene un sustituyente R<sup>9</sup> sustituido con halo se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que el sustituyente R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> está sustituido con -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> por reacción con NHR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1-metil-pirrolidinona. Los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con COOH, por reacción con LiOH en presencia de un disolvente adecuado, como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Dichos compuestos de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con COOH, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NH<sub>2</sub> o -C(=O)-NHCH<sub>3</sub> o -C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, por reacción con NH(Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o MeNH<sub>3</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> o NHR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> en presencia de reactivos de acoplamiento peptídicos adecuados, como, por ejemplo, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, como, por ejemplo, trietilamina y un disolvente adecuado como por ejemplo, diclorometano o N,N-dimetilformamida. Los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa C<sub>1-6</sub> alquilo sustituido con 4,5-dihidro-imidazol-2-ilo, por reacción en N<sub>2</sub> con etilendiamina y trimetilaluminio en presencia de un disolvente adecuado, como, por ejemplo, tolueno y heptano. Este compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 4,5-dihidroimidazol-2-ilo, puede convertirse en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> por reacción con hidróxido de sodio. Los compuestos de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con COOH, también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-N(CH<sub>3</sub>)(OCH<sub>3</sub>) por reacción con dimetilhidroxilamina, en presencia de carbonildiimidazol y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, diclorometano.

Compuestos de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con



se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 2 OH, por reacción con un ácido adecuado, como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, dioxano o agua. Estos compuestos de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representan alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con



también se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con OH y NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, por reacción con NH<sub>2</sub>R<sup>10</sup>R<sup>11</sup> opcionalmente en forma de sal, tal como, por ejemplo, NHR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>+Cl<sup>-</sup>, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio o Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o trietilamina, un aditivo adecuado tal como, por ejemplo, KI, y en presencia de un disolvente adecuado, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o un alcohol, por ejemplo, 1-butanol o etanol.

Los compuestos de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH, por reacción con yodometano y Mg en polvo, en presencia de un disolvente adecuado, como, por ejemplo, dietiléter o tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-5</sub> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -OH, por reacción con LiAlH<sub>4</sub> en un disolvente adecuado, como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

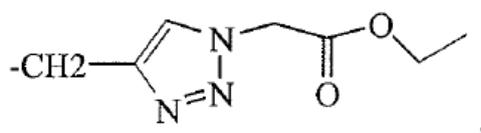
Los compuestos de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-5</sub> sustituido con -OH, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-5</sub> sustituido con -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> por reacción con Cl-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, NaH, y un disolvente adecuado, como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde R<sup>3</sup> representa -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I) en donde R<sup>3</sup> representa -CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH, mediante reacción con permanganato de potasio y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetona o agua. Los compuestos de la fórmula (I) en donde R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I) en donde R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(alquil C<sub>1-4</sub>)-N-OH, mediante reacción con hidroxilamina, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo piridina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol.

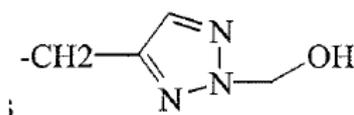
Los compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $NH_2$ , se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-NH-C(=O)-R^6$  o con  $-NH-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-6}$  o con  $-NH-C(=O)$ -polihidroxi-alquilo  $C_{1-6}$  o con  $-NH-C(=O)$ -polihaloalquilo  $C_{1-6}$  o con  $-NH-C(=O)$ -polihidroxipolihaloalquilo  $C_{1-6}$ , mediante reacción con el análogo de  $COOH$  correspondiente, por ejemplo,  $R^6-COOH$  o  $CF_3-C(CH_3)(OH)-COOH$  y similares, en presencia de reactivos de acoplamiento peptídicos adecuados tales como 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida opcionalmente en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina. Dichos compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $NH_2$ , también se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $NH-C(=O)-CF_3$ , mediante reacción con anhídrido trifluoroacético, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Dichos compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $NH_2$ , también se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-NH$ -polihaloalquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo,  $-NH-CH_2-CH_2-F$ , mediante reacción con el polihaloalquil  $C_{1-6}-W$ , con  $W$  como se definió anteriormente, por ejemplo, yodo-2-fluoroetano, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo  $K_2CO_3$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo  $N,N$ -dimetilformamida o dioxano. Dichos compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $NH_2$  también se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-NH-R^6$  o  $-N(R^6)_2$  en donde  $R^6$  representa, por ejemplo, oxetano, mediante reacción con el  $R^6$  apropiado en presencia de un agente de reducción adecuado, tal como por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio, un ácido adecuado, tal como por ejemplo, ácido acético y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo 1,2-dicloroetano.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con ciano, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con tetrazolilo mediante reacción con azida de sodio y  $NH_4^+Cl^-$  en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo  $N,N$ -dimetilformamida.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representa  $-CH_2-C\equiv CH$ , se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representa



mediante reacción con azidoacetato de etilo en presencia de  $CuI$  y una base adecuada, tal como por ejemplo diisopropilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Los compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representa  $-CH_2-C\equiv CH$  se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representa



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

Los compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representan alquinilo  $C_{2-6}$ , se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representan alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido con  $R^9$ , mediante reacción con  $W-R^9$  en la que  $W$  es como se definió anteriormente, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)paladio, un co-catalizador adecuado tal como  $CuI$ , una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo dimetilsulfóxido.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^3$  comprende  $R^9$  sustituido con halo, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I) en donde  $R^3$  comprende  $R^9$  sustituido con  $-NR^{14}R^{15}$  mediante reacción con  $NHR^{14}R^{15}$  en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo 1-metil-2-pirrolidinona.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^3$  comprende alquinilo  $C_{2-6}$ , se pueden hidrogenar en un compuesto de la fórmula (I) en donde  $R^3$  comprenden alquilo  $C_{2-6}$  en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbono, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetato de etilo.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^3$  comprende alquino  $C_{2-6}$ , se pueden hidrogenar en un compuesto de la fórmula (I) en donde  $R^3$  comprenden alqueno  $C_{2-6}$  en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo catalizador Lindlar y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetato de etilo.

5 Los compuestos de la fórmula (I) en la que  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $P(=O)(\text{alquil } C_{1-6})_2$  se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $P(=O)(OH)_2$  mediante reacción con bromotrimetilsilano en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano. Los compuestos de la fórmula (I) en donde el sustituyente  $R^9$  está sustituido con  $=O$ , se pueden convertir en el sustituyente  $R^9$  reducido correspondiente mediante reacción con un agente de reducción adecuado, tal como por ejemplo  $LiAlH_4$  en un disolvente adecuado, tal como como por ejemplo tetrahidrofurano.

10 Los compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-C(=O)-R^9$  se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con hidroxilo y  $R^9$  mediante reacción con un agente de reducción adecuado, tal como por ejemplo borohidruro de sodio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol.

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

20 Los compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $NR^{10}(\text{bencilo})$  se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $NHR^{10}$ , mediante reacción con cloroformiato de 1-cloroetilo en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

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

30 Los compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^2$  representa halo, por ejemplo, bromo se puede convertir en un compuesto de la fórmula (I) en donde  $R^2$  representa ciano, mediante reacción con cianuro de zinc, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo  $Pd_2(dba)_3$  y un ligando adecuado, tal como como por ejemplo 1,1-bis(difenilfosfino) ferroceno, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Dicho sustituyente  $R^2$  que es ciano se puede convertir en  $-CH_2-NH_2$  mediante hidrogenación en presencia de  $NH_3$  y níquel.

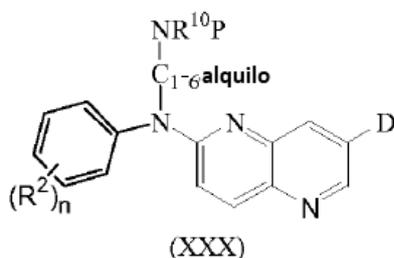
35 Los compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^2$  representa  $-OCH_3$  se pueden convertir en compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^2$  representa  $-OH$  mediante reacción con tribromuro de boro en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano. Los compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^2$  representa  $-OH$  se pueden convertir en compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^2$  representa  $-OCH_3$  mediante reacción con yoduro de metilo en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de potasio y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^2$  representa hidrógeno, se puede convertir en un compuesto de la fórmula (I) en donde  $R^2$  representa  $-CHOH-CF_3$  mediante reacción con trifluoroacetaldehído metil hemicetal.

40 Para las reacciones de conversión, también se hace referencia a los ejemplos descritos a continuación en la Parte Experimental.

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

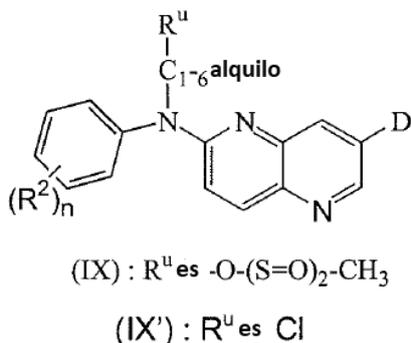
60 (i) desproteger un compuesto de la fórmula (XXX) en la que  $P$  representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo un grupo butiloxicarbonilo ( $-CO_2C(CH_3)_3$ ) en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético;



o

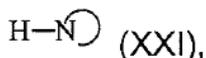
(ii) la reacción de un compuesto de la fórmula (IX) o (IX'):

5



o una forma protegida de la misma, con una amina apropiadamente sustituida o un derivado reactivo de la misma, tal como por ejemplo NHR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> (X), NHR<sup>10</sup>P (X-a) o

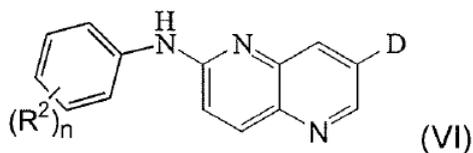
10



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

15

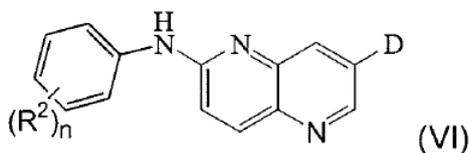
(iii) la reacción de un compuesto de la fórmula (VI):



o una forma protegida del mismo, con un compuesto de la fórmula W<sub>6</sub>-alquil C<sub>1-6</sub>-NR<sup>10</sup> en la que P representa un grupo protector adecuado y W<sub>6</sub> representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo, bromo y similares, o -O-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio o hidróxido de potasio, y opcionalmente en presencia de un agente de transferencia de fase adecuado, tal como por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio y un disolvente adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 2-metiltetrahidrofurano, agua, seguido por el retiro de P y, opcionalmente el retiro de cualquier grupo protector adicional presente; o

25

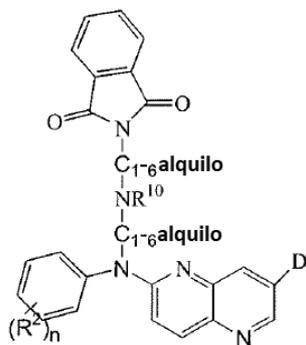
(iv) la reacción de un compuesto de la fórmula (VI):



30

o uno protegido del mismo, con un compuesto de la fórmula  $W_6$ -alquil  $C_{1-6}$ -NHR<sup>10</sup> en donde  $W_6$  representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo, bromo y similares, o  $-O-S(=O)_2-CH_3$ , en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio o hidróxido de potasio, y, opcionalmente, un agente de transferencia de fase adecuado, tal como por ejemplo bromuro de tetrabutilamonio y un disolvente adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 2-miltetrahidrofurano, agua;

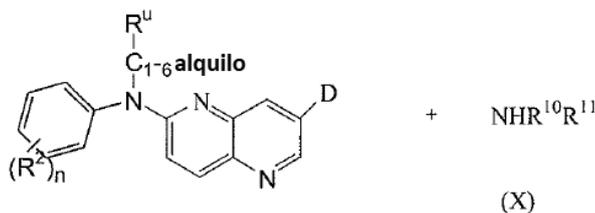
(v) la reacción de un compuesto de la fórmula (XXXVI)



(XXXVI)

con hidracina en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol;

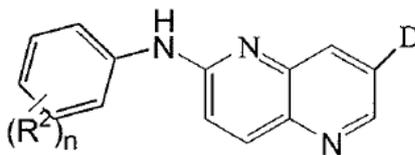
(vi) la reacción de un compuesto de la fórmula (IX-1) en la que R<sup>u</sup> representa  $-O-S(=O)_2-CH_3$ ,



(IX-1)

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

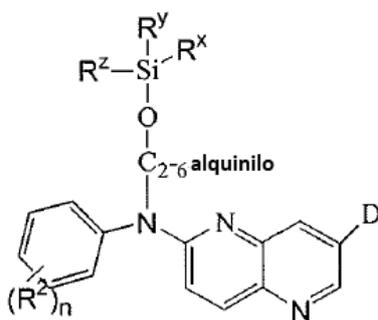
(vii) la reacción de un compuesto de la fórmula (VI)



(VI)

con un intermedio de la fórmula  $W_{11}$ -R<sup>3b</sup> en la que R<sup>3b</sup> 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 presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida;

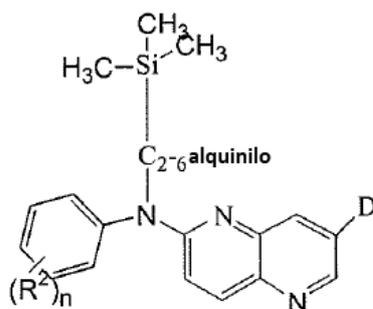
(viii) la reacción de un compuesto de la fórmula (VIII') en donde R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> representan alquilo  $C_{1-4}$ , y R<sup>z</sup> representa alquilo  $C_{1-4}$  o fenilo,



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

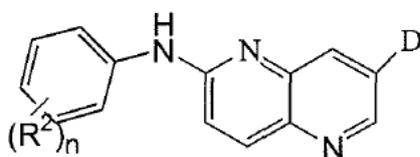
5

(ix) desproteger un compuesto de la fórmula (XXXXII)



10 en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo  $K_2CO_3$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol y similares;

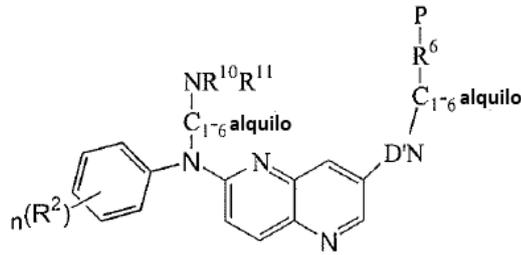
(x) La reacción de un compuesto de la fórmula (VI).



15

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

20 (xi) desproteger un compuesto de la fórmula (XXXXI) en el que la fracción D'N representa una fracción D en el que la fracción D contiene un átomo de nitrógeno

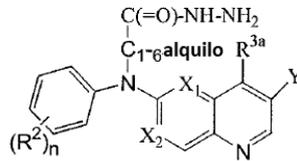


(XXXI)

en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo  $K_2CO_3$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol y similares;

5

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

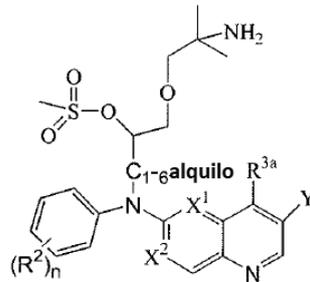


(XXXI)

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

15

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

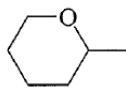


(XXXV)

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

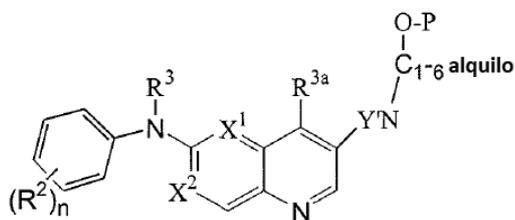
20

(xiv) desproteger un compuesto de la fórmula (XXVI) en donde P representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo  $-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$  o



25

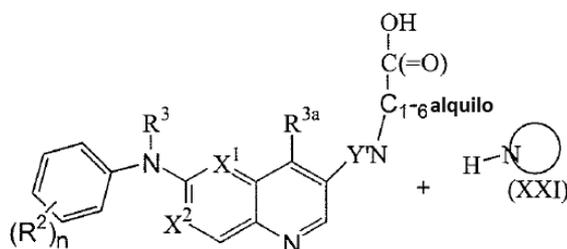
en donde Y'N representa una fracción -E-D en donde la fracción de anillo D contiene un átomo de nitrógeno



(XXVI)

5 en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, o un agente de desililación adecuado, tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio, y un disolvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, o tetrahidrofurano;

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

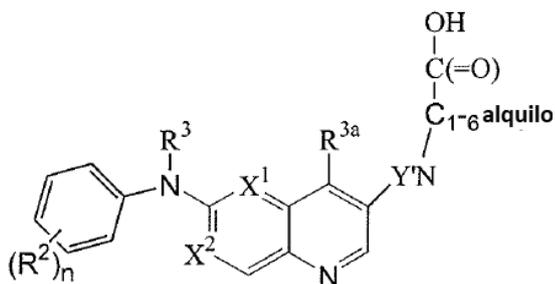


(XXIX)

10

en presencia de reactivos de acoplamiento peptídicos adecuados, tales como 1-hidroxi-benzotriazol y HCl 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida;

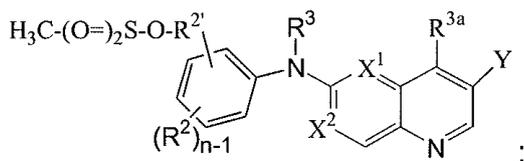
15 (xvi) la reacción de un compuesto de la fórmula (XXIX) en donde Y'N representa una fracción-E-D en donde la fracción de anillo D contiene un átomo de nitrógeno



(XXIX)

20 con  $\text{NHR}^4\text{R}^5$  en presencia de reactivos de acoplamiento peptídicos adecuados, tales como 1-hidroxi-benzotriazol y HCl 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida y una base adecuada, como trietilamina, y una adecuada disolvente, tal como por ejemplo diclorometano;

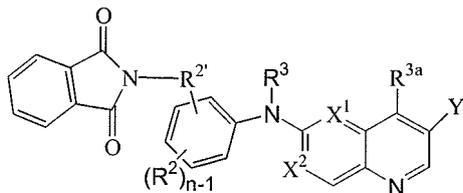
25 (xvii) hacer reaccionar el siguiente compuesto



con  $\text{NHR}^7\text{R}^8$  en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

5

(xviii) desproteger el siguiente compuesto

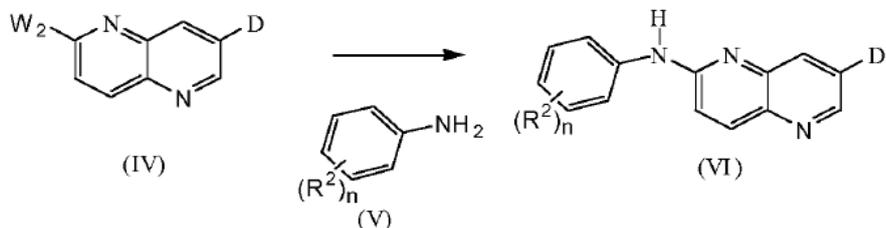


10 en presencia de monohidrato de hidracina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol;

en donde las variables son como se definen aquí; y opcionalmente después de esto convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I).

15

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



20 se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (IV) con un intermedio de la fórmula (V) en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como tert-butóxido de sodio o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], y un disolvente o mezcla de disolventes adecuado, tal como por ejemplo dioxano o dimetiléter etilenglicol y agua.

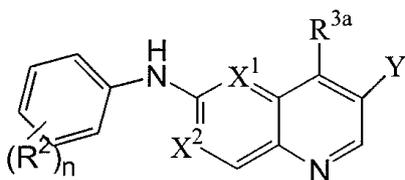
25 Alternativamente, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (IV) con un intermedio de la fórmula (V) en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, isopropanol, y opcionalmente en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido clorhídrico. Alternativamente, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (IV) con un intermedio de la fórmula (V) en presencia de un agente de desprotonación adecuado tal como por ejemplo bis(trimetilsilil) amida de potasio, en presencia de un agente adecuado tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

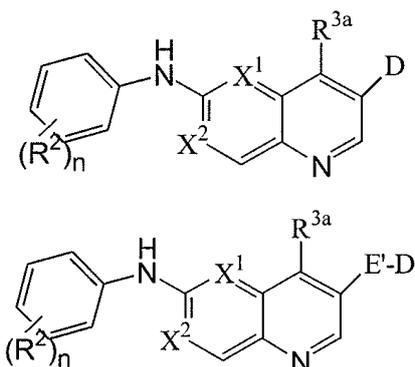
30

En una realización adicional, la invención proporciona un nuevo intermedio. En una realización, la especificación proporciona un intermedio novedoso como se describe aquí. En otra realización, la invención proporciona un nuevo intermedio de la fórmula (VI) o fórmula (IX).

35

En una realización, la especificación también se relaciona con un compuesto que tiene la siguiente fórmula:





5 en la que E' representa  $-(CR^{22}R^{23})_n-$ , alquenodiilo  $C_{2-4}$  opcionalmente sustituido con  $R^{22}$ , alquenodiilo  $C_{2-4}$  opcionalmente sustituido con  $R^{22}$ ,

10  $-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$ ,  $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-$ ,  $-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$ ,  $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-$ ,  $-O-(CR^{22}R^{23})_s-$ ,  $-(CR^{22}R^{23})_s-O-$ ,  $-S(O)_m-$ ,  $(CR^{22}R^{23})_s-$ ,  $-(CR^{22}R^{23})_s-S(O)_m-$ ,  $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$  o  $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$ ; en donde Y, D,  $R^2$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y n son como se definen para un compuesto de la fórmula (I-A) anterior.

Salas, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos

15 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 demás subgrupos, preferencias, realizaciones y ejemplos de la misma como se definen en el presente documento.

20 A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye formas iónicas, sales, solvatos, isómeros, tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos y formas protegidas de los mismos, por ejemplo, como se discute a continuación; Preferiblemente, las formas iónicas, o sales o tautómeros o isómeros o N-óxidos o solvatos de los mismos; y más preferiblemente, las formas iónicas, o sales o tautómeros o solvatos o formas protegidas de los mismos, incluso 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 de ácido 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 los 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.

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

35 Las formas de sal de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables, y ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge et al. (1977) "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también pueden prepararse como formas intermedias que luego pueden convertirse 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.

45 Las sales de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto padre que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales, tales como los métodos descritos en sales farmacéuticas: propiedades, selección y uso, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, tapa dura, 388 páginas, agosto de 2002. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; En general, se utilizan medios no acuosos, 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.

55 Las sales de adición de ácido se pueden formar con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste de ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adipico, algínico, ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-aspártico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) alcanfórico, alcanfor-sulfónico, (+)-(1S)-

alcanfor-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),  $\alpha$ -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, 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-piroglutamico, pirúvico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, aspártico, (+)-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 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 de ácido incluye sales formadas a partir de ácido acético, ascórbico, 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, -COOH puede ser -COO-), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , cationes de metales alcalinotérreos tales como  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ , y otros cationes tales como  $\text{Al}^{3+}$ . Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ión amonio (es decir,  $\text{NH}_4^+$ ) e iones de amonio sustituido (por ejemplo,  $\text{NH}_3\text{R}^+$ ,  $\text{NH}_2\text{R}_2^+$ ,  $\text{NHR}_3^+$ ,  $\text{NR}_4^+$ ).

Los ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, benzilamina, 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, estos pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo, por reacción con un agente alquilante de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos. 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 en este documento a un compuesto de la fórmula (I) que contiene una función amina también incluye el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones aminas, uno o más de un átomo de nitrógeno puede oxidarse para formar un N-óxido. Ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos se pueden formar mediante el tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante como el peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxycarboxílico), véase por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4ª edición, Wiley Intersciencia, páginas. Más particularmente, los N-óxidos se pueden hacer por el procedimiento de L. W. Deady (*Syn.Com.* (1977), 7, 509-514) en el que el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido m-cloroperóxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte tal como diclorometano.

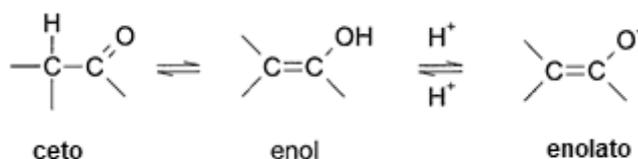
Los compuestos de la invención pueden formar solvatos, por ejemplo, con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluido el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato se podrá aislar, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende abarcar tanto solvatos en fase de solución como solvatos aislables. Los ejemplos no limitantes 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 manejo de la sustancia y, a menudo, se forman como parte de las etapas de aislamiento o la purificación de una síntesis química. Una persona experta en la técnica puede determinar por medio de técnicas estándar y de uso prolongado si se ha formado un hidrato u otro solvato por las condiciones de aislamiento o las condiciones de purificación usadas para preparar un compuesto dado. Los ejemplos de tales técnicas incluyen análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría de barrido diferencial (DSC), cristalografía de rayos X (por ejemplo, cristalografía de rayos X de cristal único o difracción de rayos X en polvo) y RMN de estado sólido (SS-RMN, también conocida como RMN con giro de ángulo mágico o RMN-MAS). Dichas técnicas son tan parte del kit de herramientas analíticas estándar del químico experto como RMN, IR, HPLC y MS. Alternativamente, el experto en la materia puede formar deliberadamente un solvato utilizando condiciones de cristalización que incluyen una cantidad del disolvente requerido para el solvato particular. A partir de entonces, los métodos estándar descritos anteriormente, pueden usarse para establecer si se han formado solvatos. La fórmula (I) también abarca cualquier

complejo (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas o complejos con metales) de los compuestos.

5 Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas polimorfas (cristalinas) o amorfas y, como tales, pretenden incluirse en el alcance de la invención.

10 Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en varios isómeros geométricos diferentes, y las formas tautoméricas y las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas geométricas isoméricas o tautoméricas y solo una está descrita o mostrada específicamente, todas las demás están sin embargo incluidas en la fórmula (I). Otros ejemplos de formas tautoméricas incluyen, por ejemplo, las formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/enediaminas, nitroso/oxima, tiocetona/enetiolo, y nitro/aci-nitro.



15 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 los compuestos de fórmula (I) incluyen todas las formas isoméricas ópticas de los mismos (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 requiera otra cosa. Los isómeros ópticos pueden caracterizarse e identificarse por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y -, o isómeros d y /) o pueden caracterizarse en términos de su estereoquímica absoluta utilizando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, véase *Advanced Organic Chemistry* por 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 los expertos en la materia. Como alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos se pueden separar formando sales diastereoisoméricas con ácidos quirales como el ácido (+) - tartárico, ácido (-) - piroglutámico, ácido (-) - di-toluoil-L-tartárico, ácido (+) -mandélico, ácido (-)-málico, y (-)-alcanforsulfónico, separando los diastereoisómeros por cristalización preferencial, y luego disociando las sales para dar el enantiómero individual de la base libre.

20 Cuando los compuestos de la fórmula (I) existen como dos o más formas isoméricas ópticas, un enantiómero en un par de enantiómeros puede exhibir ventajas sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Por lo tanto, en ciertas circunstancias, puede ser deseable usar como agente terapéutico solo 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 donde al menos el 55% (por ejemplo, al menos el 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o el 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 toda) de la cantidad total del compuesto de la invención.

25 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 a hidrógeno incluye dentro de su alcance  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D) y  $^3\text{H}$  (T). De manera similar, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance, respectivamente,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$  y  $^{16}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ . Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. En una realización de la invención, los compuestos no contienen isótopos radiactivos. Tales compuestos son preferidos para uso terapéutico. En otra realización, sin embargo, el compuesto puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen tales radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

30 Los ésteres tales como los ésteres de ácido carboxílico y los ésteres de aciloxi de los compuestos de fórmula (I) que tienen un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo también se incluyen en la fórmula (I). En una realización de la invención, la fórmula (I) incluye dentro de su alcance ésteres de compuestos de la fórmula (I) que llevan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. En otra 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  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ , en donde R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , un grupo heterociclilo o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$ . Los ejemplos

particulares de grupos éster incluyen, pero no se limitan a,  $-C(=O)OCH_3$ ,  $-C(=O)OCH_2CH_3$ ,  $-C(=O)OC(CH_3)_3$ , y  $-C(=O)OPh$ . Los ejemplos de grupos aciloxi (éster inverso) están representados por  $-OC(=O)R$ , en donde R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$  o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Los ejemplos particulares de grupos aciloxi incluyen, pero no se limitan a,  $-OC(=O)CH_3$  (acetoxi),  $-OC(=O)CH_2CH_3$ ,  $-OC(=O)C(CH_3)_3$ ,  $-OC(=O)Ph$ , y  $-OC(=O)CH_2Ph$ .

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Por "profármacos" se entiende, por ejemplo, cualquier compuesto que se convierte in vivo en un compuesto biológicamente activo de fórmula (I). Durante el metabolismo, el grupo éster ( $-C(=O)OR$ ) se escinde para producir el fármaco activo. Tales ésteres pueden formarse por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos de ácido carboxílico ( $-C(=O)OH$ ) en el compuesto padre, con, cuando sea apropiado, protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto padre, seguido de desprotección si es necesario.

Ejemplos de tales ésteres metabólicamente lábiles incluyen los de la fórmula  $-C(=O)OR$  en donde R es: alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-nPr$ ,  $-iPr$ ,  $-nBu$ ,  $-sBu$ ,  $-iBu$ ,  $-tBu$ ); Aminoalquilo  $C_{1-6}$  [por ejemplo, aminoetilo; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo]; y aciloxi-alquilo  $C_{1-7}$  [por ejemplo, aciloximetilo; aciloxietilo; pivaloiloximetilo; acetoximetilo; 1-acetoxietilo; 1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo; 1-(benzoiloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo; 1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexilcarboniloximetilo; 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ciclohexiloxi-carboniloximetilo; 1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo; (4-tetrahidropiraniloxi)carboniloximetilo; 1-(4-tetrahidropiraniloxi) carboniloxietilo; (4-tetrahidropiranil)carboniloximetilo; y 1-(4-tetrahidropiranil)carboniloxietilo]. Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, luego de una reacción química, produce el compuesto activo (por ejemplo, como en la terapia profármaco de enzima dirigida a antígeno (ADEPT), la terapia profármaco de enzima dirigida a genes (GDEPT) y la terapia profármaco de enzima dirigida por ligando (LIDEPT) etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado glucósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

#### Proteínas tirosina quinasas (PTK)

Los compuestos de la invención descritos en este documento 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 afecciones mediadas por esas tirosina quinasas, en particular FGFR.

#### FGFR

La familia de factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) de los receptores de proteína tirosina quinasa (PTK) regula una amplia gama de funciones fisiológicas que incluyen mitogénesis, curación de heridas, diferenciación celular y angiogénesis y desarrollo. Tanto el crecimiento celular normal como el maligno, así como la proliferación, se ven afectados por los cambios en la concentración local de FGF, moléculas de señalización extracelular que actúan como factores autocrinos y paracrinos. La señalización autocrina de FGF puede ser particularmente importante en la progresión de los cánceres dependientes de hormonas esteroides a un estado independiente de hormonas. Los FGF y sus receptores se expresan a niveles elevados en varios tejidos y líneas celulares y se cree que la sobreexpresión contribuye al fenotipo maligno. Además, una serie de oncogenes son homólogos de genes que codifican receptores del factor de crecimiento, y existe un potencial de activación aberrante de la señalización dependiente de FGF en el 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)).

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 distintos de la familia de FGF. La respuesta celular a los FGF se transmite a través de cuatro tipos de receptores del factor de crecimiento de fibroblastos de la proteína transmembrana de alta afinidad tirosina-quinasa (FGFR) numerados del 1 al 4 (FGFR1 a FGFR4).

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

Un estudio reciente ha demostrado una relación entre la expresión de FGFR1 y la tumorigenicidad en los carcinomas lobulares clásicos (CLC). Las CLC representan el 10-15% de todos los cánceres de mama y, en general, carecen de la expresión de p53 y Her2, mientras que retienen 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 un aumento de la expresión de FGFR1. Los estudios preliminares con ARNsi dirigidos contra FGFR1, o una pequeña molécula inhibidora del receptor, mostraron que las líneas celulares que albergan esta amplificación son particularmente sensibles a la inhibición de esta ruta de señalización. El rhabdomyosarcoma (RMS) es el sarcoma pediátrico de tejidos blandos más común, probablemente debido a una proliferación y diferenciación anormales

durante la miogénesis esquelética. FGFR1 se sobreexpresa en tumores de rhabdomioma primarios y se asocia con hipometilación de una isla CpG en 5' 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 de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer uterino.

El receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos tiene una alta afinidad por los factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y/o básicos, así como los ligandos del factor de crecimiento de queratinocitos. El receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos también propaga los potentes efectos osteogénicos de los FGF durante el crecimiento y la diferenciación de los osteoblastos. Se demostró que las mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos, que conducen a complejas alteraciones funcionales, inducen una osificación anormal de las suturas craneales (craneosinostosis), lo que implica un papel importante de la señalización de FGFR en la formación ósea intramembranosa. Por ejemplo, en el síndrome de Aped (AP), caracterizado por una osificación prematura de la sutura craneal, la mayoría de los casos se asocian con mutaciones puntuales que generan ganancia de función en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos. Además, la detección de mutaciones en pacientes con craneosinostosis sindrómica indica que varias mutaciones recurrentes de FGFR2 explican las formas graves del síndrome de Pfeiffer. Las mutaciones particulares de FGFR2 incluyen W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641R en FGFR2.

Varias anomalías graves en el desarrollo del esqueleto humano, incluidos los síndromes de Aped, Crouzon, Jackson-Weiss, Beare-Stevenson cutis gyrata y Pfeiffer, están asociadas con la aparición de mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos. 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 demostró que las mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos rompen una de las reglas cardinales que gobiernan la especificidad del ligando. A saber, dos formas de empalme mutantes del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, FGFR2c y FGFR2b, han adquirido la capacidad de unirse y ser activadas por ligandos de FGF atípicos. Esta pérdida de especificidad del ligando conduce a una señalización aberrante y sugiere que los fenotipos graves de estos síndromes de enfermedad son el resultado de la activación dependiente de ligando ectópico del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos.

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

La sobreexpresión de FGFR4 se ha relacionado con un mal pronóstico en los carcinomas de próstata y tiroides. Además, un polimorfismo de la línea germinal (Gly388Arg) se asocia con una mayor incidencia de cáncer de pulmón, mama, colon, hígado (CHC) y próstata. Además, también se ha encontrado que una forma truncada de FGFR4 (incluido el dominio de la quinasa) está presente en el 40% de los tumores hipofisarios pero no en el tejido normal. Se ha observado sobreexpresión de FGFR4 en tumores de hígado, colon y pulmón. FGFR4 se ha implicado en el cáncer colorrectal y hepático, donde la expresión de su ligando FGF19 es frecuentemente elevada. FGFR4 también está vinculado a los astrocitomas, rhabdomioma.

Las condiciones fibróticas son un problema médico importante que resulta de una 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 curación de heridas. Los mecanismos de la fibrosis patológica no se entienden completamente, pero se cree que son el resultado de las acciones de varias citoquinas (incluido 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) involucrado en la proliferación de fibroblastos y la deposición de proteínas de la matriz extracelular (incluyendo colágeno y fibronectina). Esto da lugar a la alteración de la estructura y función del tejido y la patología posterior.

Varios estudios preclínicos han demostrado la regulación al alza de los factores de crecimiento de fibroblastos en modelos preclínicos de fibrosis pulmonar. Se ha informado que TGFβ1 y PDGF están involucrados en el proceso fibrogénico y un trabajo publicado adicional sugiere que la elevación de FGF y el consiguiente aumento de la proliferación de fibroblastos, puede ser en respuesta a TGFβ1 elevado. El potencial efecto terapéutico de la pirfenidona antifibrótica, sugiere el beneficio terapéutico potencial de atacar el mecanismo fibrótico en afecciones como la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). La fibrosis pulmonar idiopática (también conocida como alveolitis fibrosante criptogénica) es una afección progresiva que implica cicatrización del pulmón. Gradualmente, los sacos de aire de los pulmones se reemplazan por tejido fibrótico, que se vuelve más grueso, causando una pérdida

irreversible de la capacidad del tejido para transferir oxígeno a la corriente sanguínea. Los síntomas de la afección incluyen dificultad para respirar, tos crónica seca, fatiga, dolor en el pecho y pérdida de apetito que resulta en una rápida pérdida de peso. La afección es extremadamente grave con aproximadamente 50% de mortalidad después de 5 años.

5 Como tales, los compuestos que inhiben el 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 para tratar o prevenir trastornos proliferativos como los cánceres. En particular, los tumores con mutantes activadores de las tirosina quinasas receptoras o la regulación al alza de las tirosina  
10 quinasas receptoras pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores. Los pacientes con mutantes activadores de cualquiera de las isoformas de las RTK específicas discutidas en el presente documento también pueden encontrar que el tratamiento con inhibidores de la RTK es particularmente beneficioso.

15 Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR)

Las enfermedades proliferativas crónicas a menudo se acompañan de una angiogénesis profunda, que puede contribuir o mantener un estado inflamatorio y/o proliferativo, o que conduce a la destrucción del tejido a través de la proliferación invasiva de los vasos sanguíneos.

20 La angiogénesis se usa generalmente para describir el desarrollo de vasos sanguíneos nuevos o de reemplazo, o neovascularización. Es un proceso normal necesario y 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 las excepciones sitios de ovulación, menstruación y cicatrización de heridas. Muchas enfermedades, sin embargo, se caracterizan por una angiogénesis persistente y no regulada. Por ejemplo, en la artritis, los nuevos vasos  
25 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 del tumor y la metástasis son dependientes de la angiogénesis.

30 El reconocimiento de la participación de la angiogénesis en las enfermedades principales se ha acompañado de investigaciones para identificar y desarrollar inhibidores de la angiogénesis. Estos inhibidores se clasifican generalmente en respuesta a objetivos discretos en la cascada de angiogénesis, 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  
35 ocurre en muchas etapas y se están realizando intentos para descubrir y desarrollar compuestos que trabajen para bloquear la angiogénesis en estas diversas etapas.

Existen publicaciones que enseñan que los inhibidores de la angiogénesis, que funcionan mediante diversos mecanismos, son beneficiosos en enfermedades como el cáncer y la metástasis, las enfermedades oculares, la  
40 artritis y el hemangioma.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un polipéptido, es mitógeno para las células endoteliales in vitro y estimula las respuestas angiogénicas in vivo. VEGF también se ha relacionado con la angiogénesis inadecuada. Los VEGFR son proteínas tirosina quinasas (PTK). Los PTK catalizan la fosforilación de residuos de tirosina  
45 específicos en proteínas involucradas en la función celular, regulando así el crecimiento celular, la supervivencia y la diferenciación.

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 involucrados en la angiogénesis y participan en la transducción de señales. De particular interés es 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 estar regulada al alza en respuesta a ciertos estímulos. Uno de estos estímulos es la hipoxia, donde la expresión de VEGF está regulada al alza tanto en el tumor como en los tejidos del huésped asociados. El ligando de VEGF activa VEGFR-2  
55 al unirse con su sitio de unión extracelular de VEGF. Esto conduce a la dimerización del receptor de VEGFR y la autofosforilación de residuos de tirosina en el dominio de quinasa intracelular de VEGFR-2. El dominio de la quinasa opera para transferir un fosfato de ATP a los residuos de tirosina, proporcionando así sitios de unión para las proteínas de señalización corriente abajo de VEGFR-2, lo que finalmente conduce al inicio de la angiogénesis.

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

La angiogénesis es un proceso fisiológico de la formación de nuevos vasos sanguíneos mediada por diversas citoquinas llamadas factores angiogénicos. Aunque su potencial papel fisiopatológico en tumores sólidos ha sido ampliamente estudiado 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 varios 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 completamente, los datos experimentales sugieren que varios factores angiogénicos desempeñan un papel en la progresión de la enfermedad. También se demostró que los marcadores biológicos de la angiogénesis tienen relevancia pronóstica en la CLL. Esto indica que los inhibidores de VEGFR también pueden ser beneficiosos para pacientes con leucemia, como la CLL.

Para que una masa tumoral supere un tamaño crítico, debe desarrollar una vasculatura asociada. Se ha propuesto que atacar una vasculatura tumoral limitaría la expansión del tumor y podría ser una terapia útil contra el cáncer. Las observaciones del crecimiento del tumor 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, una variedad de factores proangiogénicos y antiangiogénicos se identificaron y llevaron al concepto de "interruptor angiogénico", un proceso en el cual la interrupción de la proporción normal de estímulos angiogénicos e inhibidores en una masa tumoral permite una vascularización autónoma. El interruptor angiogénico parece estar gobernado por las mismas alteraciones genéticas que conducen a la conversión maligna: la activación de los oncogenes y la pérdida de genes supresores de tumores. Varios factores de crecimiento actúan como reguladores positivos de la angiogénesis. Entre ellos se encuentran el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) y la angiogenina. Las proteínas como la trombospondina (Tsp-1), la angiostatina y la endostatina funcionan como reguladores negativos de la angiogénesis.

La inhibición de VEGFR2 pero no de VEGFR1 interrumpe notablemente la conmutación angiogénica, la angiogénesis persistente y el crecimiento inicial del tumor en un modelo de ratón. En los tumores en etapa tardía, surgió una resistencia fenotípica al bloqueo de VEGFR2, ya que los tumores vuelven a crecer durante el tratamiento después de un período inicial de supresión del crecimiento. Esta resistencia al bloqueo de VEGF implica la reactivación de la angiogénesis tumoral, independiente de VEGF y asociada con la inducción mediada por hipoxia de otros factores proangiogénicos, incluidos los miembros de la familia FGF. Estas otras señales proangiogénicas están implicadas funcionalmente en la revascularización y el recrecimiento de tumores en la fase de evasión, ya que el bloqueo del FGF perjudica la progresión frente a la inhibición de VEGF.

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

#### PDGFR

Un tumor maligno es el producto de la proliferación celular descontrolada. El crecimiento celular se controla mediante un delicado equilibrio entre los factores que estimulan el crecimiento y los factores inhibidores del crecimiento. En el tejido normal, la producción y la actividad de estos factores dan como resultado el crecimiento de células diferenciadas de una manera controlada y regulada que mantiene la integridad normal y el funcionamiento del órgano. La célula maligna ha evadido este control; el equilibrio natural se altera (a través de una variedad de mecanismos) y se produce un crecimiento celular aberrante y no regulado. 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 peptídicos que señalizan a través de los receptores de tirosina quinasa de la superficie celular (PDGFR) y estimulan diversas funciones celulares, incluido el crecimiento, la proliferación y la diferenciación.

#### Ventajas de un inhibidor selectivo

El desarrollo de inhibidores de la quinasa FGFR con un perfil de selectividad diferenciado brinda una nueva oportunidad para usar estos agentes dirigidos en subgrupos de pacientes cuya enfermedad se debe a la desregulación del FGFR. Los compuestos que exhiben una acción inhibitoria reducida en las quinasas adicionales, particularmente VEGFR2 y PDGFR-beta, ofrecen la oportunidad de tener un perfil de efectos secundarios o toxicidad diferenciados y, como tal, permiten un tratamiento más efectivo de estas indicaciones. Los inhibidores de VEGFR2 y PDGFR-beta se asocian con toxicidades tales como hipertensión o edema, respectivamente. En el caso de los inhibidores de VEGFR2, este efecto hipertensivo a menudo limita la dosis, puede estar contraindicado en ciertas poblaciones de pacientes y requiere manejo clínico.

#### Actividad biológica y usos terapéuticos.

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 de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), y/o inhibitoria del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR) o actividad de modulación, y que será útil para prevenir o tratar estados de enfermedad o afecciones descritas en este documento. Además, los compuestos de la invención, y subgrupos de los mismos, serán útiles para prevenir o tratar enfermedades o afecciones mediadas por las quinasas. Las referencias a la prevención, la

profilaxis o el tratamiento de un estado o afección de enfermedad como el cáncer incluyen, dentro de su alcance, el alivio o la reducción de la incidencia de cáncer.

5 Como se usa en este documento, el término "modulación", 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 producen un aumento o una disminución en la actividad de la proteína quinasa relevante. En este último caso, la modulación se puede describir como "inhibición". La modulación puede surgir directa o indirectamente, y puede estar mediada por cualquier mecanismo y en cualquier nivel fisiológico, incluido, por ejemplo, el nivel de expresión génica (incluido, por ejemplo, la transcripción, la traducción y/o la modificación postraduccional), al nivel de Expresión de genes que codifican elementos reguladores que actúan directa o indirectamente en los niveles de actividad de la quinasa. Por lo tanto, la modulación puede implicar una expresión elevada/suprimida o una expresión excesiva o insuficiente de una quinasa, incluida la amplificación de genes (es decir, múltiples copias de genes) y/o un aumento o disminución de la expresión por un efecto transcripcional, así como hiper (o hipo)actividad y (des)activación de la proteína quinasa(s) (incluida la (des)activación) por mutación(es). Los términos "modulado", "modular" y "modula" deben interpretarse en consecuencia.

20 Como se usa en este documento, el término "mediado", como se usa, por ejemplo, en combinación con una quinasa como se describe en el presente documento (y se aplica, por ejemplo, a diversos procesos fisiológicos, enfermedades, estados, afecciones, terapias, tratamientos o intervenciones) tiene la intención de operar de manera limitativa para que los diversos procesos, enfermedades, estados, condiciones, tratamientos e intervenciones a los cuales el término se aplica son aquellos en los que la quinasa desempeña un papel biológico. En los casos en que el término se aplica a una enfermedad, estado o afección, 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 afección (o su etiología o progresión). Por lo tanto, la actividad de la quinasa (y en particular los niveles aberrantes de la actividad de la quinasa, por ejemplo, la sobreexpresión de la quinasa) no necesariamente debe ser la causa proximal de la enfermedad, estado o afección: más bien, se contempla que las enfermedades, estados o condiciones mediadas por la quinasa incluyen los 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, la profilaxis o la intervención, el papel desempeñado por la quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la operación del tratamiento, la profilaxis o el resultado de la intervención. Por lo tanto, un estado o afección de enfermedad mediada por una quinasa incluye el desarrollo de resistencia a cualquier medicamento o tratamiento contra el cáncer en particular.

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

40 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 IC<sub>50</sub> de menos de 0.1 μM.

45 Los compuestos de la invención también tienen actividad contra VEGFR.

50 Además, muchos de los compuestos de la invención exhiben selectividad para el 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 IC<sub>50</sub> frente a FGFR1, 2 y/o 3 y/o 4 que están entre una décima y una centésima parte de la IC<sub>50</sub> contra VEGFR (en particular VEGFR2) y/o PDGFRB. En particular, los compuestos preferidos de la invención tienen al menos 10 veces mayor actividad contra o inhibición de FGFR en particular FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4 que VEGFR2. Más preferiblemente, los compuestos de la invención tienen al menos 100 veces mayor actividad contra o inhibición de FGFR en particular FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4 que VEGFR2. Esto se puede determinar utilizando los métodos descritos en este documento.

60 Como consecuencia de su actividad en la modulación o inhibición de las quinasas FGFR y/o VEGFR, los compuestos serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis de las neoplasias, particularmente inhibiendo la angiogénesis. Por lo tanto, se anticipa que los compuestos resultarán útiles para tratar o prevenir trastornos proliferativos como los 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.

65 En particular, los tumores con mutantes activadores de VEGFR o la regulación al alza de VEGFR y los pacientes con niveles elevados de lactato deshidrogenasa sérica pueden ser particularmente sensibles a los compuestos de la invención. Los pacientes con mutantes activadores de cualquiera de las isoformas de las RTK específicas discutidas

en el presente documento también pueden encontrar 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, los tumores particulares con mutantes activadores o la regulación al alza o la 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 discuten en este documento con tales tumores particulares también pueden encontrar el tratamiento con los compuestos de la invención particularmente beneficioso. Puede preferirse 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 los tumores con tales mutaciones podría realizarse utilizando técnicas conocidas por un experto en la materia y como se describe en este documento, como RTPCR y FISH.

Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse (o inhibirse) incluyen, pero no están limitados 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), 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), cuello uterino, endometrio, tiroides, próstata o piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas o dermatofibrosarcoma protuberans); cáncer hipofisario, un tumor hematopoyético de linaje linfóide, por ejemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B (por ejemplo, linfoma difuso de células B grandes), linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de célula vellosa, o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo, leucemias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, leucemia mielomonocítica crónica (LMCM), trastorno mieloproliferativo, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular de la tiroides; cáncer hepatocelular, un tumor de origen mesenquimatoso (por ejemplo, Sarcoma de Ewing), por ejemplo, fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma (como glioblastoma multiforme) o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratocantoma; cáncer folicular de la tiroides; o el 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 cuello uterino, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer de endometrio, cáncer urotelial, cáncer de colon, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándula pituitaria.

Ciertos cánceres son resistentes al tratamiento con medicamentos particulares. Esto puede ser debido al tipo de tumor o puede surgir debido al tratamiento con el compuesto. En este sentido, las referencias a mieloma múltiple incluyen mieloma múltiple sensible a bortezomib o mieloma múltiple resistente al tratamiento. De manera similar, las referencias a la leucemia mielógena crónica incluyen la leucemia mielógena crónica sensible a imitanib y la leucemia mielógena crónica refractaria. La leucemia mielógena crónica también se conoce como leucemia mielóide crónica, leucemia granulocítica crónica o CML. Del mismo modo, la leucemia mielógena aguda, también se conoce como leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda o AML.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en el tratamiento de enfermedades hematopoyéticas de proliferación celular anormal, ya sea premaligna o estable, tal como enfermedades mieloproliferativas. Las enfermedades mieloproliferativas ("MPD") son un grupo de enfermedades de la médula ósea en las que se producen células en exceso. Están relacionados con, y pueden evolucionar hacia, el síndrome mielodisplásico. Las enfermedades mieloproliferativas incluyen policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria. Un trastorno hematológico adicional es el síndrome hipereosinófilico. Las enfermedades linfoproliferativas de células T incluyen aquellas derivadas de células asesinas naturales.

Además, los compuestos de la invención se pueden usar para el cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico), por ej. Tumores del estroma gastrointestinal. El cáncer gastrointestinal se refiere a afecciones malignas del tracto gastrointestinal, que incluyen el esófago, el estómago, el hígado, el sistema biliar, el páncreas, los intestinos y el ano.

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

Los subconjuntos particulares de cánceres incluyen carcinoma de mieloma múltiple, vejiga, cervix, próstata y tiroides, cáncer de pulmón, mama y colon.

Un subgrupo adicional de cánceres incluye mieloma múltiple, vejiga, hepatocelular, carcinoma de células escamosas orales y carcinomas cervicales.

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

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 (CHC) o cáncer de pulmón.

5 En particular, los compuestos de la invención como inhibidores de la FGFR, son útiles en el tratamiento del 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 oral de célula escamosa.

10 Otros subconjuntos de cáncer son el mieloma múltiple, el cáncer de endometrio, el cáncer de vejiga, el cáncer de cuello uterino, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal y los carcinomas de tiroides.

15 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 refractaria a la hormona), cáncer de endometrio (en particular tumores endometriales con mutaciones activantes en FGFR2) y cáncer de mama (en particular cáncer de mama lobular).

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

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

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

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

30 Como los compuestos tienen actividad contra el FGFR2, serán útiles en el tratamiento de cánceres endometriales, ováricos, gástricos, hepatocelulares, uterinos, cervicales y colorrectales. FGFR2 también está sobreexpresado en el cáncer de ovario epitelial, por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser específicamente útiles para tratar el cáncer de ovario, como el cáncer de ovario epitelial.

35 En una realización, los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento del 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.

40 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).

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

50 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.

55 Si un cáncer en particular es o no sensible a la inhibición de la señalización de FGFR o VEGFR se puede determinar por medio de un ensayo de crecimiento celular como se establece a continuación o por un método como se describe en la sección titulada "Métodos de diagnóstico".

60 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, para por ejemplo, los cánceres mencionados en este contexto en la sección de introducción de esta solicitud.

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.

65 Se ha descubierto que algunos inhibidores de FGFR se pueden usar en combinación con otros agentes anticancerosos. Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar un inhibidor que induzca la apoptosis con otro agente

que actúa a través de un mecanismo diferente para regular el crecimiento celular y tratar dos de los rasgos característicos del desarrollo del cáncer. Los ejemplos de tales combinaciones se exponen a continuación.

5 Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de otras afecciones que resultan de trastornos en la proliferación tales como diabetes mellitus tipo II o no dependiente de insulina, enfermedades autoinmunes, traumatismo craneoencefálico, apoplejía, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de neurona motora, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y enfermedad de Pick, por ejemplo, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.

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

También se sabe que FGFR y VEGFR desempeñan un papel en la apoptosis, angiogénesis, proliferación, diferenciación y transcripción y, por lo tanto, los compuestos de la invención podrían ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades distintas del cáncer; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis autoinmune mediada, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus autoinmune, reacciones de hipersensibilidad al eccema, asma, EPOC, rinitis y enfermedad del tracto respiratorio superior; enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, hipertrofia cardíaca, reestenosis, aterosclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración del cerebelo; glomerulonefritis; Síndromes mielodisplásicos, lesiones isquémicas asociadas con infartos de miocardio, lesiones por apoplejía y reperfusión, arritmias, aterosclerosis, enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol o inducidas por toxinas, 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.

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, incluida la osificación anormal de las suturas craneales (craneosinostosis), síndrome de Apert (AP), Síndrome de Crouzon, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrate y síndrome de Pfeiffer.

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

El compuesto de la invención, que tiene FGFR tal como la actividad inhibidora de FGFR1, FGFR2 o FGFR3, puede ser particularmente útil en el tratamiento o la 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 incluyen enfermedades que presentan una 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 la herida. 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.

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 del cáncer, metástasis, leucemias tales como CLL, enfermedades oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad en particular forma húmeda de degeneración macular relacionada con la edad, retinopatías proliferativas isquémicas tales como retinopatía de prematuridad (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 se puede medir usando los ensayos que se exponen en los ejemplos a continuación y el nivel de actividad exhibido por un compuesto dado se puede definir en términos del valor IC<sub>50</sub>. Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos que tienen un valor de IC<sub>50</sub> inferior a 1 μM, más preferiblemente inferior a 0.1 μM.

La invención proporciona compuestos que tienen actividad inhibidora o moduladora de FGFR, y que pueden ser útiles para prevenir o tratar estados de enfermedad o afecciones mediadas por quinasas FGFR.

En una realización, se proporciona un compuesto como se define en el presente documento para uso en terapia, para uso como un medicamento. En una realización adicional, se proporciona un compuesto como se define en el presente documento para uso en la profilaxis o tratamiento, en particular en el tratamiento, de un estado de enfermedad o afección mediada por una quinasas FGFR.

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 en el presente documento para uso en la profilaxis o tratamiento, en particular el tratamiento, del cáncer. En una realización, el compuesto como se define en el presente documento es para uso en la profilaxis o tratamiento del cáncer dependiente de FGFR. En una realización, el compuesto como se define en el presente documento es para uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer mediado por quinasas FGFR.

En consecuencia, la invención proporciona:

- 10 - Un método para la profilaxis o el tratamiento de un estado o afección de enfermedad mediado por una quinasa FGFR, método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento.
- 15 - Un método para la profilaxis o el tratamiento de un estado o afección de enfermedad como se describe en el presente documento, método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento.
- 20 - Un método para la profilaxis o el tratamiento del cáncer, método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento.
- 25 - Un método para aliviar o reducir la incidencia de un estado de enfermedad o afección mediada por una quinasa FGFR, método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento.
- 30 - Un método para inhibir una quinasa FGFR, método que comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto inhibidor de la quinasa de fórmula (I) como se define en el presente documento.
- 35 - Un método para modular un proceso celular (por ejemplo, la división celular) mediante la inhibición de la actividad de una quinasa FGFR utilizando un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento.
- 40 - Un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para uso como un modulador de un proceso celular (por ejemplo, división celular) mediante la inhibición de la actividad de una quinasa FGFR.
- 45 - Un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para uso en la profilaxis o tratamiento del cáncer, en particular el tratamiento del cáncer.
- 50 - Un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para uso como un modulador (por ejemplo, un inhibidor) de FGFR.
- 55 - El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o afección mediada por una quinasa FGFR, el compuesto tiene la fórmula (I) como se define en el presente documento.
- 60 - El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado o afección de la enfermedad como se describe en el presente documento.
- 65 - El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento, en particular el tratamiento, del cáncer.
- El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para modular (por ejemplo, inhibir) la actividad de FGFR.
- El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento en la fabricación de un medicamento para modular un proceso celular (por ejemplo, la división celular) mediante la inhibición de la actividad de una quinasa FGFR.
- El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por la regulación al alza de una quinasa FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).
- El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un cáncer, siendo el cáncer uno que se caracteriza por la regulación al alza de una quinasa FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).

- El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un paciente seleccionado de una subpoblación que posee una aberración genética de la quinasa FGFR3.

5 - El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un paciente que ha sido diagnosticado como parte de una subpoblación que posee una aberración genética de la quinasa FGFR3.

10 - Un método para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por la regulación al alza 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 en el presente documento.

15 - Un método para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o afección caracterizada por la regulación al alza 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 en el presente documento.

20 - Un método para la profilaxis o el tratamiento de (o aliviar o reducir la incidencia de) cáncer en un paciente que padece o se sospecha que padece cáncer; el método que comprende (i) someter a un paciente a una prueba de diagnóstico para determinar si el paciente posee aberraciones genéticas del gen FGFR3; y (ii) cuando el paciente posee dicha variante, posteriormente administrar al paciente un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento que tiene actividad inhibidora de la quinasa FGFR3.

25 - Un método para la profilaxis o el tratamiento de (o aliviar o reducir la incidencia de) un estado o afección de enfermedad caracterizada por la regulación al alza de una quinasa FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4); cuyo método comprende (i) someter a un paciente a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de la regulación al alza de una quinasa FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4) y (ii) donde la prueba diagnóstica es indicativa de una regulación al alza de una quinasa FGFR, luego se administra al paciente un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento que tiene actividad inhibidora de la quinasa FGFR.

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

#### 40 Quinasas mutadas

45 Pueden surgir mutaciones de quinasa resistentes a los fármacos en poblaciones de pacientes tratados con inhibidores de la quinasa. Estos 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 apoyar 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 se verá afectado por la mutación y seguirá siendo un inhibidor eficaz de la enzima.

50 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 en el sitio de empalme 940-2A-G en el exón IIIc. Estas mutaciones son idénticas a las mutaciones activadoras de la línea germinal que causan los síndromes de craneosinostosis y se observaron en el 13% de los tejidos de cáncer gástrico primario estudiados. Además, se observaron mutaciones de activación en FGFR3 en el 5% de las muestras de pacientes analizadas y la sobreexpresión de FGFR se ha correlacionado con un mal pronóstico en este grupo de pacientes.

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

60 Los compuestos de la invención, por lo tanto, encontrarían una aplicación particular en relación con los cánceres que expresan una diana molecular mutada tal como FGFR. El diagnóstico de los tumores con tales mutaciones podría realizarse utilizando técnicas conocidas por un experto en la materia y como se describe en este documento, como RTPCR y FISH.

65

Se ha sugerido que las mutaciones de un residuo de treonina conservado en el sitio de unión de ATP de FGFR darían como resultado resistencia a los inhibidores. El aminoácido valina 561 ha sido mutado a una metionina en FGFR1 que corresponde a las mutaciones reportadas previamente encontradas en Abl (T315) y EGFR (T766) que se ha demostrado que confieren resistencia a inhibidores selectivos. Los datos del ensayo para FGFR1V561M mostraron que esta mutación confiere resistencia a un inhibidor de la tirosina quinasa en comparación con la del tipo silvestre.

#### Métodos de diagnóstico

Antes de la administración de un compuesto de fórmula (I), un paciente puede someterse a un examen de detección para determinar si una enfermedad o afección que el paciente padece o puede estar sufriendo es una enfermedad susceptible de ser tratada con un compuesto que tenga actividad contra el FGFR, y/o VEGFR.

Por ejemplo, una muestra biológica tomada de un paciente puede analizarse para determinar si una afección o enfermedad, como el cáncer, que el paciente padece o puede sufrir es una que se caracteriza por una anomalía genética o una expresión proteica anormal que conduce a regulación al alza de los niveles o actividad de FGFR, y/o VEGFR o a la sensibilización de una ruta a la FGFR normal, y/o a la actividad de VEGFR, o a la regulación al alza de estas rutas de señalización del factor de crecimiento, como los niveles de ligando del factor de crecimiento o la actividad del ligando del factor de crecimiento o la regulación al alza de una ruta bioquímica corriente abajo de FGFR, y/o activación de VEGFR.

Los ejemplos de dichas anomalías que resultan en la activación o sensibilización del FGFR y/o la señal de VEGFR incluyen la pérdida o inhibición de las rutas apoptóticas, la regulación al alza de los receptores o ligandos, o la presencia de variantes mutantes de los receptores o ligandos, por ejemplo, variantes PTK. Los tumores con mutantes de FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 o regulación al alza, 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, las mutaciones puntuales que engendran la ganancia de función en FGFR2 se han identificado en varias condiciones. En particular, se han identificado mutaciones de activación en FGFR2 en el 10% de los tumores endometriales.

Además, se identificaron aberraciones genéticas de la tirosina quinasa del receptor de FGFR3, tales como translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales que resultan en receptores de FGFR3 expresados ectópicamente o desregulados, constitutivamente activos, y están vinculados a un subconjunto 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 génica de 8p12-p11.2 en ~50% de los casos de cáncer de mama lobular (CLC) y se demostró que esto estaba relacionado con un aumento de la expresión de FGFR1. Los estudios preliminares con ARNs dirigidos contra FGFR1, o una pequeña molécula inhibidora del receptor, mostraron que las líneas celulares que albergan esta amplificación son particularmente sensibles a la inhibición de esta ruta de señalización.

Alternativamente, una muestra biológica tomada de un paciente puede analizarse para detectar la pérdida de un regulador negativo o supresor 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 genético.

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

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

Los expertos en la técnica conocen los métodos de identificación y análisis de mutaciones y regulación al alza de proteínas. Los métodos de selección podrían incluir, pero no están limitados a, métodos estándar, como la reacción

en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o la hibridación in situ, como la hibridación in situ con fluorescencia (FISH).

La identificación de un individuo portador de una mutación en FGFR, y para VEGFR puede significar que el paciente sería particularmente adecuado para el tratamiento con un FGFR y/o un inhibidor de VEGFR. Los tumores pueden ser examinados preferentemente para detectar la presencia de un FGFR y/o una variante de VEGFR antes del tratamiento. El proceso de selección generalmente implicará secuenciación directa, análisis de microarreglo 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 materia y como se describe en este documento, como RT-PCR y FISH.

Además, las formas mutantes de, por ejemplo, FGFR o VEGFR2, se pueden identificar mediante secuenciación directa de, por ejemplo, biopsias de tumores usando PCR y métodos para secuenciar productos de PCR directamente como se describió anteriormente. El experto en la materia reconocerá que todas las técnicas bien conocidas para la detección de la sobreexpresión, activación o mutaciones de las proteínas mencionadas anteriormente podrían ser aplicables en el presente caso.

En la selección por RT-PCR, el nivel de ARNm en el tumor se evalúa creando una copia de ADNc del ARNm seguida de la amplificación del ADNc por PCR. Los expertos en la técnica conocen los métodos de amplificación por PCR, la selección de cebadores y las condiciones para la amplificación. Las manipulaciones de ácidos nucleicos y la PCR se llevan a cabo mediante 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) *Protocolos de PCR: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego. Las reacciones y manipulaciones que involucran técnicas de ácido nucleico también se describen en Sambrook et al., (2001), 3ª ed., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Alternativamente, se puede usar un kit disponible comercialmente para la RT-PCR (por ejemplo, Roche Molecular Biochemicals), o la metodología que se describe en las patentes de EE. UU. Números 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864 y 6,218,529 y se incorporan aquí como referencia. Un ejemplo de una técnica de hibridación in situ para evaluar la expresión del ARNm sería la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) (véase Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, 152: 649).

En general, la hibridación in situ comprende los siguientes pasos principales: (1) fijación del tejido a analizar; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico diana y para reducir la unión no específica; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos con el ácido nucleico en la estructura biológica o tejido; (4) lavados posthibridación para eliminar los fragmentos de ácido nucleico no unidos a la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridados. Las sondas utilizadas en tales aplicaciones suelen estar etiquetadas, por ejemplo, con radioisótopos o reporteros fluorescentes. Las sondas preferidas son lo suficientemente largas, por ejemplo, desde aproximadamente 50, 100 o 200 nucleótidos hasta aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación específica con el(los) ácido(s) nucleico(s) diana(s) en condiciones rigurosas. Los métodos estándar para llevar a cabo FISH se describen en Ausubel, F. M. et al., Eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc y *Fluorescencia en la hibridación in situ: Descripción técnica* por John M. S. Bartlett en *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2ª ed. ISBN: 1-59259-760-2; marzo de 2004, pps. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*.

Los métodos para el perfil de expresión génica se describen en (DePrimo et al. (2003), *BMC Cancer*, 3: 3). Brevemente, el protocolo es el siguiente: el ADNc de doble cadena se sintetiza a partir del ARN total utilizando un oligómero (dT) 24 para cebar la síntesis de ADNc de primera cadena, seguido de la síntesis de ADNc de segunda cadena con cebadores de hexámero aleatorios. El ADNc de doble cadena se utiliza como plantilla para la transcripción in vitro de ARNc utilizando ribonucleótidos biotinilados. El ARNc se fragmenta químicamente de acuerdo con los protocolos descritos por Affymetrix (Santa Clara, California, EE. UU.) y luego se hibrida durante la noche en matrices de genoma humano.

Alternativamente, los productos proteicos expresados a partir de los ARNm pueden analizarse mediante inmunohistoquímica de muestras tumorales, inmunoensayos en fase sólida con placas de microtitulación, transferencia de Western, electroforesis en gel bidimensional 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 regulación al alza de FGFR, y/o VEGFR, o la detección de FGFR, y/o variantes o mutantes de VEGFR podrían ser aplicables en el presente caso.

Los niveles anormales de proteínas tales como FGFR o VEGFR se pueden medir usando ensayos enzimáticos estándar, por ejemplo, los ensayos descritos en este documento. La activación o sobreexpresión también podría detectarse en una muestra de tejido, por ejemplo, un tejido tumoral. Midiendo la actividad de la tirosina quinasa con un ensayo como el de Chemicon International. La tirosina quinasa de interés se inmunoprecipitaría del lisado de muestra y se mediría su actividad.

Los métodos alternativos para la medición de la sobreexpresión o activación de FGFR o VEGFR, incluidas las isoformas de los mismos, incluyen la medición de la densidad de microvasos. Esto se puede medir, por ejemplo, utilizando 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.

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

10 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 orales de células escamosas y provocan la activación constitutiva de la actividad de la quinasa. Las mutaciones de activación de FGFR3 también se han identificado en casos de carcinoma de vejiga. Estas mutaciones fueron de 6 tipos 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 la próstata, colon, pulmón, hígado  
15 (HCC) y cáncer de mama.

20 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 la profilaxis de un estado o afección de enfermedad en un paciente que se ha sometido a un examen de detección y se ha determinado que padece o está en riesgo de padecer, una enfermedad o afección que sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tenga actividad contra el FGFR.

25 Las mutaciones particulares en las que se analiza a un paciente incluyen las mutaciones G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C K652Q en FGFR3 y el polimorfismo Gly388Arg en FGFR4).

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

35 Determinación de la MRI de la normalización de los vasos (p. Ej., usando eco de gradiente MRI, eco de espín y aumento de contraste para medir el volumen sanguíneo, el tamaño relativo del vaso y la permeabilidad vascular) en combinación con biomarcadores circulantes (células progenitoras circulantes (CPC), CEC, SDF1 y FGF2) también se puede usar para identificar tumores resistentes a VEGFR2 para el tratamiento con un compuesto de la invención.

35 Composiciones farmacéuticas y combinaciones

En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los compuestos objeto pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración.

40 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, rellenos, tampones, estabilizantes, conservantes, lubricantes u otros materiales farmacéuticamente aceptables, bien conocidos por los expertos en la técnica y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos.

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

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para  
60 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. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar 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 mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en  
65

proporciones menores, aditivos que no causan un efecto perjudicial significativo para la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un punto de aplicación, como una pomada. Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación, tal como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de unidades de dosificación son comprimidos (incluidos comprimidos marcados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes en polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y los múltiples segregados de los mismos.

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

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

Los expertos en la materia podrían determinar fácilmente la cantidad efectiva a partir de los resultados de la prueba que se presentan 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 dosis únicas, dos, tres, cuatro o más subdosis en intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria, 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, estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.

Como otro aspecto de la presente invención, se contempla 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 afecciones anteriores, los compuestos de la invención pueden emplearse ventajosamente en combinación con uno o más agentes medicinales, más particularmente, con otros agentes o adyuvantes anticáncer en la terapia del cáncer. Los ejemplos de agentes o adyuvantes contra el cáncer (agentes de soporte en la terapia) incluyen, pero no están limitados a:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatina opcionalmente combinado con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;

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

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

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

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

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

- agentes alquilantes como la mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucil, carmustina, tiotepa, mepalan (melfalán), lomustina, altretamina, busulfán, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente en combinación con mesna, pipobroman, procarbazona, estreptoizocina, telezolomida, uracilo;

## ES 2 731 216 T3

- derivados antitumorales de antraciclina, por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxil, idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina hcl, valrubicina;
- 5 - moléculas que se dirigen al receptor de IGF-1, por ejemplo, picropodofilina;
- derivados de tetracarcina, por ejemplo, tetrocarcina A;
- glucocorticoïden, por ejemplo, prednisona;
- 10 - anticuerpos, por ejemplo, trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpos CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, planitumumab, tositumomab, CNTO 328;
- 15 - antagonistas del receptor de estrógeno o moduladores selectivos del receptor de estrógeno o inhibidores de la síntesis de estrógeno, por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
- inhibidores de la aromatasa tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
- 20 - agentes de diferenciación tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA), por ejemplo, accutane;
- Inhibidores de la ADN metil transferasa, por ejemplo, azacitidina o decitabina;
- antifolatos, por ejemplo, premetrexo disodio;
- 25 - antibióticos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- 30 - antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina, arabinósido de citosina o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- agentes inductores de la 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;
- 35 - agentes de unión a tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- inhibidores de quinasa (por ejemplo, Inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores de quinasa multiobjetivo), inhibidores de mTOR, por ejemplo, flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, lapitinib ditosilato, sorafenib, sunitinib, sunitinib maleato, temsirolimus;
- 40 - Inhibidores de la 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;
- 45 - Inhibidores de la ruta de ubiquitina-proteasoma, por ejemplo, PS-341, MLN 41 o bortezomib;
- Yondelis;
- 50 - Inhibidores de la telomerasa, por ejemplo, telomestatina;
- Inhibidores de la metaloproteinasas de la matriz, por ejemplo, batimastat, marimastat, prinostat o metastat.
- 55 - Interleucinas recombinantes, por ejemplo, aldesleucina, denileucina diftoxa, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b
- inhibidores MAPK,
- retinoides, por ejemplo, alitretinoína, betzaroteno, tretinoína
- 60 - Trióxido de arsénico
- Asparaginasa
- 65 - 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,

5 - Talidomida, lenalidomida

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

- miméticos de BH3, por ejemplo, ABT-737

10

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

- análogos del factor estimulante de colonias, por ejemplo, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de la misma (por ejemplo, darbepoetin alfa); interleuquina 11; oprelvekin; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermin.

15

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

20

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 dar en combinación con otro "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizadores".

25

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

30

El término "quimiosensibilizador", como se usa en este 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 la quimioterapia y/o promover el tratamiento de enfermedades que son tratables con quimioterapéuticos.

35

Varios mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores se han sugerido en la literatura, incluidos: radiosensibilizadores de células hipóxicas (por ejemplo, compuestos de 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriazina) que imitan el oxígeno o se comportan alternativamente como agentes bioreductores bajo hipoxia; los radiosensibilizadores celulares no hipóxicos (por ejemplo, pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de las bases de ADN e incorporarse preferentemente en el ADN de las células cancerosas y, por lo tanto, promueven la ruptura de las moléculas de ADN inducida por radiación y/o evitan los mecanismos normales de reparación del ADN; y diversos otros mecanismos potenciales de acción han sido planteados como hipótesis para los radiosensibilizadores en el tratamiento de la enfermedad. Muchos protocolos de tratamiento del cáncer actualmente emplean radiosensibilizadores junto con la radiación de rayos X. Los ejemplos de los radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimnidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodexosiuiridina (BUdR), 5-yododesoxiuiridina (IUdR), bromodesoxicidina, fluorodesoxiuiridina (FudR), hidroxuurea, cisplatino, y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

40

45

50

La terapia fotodinámica (PDT) de los cánceres emplea luz visible como activador de radiación del agente sensibilizador. Los ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, pero no se limitan a: derivados de hematoporfirina, fotofrina, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feoborbida-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc y análogos terapéuticamente efectivos y derivados de los mismos.

55

Los radiosensibilizadores pueden administrarse junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos, que incluyen, pero no están limitados a: compuestos que promueven la incorporación de radiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de 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.

60

Los quimiosensibilizadores pueden administrarse junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos, que incluyen, pero no están limitados a: compuestos que promueven la incorporación de quimiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de 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 del calcio, por ejemplo, verapamilo, se

65

encuentran útiles en combinación con agentes antineoplásicos para establecer la quimiosensibilidad en células tumorales resistentes a los agentes quimioterapéuticos aceptados y para potenciar la eficacia de dichos compuestos en tumores malignos sensibles a los medicamentos.

5 En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los componentes de las combinaciones de acuerdo con la invención, es decir, el uno o más de otros agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención, pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Los componentes pueden formularse por separado en composiciones farmacéuticas individuales o en una composición farmacéutica unitaria que contiene todos los componentes.

10 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el uno o más agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención junto con un vehículo farmacéutico.

15 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.

20 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 anticancerígenos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

25 El uno o más de otros agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención pueden administrarse 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 suficientes para asegurar que se logre un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método preferido y el orden de administración y las cantidades y regímenes de dosificación respectivos para cada componente de la combinación dependerán de la administración del otro agente medicinal particular y el compuesto de la presente invención, que se administra, su ruta de administración, el tumor particular que está siendo tratado y el huésped particular que está siendo tratado. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente el método y el orden de administración óptimos, y las cantidades y el régimen de la dosis, utilizando métodos convencionales y teniendo en cuenta la información que se detalla en el presente documento.

35 El experto en la técnica puede determinar la relación en peso del compuesto de acuerdo con la presente invención y el uno o más agentes anticancerígenos cuando se administran como una combinación. Dicha proporción y la dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del(de los) otro(s) agente(s) contra el cáncer(es) utilizado(s), la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el género, la dieta, el tiempo de administración y el estado físico general del paciente en particular, el modo de administración así como otros medicamentos que el individuo puede estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la materia. 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 de 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.

45 El compuesto de coordinación de platino se administra ventajosamente en una dosis de 1 a 500 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, por ejemplo, 50 a 400  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente para cisplatino en una dosis de aproximadamente 75  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para carboplatino en aproximadamente 300  $\text{mg}/\text{m}^2$  por curso de tratamiento.

50 El compuesto de taxano se administra ventajosamente en una dosis de 50 a 400 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, por ejemplo, 75 a 250  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente para paclitaxel en una dosis de aproximadamente 175 a 250  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para docetaxel en aproximadamente 75 a 150  $\text{mg}/\text{m}^2$  por curso de tratamiento.

55 El compuesto de camptotecina se administra ventajosamente en una dosis de 0.1 a 400 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, por ejemplo, de 1 a 300  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente para irinotecan en una dosis de aproximadamente 100 a 350  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para topotecan en aproximadamente 1 a 2  $\text{mg}/\text{m}^2$  por curso de tratamiento.

60 El derivado antitumoral podofilotoxina se administra ventajosamente en una dosis de 30 a 300 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, por ejemplo, 50 a 250  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente para etopósido en una dosis de aproximadamente 35 a 100  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para tenipósido en aproximadamente 50 a 250  $\text{mg}/\text{m}^2$  por curso de tratamiento.

65 El alcaloide vinca antitumoral se administra ventajosamente en una dosis de 200 a 30 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, en particular para vinblastina en una dosis de aproximadamente 3 a 12  $\text{mg}/\text{m}^2$ , para vincristina en una dosis de aproximadamente 1 a 2  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para vinorelbina en dosis de aproximadamente 10 a 30  $\text{mg}/\text{m}^2$  por curso de tratamiento.

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

10 Los agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea se administran ventajosamente en una dosis de 100 a 500 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) del área de la superficie corporal, por ejemplo, 120 a 200  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente para ciclofosfamida en una dosis de aproximadamente 100 a 500  $\text{mg}/\text{m}^2$ , para clorambucil en una dosis de aproximadamente 0.1 a 0.2  $\text{mg}/\text{kg}$ , para carmustina en una dosis de aproximadamente 150 a 200  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para lomustina en una dosis de aproximadamente 100 a 150  $\text{mg}/\text{m}^2$  por curso de tratamiento.

15 El derivado antitumoral de antraciclina se administra ventajosamente en una dosis de 10 a 75 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, por ejemplo, de 15 a 60  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente para doxorubicina en una dosis de aproximadamente 40 a 75  $\text{mg}/\text{m}^2$ , para daunorubicina en una dosis de aproximadamente 25 a 45  $\text{mg}/\text{m}^2$ , y para idarubicina en una dosis de aproximadamente 10 a 15  $\text{mg}/\text{m}^2$  por curso de tratamiento.

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

30 Los anticuerpos se administran ventajosamente en una dosis de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, o como se conoce en la técnica, si es diferente. Trastuzumab se administra ventajosamente en una dosis de 1 a 5 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, particularmente de 2 a 4  $\text{mg}/\text{m}^2$  por curso de tratamiento.

35 Estas dosis se pueden administrar, por ejemplo, una vez, dos veces o más por curso de tratamiento, que se puede repetir, por ejemplo, cada 7, 14, 21 o 28 días.

40 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 los mismos pueden tener valiosas propiedades de diagnóstico, ya que pueden usarse para detectar o identificar la formación de un complejo entre un compuesto marcado y otras moléculas, péptidos, proteínas, enzimas o receptores.

45 Los métodos de detección o identificación pueden usar compuestos que están marcados con agentes de marcado tales como radioisótopos, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias luminosas, etc. Los ejemplos de los radioisótopos incluyen  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ . Las enzimas generalmente se hacen detectables mediante la conjugación de un sustrato apropiado que, a su vez, cataliza una reacción detectable. Sus ejemplos 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.

50 Las muestras biológicas se pueden definir como tejido corporal o fluidos corporales. Ejemplos de fluidos corporales son fluido cerebroespinal, sangre, plasma, suero, orina, esputo, saliva y similares.

#### Rutas sintéticas generales

55 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención, pero son solo ejemplos y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera.

#### Parte experimental

60 En lo sucesivo, el término "ACN" o  $\text{CH}_3\text{CN}$  significa acetonitrilo, "DCM" significa diclorometano, " $\text{K}_2\text{CO}_3$ " significa carbonato de potasio, " $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ " significa carbonato de cesio, " $\text{Na}_2\text{CO}_3$ " significa carbonato de sodio, " $\text{MgSO}_4$ " significa sulfato de magnesio, " $\text{Na}_2\text{SO}_4$ " significa sulfato de sodio, "MeOH" o " $\text{CH}_3\text{OH}$ " significa metanol, "EtOH" significa etanol, "EtOA" significa acetato de etilo, " $\text{Et}_3\text{N}$ " significa trietilamina, "THF" significa tetrahidrofurano, " $\text{NH}_4\text{Cl}$ " significa cloruro de amonio, "NaI" significa yoduro de sodio, "NaOH" significa hidróxido de sodio, "NaCl" significa cloruro de sodio, "DMF" significa N, N-dimetilformamida, "NaH" significa hidruro de sodio, 60% de dispersión en aceite mineral, " $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ " significa acetato de paladio (II) (47% Pd), " $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \text{CH}_2\text{Cl}_2$ " significa complejo de

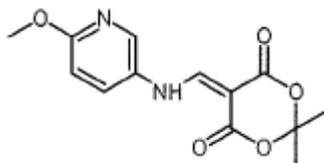
5 diclorometano 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) dicloruro, "KOH" significa hidróxido de potasio, "CO<sub>2</sub>" significa dióxido de carbono, "Et<sub>2</sub>O" significa dietil éter, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "HCl" significa ácido clorhídrico, "SiO<sub>2</sub>" o "SiOH" significa sílice, "N<sub>2</sub>" significa nitrógeno, "MP" significa punto de fusión "rt" significa temperatura ambiente, "CHCl<sub>3</sub>" significa cloroformo, "POCl<sub>3</sub>" significa oxiclورو de fósforo "DiPEA" significa N, N-diisopropiletilamina "Ni" significa Nickel Raney, 50% de suspensión en agua "NaHCO<sub>3</sub>" significa hidrogenocarbonato de sodio, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "DMAP" significa 4-dimetilaminopiridina, "NaBH<sub>4</sub>" significa borohidruro de sodio, "LiCl" significa cloruro de litio, "Ruphos" significa 2-diciclohexilfosfino-2', 6'-diisopropoxibifenilo, "pH" significa potencial de hidrógeno, "H<sub>2</sub>" significa hidrógeno, "AlCl<sub>3</sub>" significa tricloruro de aluminio, "h" significa hora; "Mn" significa minuto; "Xantphos" significa 4,5-bis (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, "M.P" significa punto de fusión; "DSC" significa calorimetría de barrido diferencial.

15 Algunos compuestos de la presente invención se obtuvieron como formas de sal o hidratos o contienen algunas cantidades de disolvente. De aquí en adelante, estos compuestos se reportarán como determinados en base al análisis elemental

#### A. Preparación de los intermedios

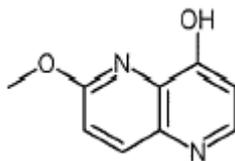
##### Ejemplo A1

#### 20 a) Preparación del intermedio 1



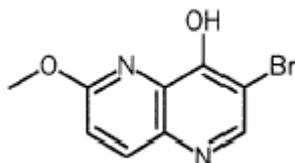
25 Bajo atmósfera de argón, ácido de meldrum (108 g, 752 mmol) y ortoformato de trietilo (108 ml, 651 mmol) se agregaron a una solución de 5-amino-2-metoxipiridina (62.2 g, 501 mmol) en etanol (210 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con etanol (2 x 200 ml) y luego se agitó para producir 138 g (99%) del intermedio 1, que se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

#### 30 b) Preparación del intermedio 2



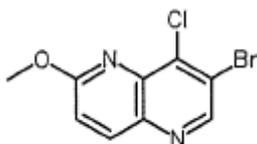
35 El intermedio 1 (13.6 g, 49.6 mmol) se agregó en forma de porción a éter de difenilo (100 ml, 630 mmol) a 220°C. La solución se agitó a reflujo durante 10 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados combinados se filtraron y se lavaron con éter de dietilo (2 x 500 ml) para producir 45.6 g de un sólido marrón pálido. El sólido se trituroó en éter de dietilo (2 x 500 ml), se filtró y se secó bajo vacío para producir 44g (50%) del intermedio 2, que se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

#### 40 c) Preparación del intermedio 3



45 La N-bromosuccinimida (57.8 g, 325 mmol) se agregó a una solución del intermedio 2 (44 g, 250 mmol) en ácido acético (800 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas, se filtró y se lavó sucesivamente con ácido acético (100 ml) y éter de dietilo (2 x 500 ml), luego se secó para producir 58.2 g (91%, sólido beige) del intermedio 3, que se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

## d) Preparación del intermedio 4



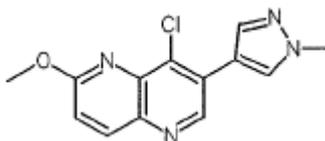
5

El cloruro de fosforilo (213 ml, 2282 mmol) se agregó a una mezcla del intermedio 3 (58.2 g, 228 mmol) en cloroformo (213 ml). La solución se sometió a reflujo durante 3 horas, se concentró hasta secado y se secó bajo vacío. El sólido residual se basificó cuidadosamente con una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (300 ml), diluido con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (6 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron, lo que produjo 54.0 g (87%) del intermedio 4 que se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

10

## e) Preparación del intermedio 5

15



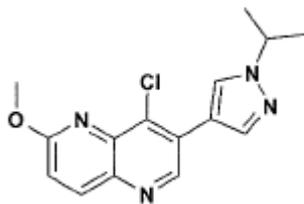
20

25

Una solución del intermedio 4 (31.4 g, 115 mmol), éster de pinacol de ácido 1-metilpirazol-4-borónico (25.1 g, 121 mmol), carbonato de sodio (36.5 g, 344 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (400 ml) y agua (120 ml) se desgasificó y llenó con argón (la operación se repitió 3 veces). Se agregó PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.68 g, 5.74 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó y llenó con argón (la operación se repitió dos veces) y se agitó a 110°C durante 16 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se agregaron acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml) a la mezcla de reacción. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secado. El residuo se sometió a sonicación en éter de dietilo (500 ml), se filtró sobre frita de vidrio, se lavó con éter de dietilo (2 x 200 ml) y se secó bajo vacío, lo que produjo 29.2 g (93%) del intermedio 5.

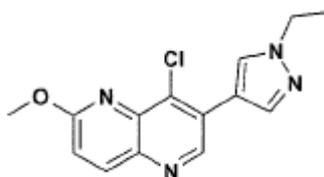
Preparación análoga del intermedio 22 partiendo del intermedio 24

30



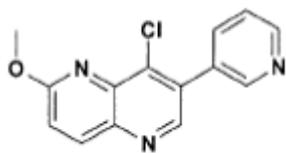
Preparación análoga del intermedio 27 partiendo del intermedio 4

35



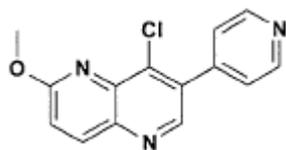
Preparación análoga del intermedio 50 partiendo del intermedio 4

40



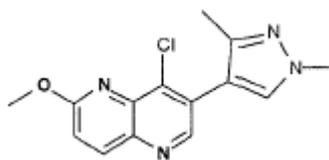
Preparación análoga del intermedio 56 partiendo del intermedio 4

5



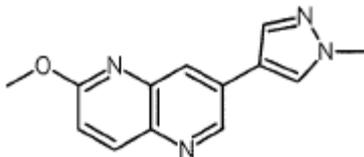
Preparación análoga del intermedio 70 partiendo del intermedio 4

10



f) Preparación del intermedio 6

15



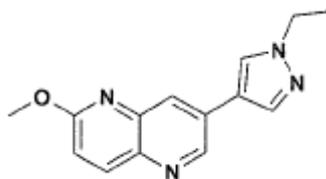
Una cantidad catalítica de Níquel Raney (50% de lechada en agua, 1.68 g, 28.6 mmol) se lavó dos veces con etanol y se recolectó después de decantación. Esta cantidad catalítica se agregó a una solución del intermedio 5 (26.2 g, 95.4 mmol) en una mezcla de etanol (700 ml), tetrahidrofurano (500 ml) y 1 M en NaOH (114 ml, 114 mmol). La mezcla se purgó y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar) a 50°C durante 16 horas. Se agregó una cantidad adicional de Níquel Raney (50% de lechada en agua, 1.68 g, 28.6 mmol) y la mezcla de reacción se purgó y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar) a 50°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celita, se lavó con tetrahidrofurano (500 ml) y se concentró. El residuo se trituro en éter de dietilo (500 ml), el precipitado se filtró y se lavó con éter de dietilo (100 ml). El producto obtenido se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil, gradiente desde DCM al 96%, MeOH al 4% hasta DCM al 94%, MeOH al 6%). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó, lo que produjo 9.05 g (39%) del intermedio 6.

Preparación análoga del intermedio 21 partiendo del intermedio 22



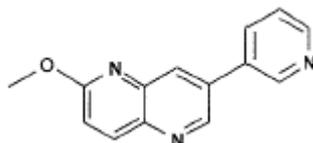
Preparación análoga del intermedio 26 partiendo del intermedio 27

35



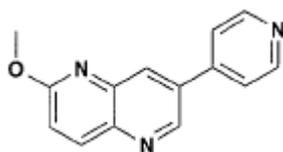
Preparación análoga del intermedio 49 partiendo del intermedio 50

5



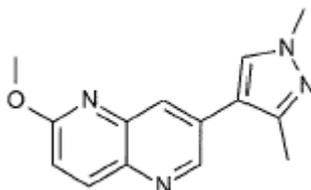
Preparación análoga del intermedio 55 partiendo del intermedio 56

10

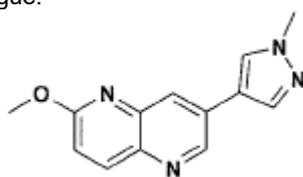


Preparación análoga del intermedio 69 partiendo del intermedio 70

15



El intermedio 6 también se preparó como sigue:



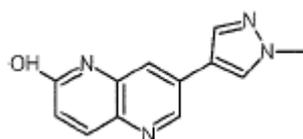
20

La reacción se realizó en paralelo en 3 lotes (3 x 21.2 g). Una cantidad catalítica de Níquel Raney, 50% de lechada en agua (2.72 g; 46.3 mmol) se lavó dos veces con etanol y se recolectó después de decantación. Esta cantidad catalítica se agregó a una solución del intermedio 5 (21.2 g; 77.3 mmol) en una mezcla de EtOH (400 mL), THF (400 mL) y NaOH 1M (81.3 mL; 81.3 mmol). La mezcla se purgó y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar) a 50°C durante 90 horas. Las 3 reacciones se combinaron y la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite®, se lavó con EtOH (1000 mL), luego con THF (300 mL) y se concentró. El residuo (63.9 g, sólido marrón) se purificó varias veces mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 50/50 a 0/100). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para producir 31.2 g (56%, sólido beige) del intermedio 6.

25

30

g) Preparación del intermedio 7

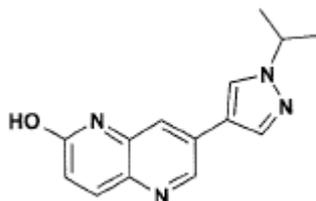


## ES 2 731 216 T3

5 El HCl acuoso 6 M (94 ml, 564 mmol) se agregó a una solución del intermedio 6 (9.0 g, 37.6 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se suspendió en una mezcla de agua, diclorometano y metanol (300 ml; 3/2/1). La mezcla se basificó con una solución acuosa 3 M de NaOH hasta pH = 9 y la solución resultante se concentró, lo que produjo 13.7 g (161%) del intermedio 7, que se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

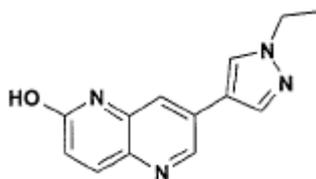
Preparación análoga del intermedio 20 partiendo del intermedio 21

10



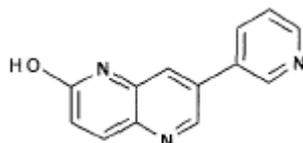
Preparación análoga del intermedio 25 partiendo del intermedio 26

15



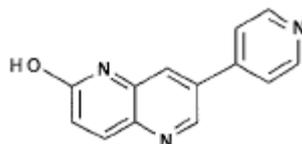
Preparación análoga del intermedio 48 partiendo del intermedio 49

20



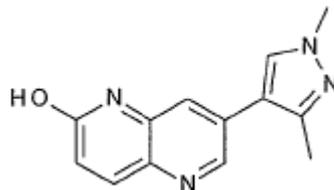
Preparación análoga del intermedio 54 partiendo del intermedio 55

25

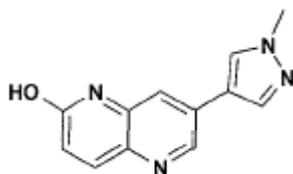


Preparación análoga del intermedio 68 partiendo del intermedio 69

30

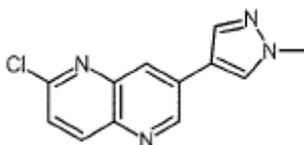


El intermedio 7 también se preparó como sigue:



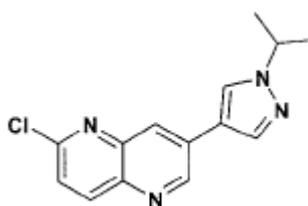
Se agregó HCl acuoso 6 M (44 mL; 266 mmol) a una solución del intermedio 6 (4.26 g; 17.7 mmol) en dioxano (85 mL). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (300 mL). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (400 mL) y Et<sub>2</sub>O (200 mL) lo que produjo una fracción A (intermedio hidratado 7). El filtrado se extrajo con una mezcla 9/1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (4 x 1 L). La fracción A se agregó a las capas orgánicas combinadas. La mezcla resultante se evaporó. El sólido residual se suspendió en metanol y se concentró para producir 5.22 g del intermedio 7 que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

h) Preparación del intermedio 8

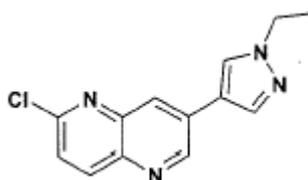


La reacción se realizó bajo argón.

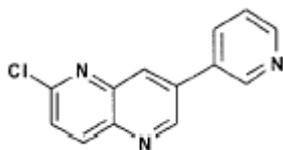
Se agregó cloruro de fosforilo (200 ml, 2146 mmol) a una suspensión del intermedio 7 (crudo 13.7 g, máximo 37.6 mmol) en cloroformo (200 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El sólido residual se tomó en una mezcla de diclorometano/metanol 95/5 (300 ml), se basificó lentamente a 0°C con una solución acuosa 3 M de hidróxido de sodio (60 ml) y se diluyó con agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con una mezcla de diclorometano/metanol 95/5 (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol (400 ml; 3/1), se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil, gradiente de DCM al 97%, MeOH al 3% a DCM al 95%, MeOH al 5%). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó, lo que produjo 6.15 g (67%) del intermedio 8, que se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa. Preparación análoga del intermedio 19 partiendo del intermedio 20



Preparación análoga del intermedio 24 partiendo del intermedio 25

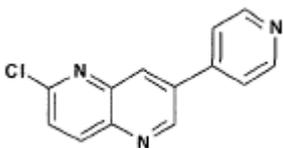


Preparación análoga del intermedio 47 partiendo del intermedio 48



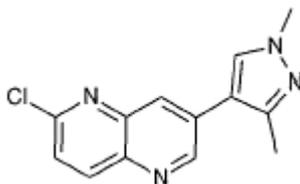
Preparación análoga del intermedio 53 partiendo del intermedio 54

5

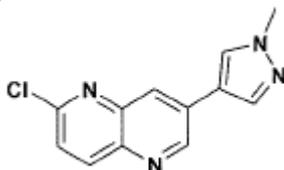


Preparación análoga del intermedio 67 partiendo del intermedio 68

10



El intermedio 8 también se preparó como sigue:



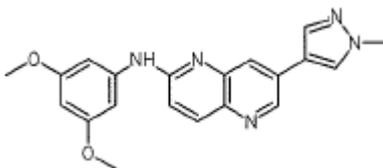
15

Se agregó  $\text{POCl}_3$  (18.5 mL; 199 mmol) a una suspensión del intermedio 7 (4.5 g; 19.9 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (19 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El sólido residual se tomó en una mezcla de DCM/MeOH 97/3 (500 mL) y se lavó con una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (500 mL). La capa acuosa se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH 97/3 (2 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para producir 3.61 g (74%, sólido amarillo) del intermedio 8.

20

i) Preparación del intermedio 9

25



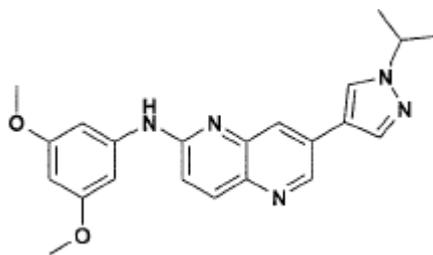
Se agregó 3,5-Dimetoxianilina (1.25 g, 8.2 mmol) a una solución del intermedio 8 (1.0 g, 4.1 mmol) en 1-propanol (70 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas. El precipitado resultante se filtró, se enjuagó con 1-propanol (15 ml), éter de dietilo (20 ml) y se secó bajo vacío, lo que produjo 1.02 g (69%) del intermedio 9.

30

El filtrado se concentró bajo presión reducida hasta secado. El residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol (50 ml; 4/1) y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil, gradiente de DCM al 96%, MeOH al 4% para DCM al 94%, MeOH al 6%). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó lo que produjo 0.456 g (31%) del intermedio 9.

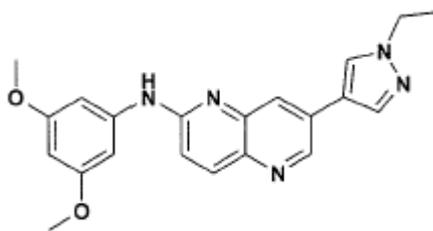
35

Preparación análoga del intermedio 18 partiendo del intermedio 19



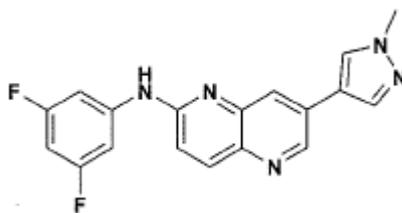
Preparación análoga del intermedio 23 partiendo del intermedio 24

5



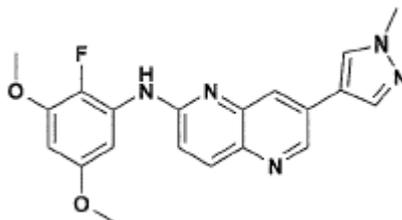
Preparación análoga del intermedio 32 partiendo del intermedio 8

10



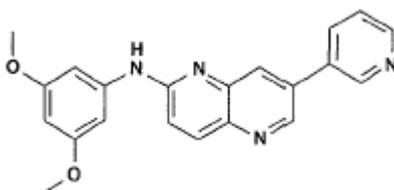
Preparación análoga del intermedio 33 partiendo del intermedio 8

15



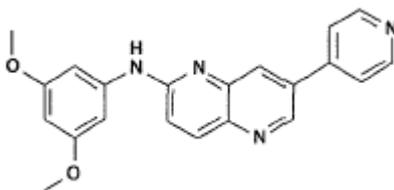
Preparación análoga del intermedio 46 partiendo del intermedio 47

20



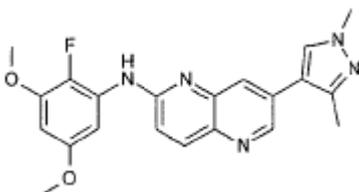
Preparación análoga del intermedio 52 partiendo del intermedio 53

25



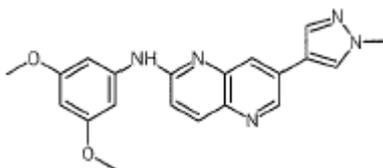
Preparación análoga del intermedio 66 partiendo del intermedio 67

5



Preparación alternativa del intermedio 9

10

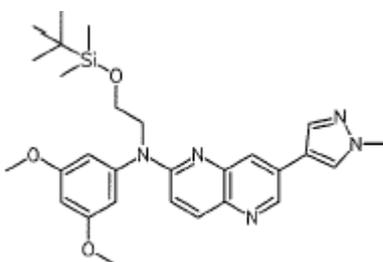


La reacción se realizó 5 veces sobre las mismas cantidades en paralelo. Se agregó acetato de paladio (II) (0.069 g, 0.1 mmol) a una mezcla del intermedio 8 (0.72 g, 2.9 mmol), 3,5-dimetoxi-anilina (0.9 g, 5.9 mmol), carbonato de cesio (4.8 g, 14.7 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (0.366 g, 0.59 mmol) en una mezcla 50/50 (v/v) de NMP y 1,4-dioxano (15.0 ml). La mezcla se agitó a 150°C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas y se concentró. Los residuos combinados de 5 experimentos se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: gradiente de DCM al 100% a DCM al 96%, MeOH al 4%). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó lo que produjo 4.57 g (86%) de intermedio crudo 9. Una muestra (0.4 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: gradiente de DCM al 100% a DCM al 98%, MeOH al 2%). Las fracciones deseadas se recolectaron y el solvente se evaporó para producir 0.187 g de sólido verde (MP:229-230°C)

15

Ejemplo A2

25 Preparación del intermedio 10

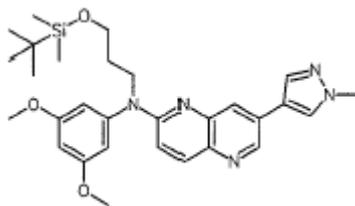


La reacción se realizó en condiciones anhidras bajo atmósfera de argón. Se agregó NaH (60% en aceite mineral, 0.332 g, 8.30 mmol) a una solución del intermedio 9 (2.0 g, 5.5 mmol) en dimetilformamida (50 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 40 minutos, luego se agregó (2-bromoetoxi)-tert-butil-dimetilsilano (1.78 ml, 8.3 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua helada (800 g) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (1 x 800 ml y 2 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 400 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron, lo que produjo 3.17 g (110%) del intermedio 10, que se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

30

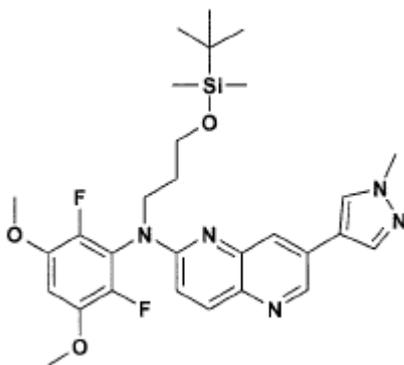
35

Preparación análoga del intermedio 11



Preparación análoga del intermedio 31 partiendo del intermedio 28

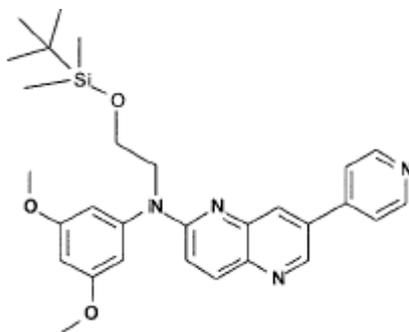
5



Ejemplo A2a

10

Preparación del intermedio 51



15

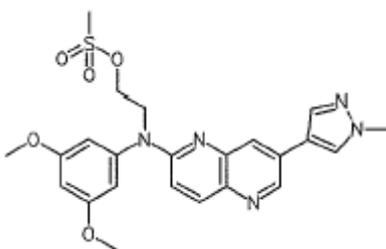
Se agregó NaH (11.2 mg; 0.279 mmol) a una mezcla del intermedio 52 (0.050 g; 0.140 mmol) en DMF (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano (6 µL; 0.279 mmol) se agregó a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 72 horas. Se agregó NaH adicional (11.2 mg; 0.279 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y se agregó (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano (6 µL; 0.279 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y 65 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua helada (5 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x 10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo (0.118 g) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH: desde 99/1 hasta 98/2). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para producir 0.04 g (56%, sólido amarillo) del intermedio 51.

25

Ejemplo A3

Preparación del intermedio 12

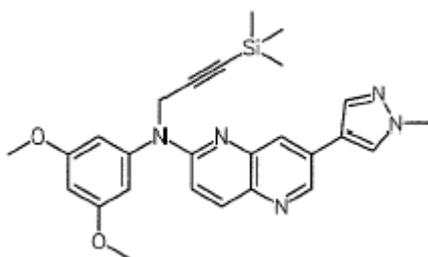
30



La reacción se realizó en condiciones anhidras bajo atmósfera de argón. Se agregó cloruro de metanosilfonilo (0.04 ml, 0.51 mmol) en forma de gotas a una mezcla del compuesto 1 (0.104 g, 0.26 mmol), trietilamina (0.083 ml, 0.59 mmol) y 4-dimetil-aminopiridina (0.004 g, 0.031 mmol) en diclorometano (2.10 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua helada (25 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La capa acuosa se concentró hasta secado, lo que produjo 0.153 g (123%) del intermedio 12, que se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

## Ejemplo A4

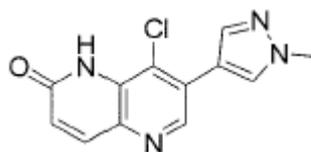
## Preparación del intermedio 13



La reacción se realizó en condiciones anhidras bajo atmósfera de argón. Se agregó NaH (60% en aceite mineral, 0.355 g, 8.86 mmol) en forma de porción a una solución del intermedio 9 (1.60 g, 4.43 mmol) en N,N-dimetilformamida (12.7 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y se agregó 3-bromo-1-trimetilsilil-1-propino (2.03 ml, 12.4 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas. Se agregó agua (450 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo (6.12 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil, gradiente de DCM al 100% a DCM al 95%, MeOH al 5%). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó, lo que produjo 1.60 g (77%) del intermedio 13.

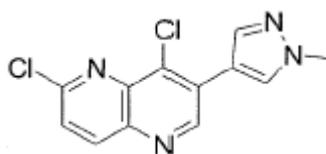
## Ejemplo A5

## a) Preparación del intermedio 14



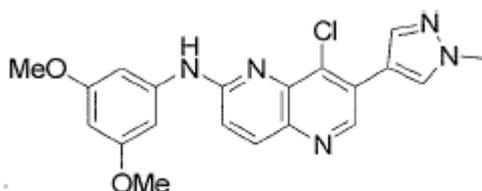
Una solución de HCl 6 M (16.4 ml, 98.3 mmol) se agregó a una solución del intermedio 5 (1.8 g, 6.55 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se basificó (pH=8) con una solución NaOH 3 M (35 ml) y se extrajo con una mezcla 9/1 de DCM y MeOH. Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta secado. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (40-63 µm, fase móvil, gradiente de DCM al 100% a DCM al 85%, MeOH al 15%). Las fracciones del producto se evaporaron hasta secado, lo que produjo 1.17 g (68%) del intermedio 14.

## b) Preparación del intermedio 15



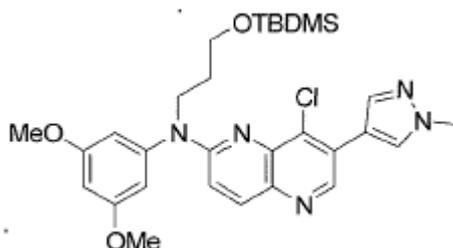
Se agregó cloruro de fosforilo (16 ml, 172 mmol) a una solución del intermedio 14 (1.2 g, 4.6 mmol) en cloroformo (16 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta secado. El residuo se tomó en una mezcla 95/5 de DCM y MeOH (30 ml), se enfrió a 0°C y se basificó cuidadosamente con una solución NaOH 3 M (10 ml). La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo dos veces con una mezcla 95/5 de DCM y MeOH. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta secado. El sólido residual se trituró en Et<sub>2</sub>O (50 ml), se filtró, se enjuagó con Et<sub>2</sub>O y se secó bajo vacío lo que produjo 1.15 g (89%) del intermedio mostrado.

c) Preparación del intermedio 16



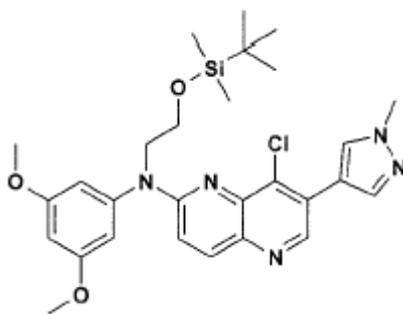
Se agregaron 3,5-Dimetoxianilina (587 mg, 3.83 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.34 ml, 7.67 mmol) a una suspensión de 2,8-dicloro-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridina (1.07 g, 3.83 mmol) en 1-propanol (30 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 16 horas. Se agregaron de nuevo 3,5-Dimetoxianilina (176 mg, 1.15 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.34 ml, 7.67 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. Se agregó 3,5-Dimetoxianilina (176 mg, 1.15 mmol), la mezcla se sometió a reflujo durante 16 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con EtOH y se secó bajo vacío. El sólido se tomó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y se extrajo con una mezcla 9/1 de DCM y MeOH. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron hasta secado y se secaron bajo vacío durante 16 horas lo que produjo 840 mg (55%) del intermedio 16 que se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

d) Preparación del intermedio 17



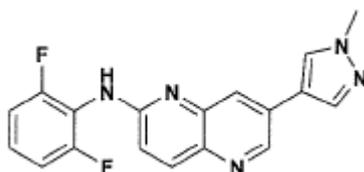
Se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 91 mg, 2.3 mmol) a una solución del intermedio 16 (300 mg, 0.76 mmol) en DMF (7.5 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos y se agregó (3-bromopropoxi)-tert-butildimetilsilano (0.264 ml, 1.14 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta secado lo que produjo 616 mg del intermedio 17 que se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Preparación análoga del intermedio 29 partiendo del intermedio 16



## Ejemplo A6

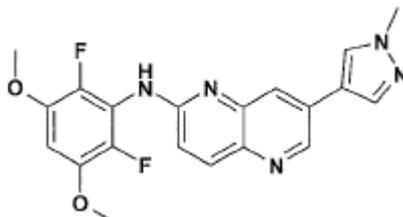
## 5 Preparación del intermedio 30



- 10 Se agregó Bis(trimetilsilil)amida de potasio 1M en THF (6.29 mL; 6.29 mmol) a una solución de 2,6-difluoroanilina (0.369 mL; 3.43 mmol) en THF (8 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y el intermedio 8 (0.700 g; 2.86 mmol) se agregó. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante la noche. Agua (200 mL) se agregó y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica se agitó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo (1 g, sólido marrón) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: desde DCM al 100% a DCM al 99%, MeOH al 1%). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para producir 0.901 g (93%) del intermedio 30. MP: 209°C (DSC).
- 15

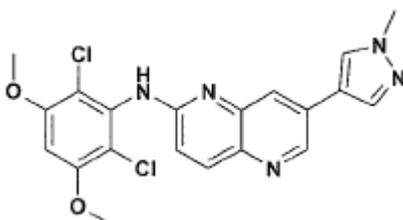
Preparación análoga del intermedio 28 partiendo del intermedio 8

20



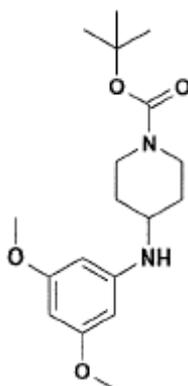
Preparación análoga del intermedio 36 partiendo del intermedio 8

25



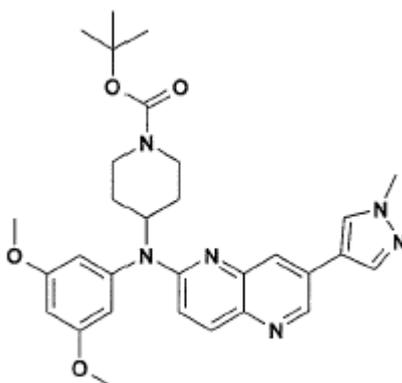
## Ejemplo A7

## 30 a) Preparación del intermedio 35



5 Se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (6.82 g; 32.2 mmol) y ácido acético (0.6 mL) a una mezcla de 3,5-dimetoxianilina (3.08 g; 20.1 mmol) y 1-boc-4-piperidona (4.00 g; 20.1 mmol) en dicloroetano (150 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 65 horas. Se agregaron agua helada (150 mL) y una solución acuosa saturada de  $K_2CO_3$  (400 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (4 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron para producir 6.80 g (100%, sólido blanco) del intermedio 35. El producto se utilizó como tal en la siguiente etapa.

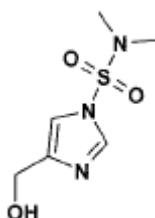
10 b) Preparación del intermedio 34



15 Se agregó  $Pd(OAc)_2$  (0.02 g; 0.08 mmol) a una mezcla del intermedio 8 (0.40 g; 1.63 mmol), el intermedio 35 (0.77 g; 2.28 mmol),  $Cs_2CO_3$  (1.59 g; 4.89 mmol) y Ruphos (0.01 g; 0.02 mmol) en dioxano (6 mL). La mezcla se calentó a 100°C durante la noche. Se agregó agua (200 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (4 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 100/0 a 95/5). Las fracciones del producto se recolectaron y se concentraron para producir 0.30 g del intermedio 34 (pureza 12%, contaminado por 88% del intermedio 8).

Ejemplo A8

25 a) Preparación del intermedio 38

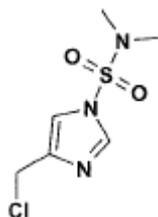


30 Se agregó borohidruro de sodio (0.994 g; 26.28 mmol) en forma de porción a una solución de 4-formil-N,N-dimetil-1Himidazol-1-sulfonamida (CAS 140174-48-7) (4.45 g; 21.9 mmol) en MeOH (45 mL) a 5°C bajo flujo de  $N_2$ . La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió sobre agua helada, se extrajo

con DCM, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó hasta secado. El residuo se cristalizó a partir de  $\text{Et}_2\text{O}$ . El precipitado se filtró y se secó lo que produjo 2.5 g (56%) del intermedio 38 M.P.: 99°C (Kofler).

b) Preparación del intermedio 37

5



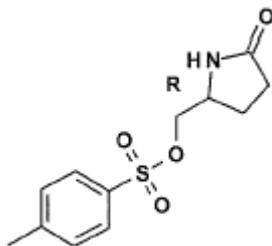
10 Se agregaron cloruro de metanosulfonilo (0.249 mL; 3.22 mmol) y  $\text{LiCl}$  (0.341 g; 8.04 mmol) a una solución del intermedio 38 (0.550 g; 2.68 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.747 mL; 5.36 mmol) en THF (6 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 3 horas. Agua (100 mL) se agregó y la mezcla se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (75 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para producir 0.597 g (100%, aceite amarillo con tendencia a cristalizar) (almacenado a 4°C) del intermedio 37. El producto se utilizó como tal en la siguiente etapa.

15

Ejemplo A9

Preparación del intermedio 39

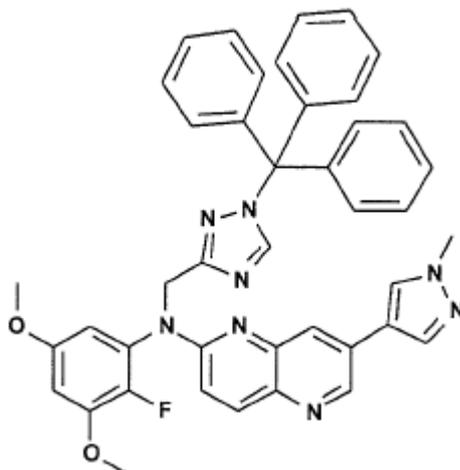
20



25 Se agregaron sucesivamente  $\text{Et}_3\text{N}$  (7.46 mL; 52.11 mmol), cloruro de p-toluenosulfonilo (9.94 g; 52.11 mmol) y DMAP (531 mg; 4.34 mmol) a una solución de (R)-(-)-5-(hidroximetil)-2-pirrolidinona (CAS 66673-40-3) (5 g; 43.43 mmol) en DCM (75 mL) a 5°C bajo flujo de  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó una solución acuosa de  $\text{HCl}$  1N. La mezcla se extrajo con DCM (3 veces). La capa orgánica se agitó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el solvente se evaporó hasta secado. El residuo se tomó en ACN, se filtró, se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se secó lo que produjo 8.44 g (72%) del intermedio 39.

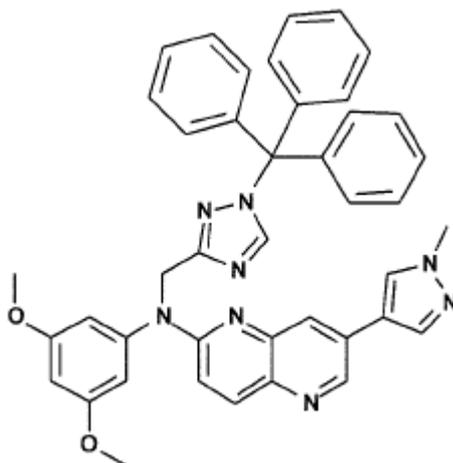
30 Ejemplo A10

Preparación del intermedio 41



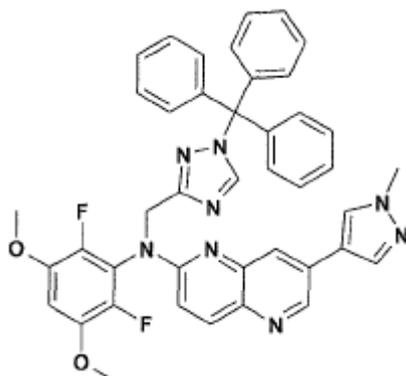
5 Se agregó NaH (0.105 g; 2.64 mmol) a una solución del intermedio 33 (0.5 g; 1.32 mmol) en DMF (13 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos y 1H-1,2,4-Triazol-3-metanol, 1-(trifenilmetil)-,3-metanosulfonato (CAS: 163009-16-3) (1.11 g; 2.64 mmol) se agregó en forma de porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 16 horas. EtOAc (100 mL) se agregó y la mezcla se lavó con salmuera (3 x 100 mL). La capa orgánica se agito sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo (1.54 g, espuma naranja) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 99/1 a 95/5). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para producir 0.785 g (85%, espuma amarilla) del intermedio 41.

10 Preparación análoga del intermedio 40 partiendo del intermedio 9



15

Preparación análoga del intermedio 42 partiendo del intermedio 28

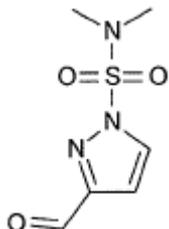


20

## Ejemplo A11

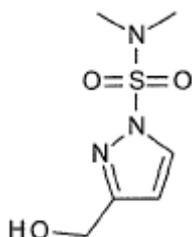
## a) Preparación del intermedio 43

5



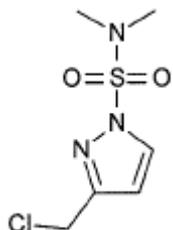
10 Se agregó cloruro de dimetilsulfamilo (3.09 mL; 28.62 mmol) a una solución de 1-H-pirazol-3-carbaldehído (2.5 g; 26.02 mmol) y trietilamina (5.96 mL; 41.63 mmol) en ACN (25 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta secado. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-45 mm, 80 g; fase móvil: DCM al 99%, MeOH al 1%). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporó hasta secado lo que produjo 4.42 g del intermedio 43 (84%).

## 15 b) Preparación del intermedio 44



20 Se agregó borohidruro de sodio (987.41 mg; 26.1 mmol) en forma de porción a una solución del intermedio 43 (4.42 g; 21.75 mmol) en MeOH (50 mL) a 5°C. La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente 2 horas, se vertió sobre agua helada, se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta secado. El producto crudo se tomó con Et<sub>2</sub>O. El precipitado se filtró y se secó lo que produjo 3.04 g del intermedio 44 (73%).

## 25 c) Preparación del intermedio 45



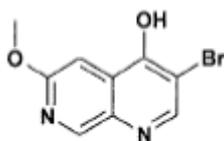
30 Se agregaron sucesivamente trietilamina (4.24 mL; 29.63 mmol), cloruro de metanosilfonilo (1.38 mL; 17.78 mmol) y cloruro de litio (1.88 g; 44.45 mmol) a una solución del intermedio 44 (3.04 g; 14.82 mmol) en THF (75 mL) a 5°C bajo flujo de N<sub>2</sub> y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta secado lo que produjo 3.82 g del intermedio 45 que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

35

## Ejemplo A12

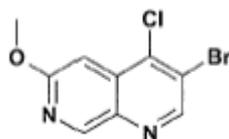
## a) Preparación del intermedio 57

40



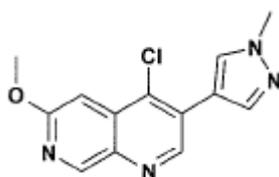
5 Se solubilizó 6-metoxi-1,7-naftiridin-4(1H)-ona (CAS 952059-64-2) (19.2 g; 66.2 mmol) al calentar en ácido acético (300 mL) y se agregó N-bromosuccinimida (17.7 g; 99.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado amarillo resultante se filtró y sucesivamente se lavó con ácido acético (2 x 100 mL) y Et<sub>2</sub>O (2 x 200 mL) para producir 16.3 g (96%, sólido amarillo pálido) del intermedio 57 que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

10 b) Preparación del intermedio 58



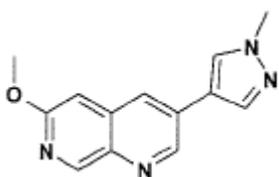
15 La reacción se realizó en 2 lotes del intermedio 57 (16.3 g; 63.9 mmol) y (10.1 g; 39.6 mmol): POCl<sub>3</sub> (160 mL; 1.72 mol) se agregó a una mezcla del intermedio 57 (16.3 g; 63.9 mmol) en cloroformo (160 mL). La solución se agitó a reflujo durante 2 horas, se concentró y se secó bajo vacío. El sólido residual se tomó con EtOAc (300 mL), se enfrió a 0°C y se basificó cuidadosamente con una solución acuosa 3 M de NaOH (250 mL). Luego, la mezcla resultante se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se combinaron con la otra lote (desde 10.1 g del intermedio 57) y se concentró para producir 26.5 g (rendimiento general 94%, sólido amarillo pálido) del intermedio 58 que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

25 c) Preparación del intermedio 59



30 La reacción se realizó en 2 lotes del intermedio 58 (21.5 g; 78.6 mmol) y (9.8 g; 358 mmol): una solución del intermedio 58 (21.5 g; 78.6 mmol), éster de pinacol de ácido 1-metilpirazol-4-borónico (17.2 g; 82.5 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 g; 236 mmol) en una mezcla de dioxano (510 mL) y agua (210 mL) se desgasificó y se llenó de nuevo con argón (la operación se repitió 3 veces). Se agregó PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.21 g; 3.93 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó y llenó de nuevo con argón (la operación se repitió dos veces) y se agitó a 110°C durante 16 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente y concentración de la solución, el residuo se combinó con la otra lote (desde 9.8 g). Se agregó una mezcla de EtOAc (800 mL) y MeOH (100 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (500 mL) y agua (300 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con una mezcla de EtOAc y MeOH (9/1; 3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron hasta secado. El sólido resultante se trituroó en Et<sub>2</sub>O (500 mL), se filtró y se enjuagó con Et<sub>2</sub>O (200 mL) para producir 29.3 g (rendimiento general 93%, sólido rojo- marrón) del intermedio 59 M.P.: 180°C (DSC).

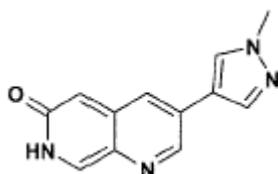
40 d) Preparación del intermedio 60



45

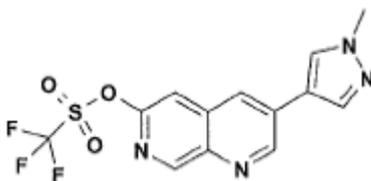
Una cantidad catalítica de Níquel Raney, 50% de lechada en agua (1.88 g; 32.0 mmol) se lavó dos veces con EtOH y se recolectó después de decantación. Esta cantidad catalítica se agregó a una solución del intermedio 59 (29.3 g; 107 mmol) en una mezcla de EtOH (500 mL), THF (500 mL) y NaOH 1N (112 mL; 112 mmol). La mezcla se purgó y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar) a 50°C durante 65 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite® que se lavó con una mezcla de THF y EtOH (1/1; 400 mL) y se concentró. El residuo (sólido marrón) se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: desde DCM al 98%, MeOH al 2% a DCM al 95%, MeOH al 5%). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó. El sólido resultante (16.5 g, sólido naranja) se trituró en Et<sub>2</sub>O (300 mL), se filtró y se lavó con Et<sub>2</sub>O (100 mL) para producir 13.15 g (51%, sólido beige) del intermedio 60. M.P.: 161°C (DSC).

e) Preparación del intermedio 61



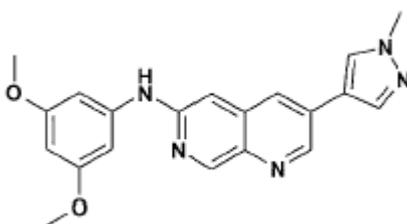
Se agregó AlCl<sub>3</sub> (16.6 g; 125 mmol) en una porción a una solución del intermedio 60 (5 g; 20.8 mmol) en 1,2-dicloroetano (300 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó MeOH (500 mL). La mezcla se concentró bajo presión reducida, se tomó en una mezcla de MeOH y DCM (8/2; 1L), se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: desde DCM al 95%, MeOH al 5% a DCM al 80%, MeOH al 20%). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para producir 13.8 g (sólido marrón) del intermedio 61 que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

f) Preparación del intermedio 62



Se agregó N-Fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (14.9 g; 41.6 mmol) en forma de porción a una suspensión del intermedio 61 (13.8 g; 20.8 mmol) y Et<sub>3</sub>N (43.5 mL; 312 mmol) en una mezcla de DCM (400 mL) y DMF (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 65 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se tomó en una mezcla de EtOAc (500 mL) y salmuera (500 mL), se filtró a través de una almohadilla de celite® que se enjuagó con EtOAc (200 mL) y salmuera (200 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo (25.2 g, aceite marrón) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: desde DCM al 100% a DCM al 96%, MeOH al 4%). Las fracciones que contienen el producto se recolectaron y el solvente se evaporó. El residuo resultante (3.5 g, aceite marrón pálido) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: desde DCM al 100% a DCM al 98%, MeOH al 2%). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para producir 1.02 g (14% en 2 etapas del intermedio 60, sólido beige) del intermedio 62.

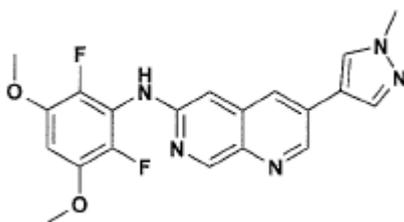
g) Preparación del intermedio 63



La reacción se realizó en 2 lotes del intermedio 62 (0.57 g; 1.58 mmol) y (0.42 g; 1.17 mmol): una solución del intermedio 62 (0.57 g; 1.58 mmol), 3,5-dimetoxianilina (0.29 g; 1.89 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.54 g; 4.73 mmol) y xantfos (0.05 g; 0.08 mmol) en tolueno (40 mL) se desgasificó y llenó de nuevo con argón (la operación se repitió 3 veces). Se agregó Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0.04 g; 0.047 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y llenó de nuevo con argón (la operación se repitió dos veces), se agitó a 110°C durante 16 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se tomó en una mezcla de agua (100 mL) y DCM (100 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. Los residuos procedentes de las 2 lotes se combinaron y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 99/1 a 97/3). Las fracciones del producto se recolectaron y se concentraron. El sólido resultante se trituró en Et<sub>2</sub>O (30 mL), se filtró, se enjuagó con Et<sub>2</sub>O (10 mL) y se secó bajo vacío para producir 0.66 g (rendimiento general 63%) del intermedio 63 (M.P.: 208°C (DSC)).

## Ejemplo A13

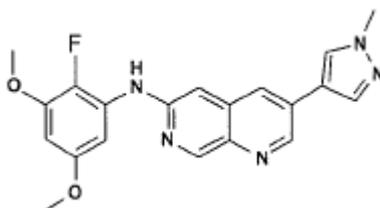
15 a) Preparación del intermedio 64



20 Se realizaron dos reacciones, sobre el intermedio 62 respectivamente sobre 0.938 g y 0.100 g, se combinaron para el tratamiento final. La síntesis se describe adelante:  
Una solución del intermedio 62 (0.938 g; 2.62 mmol), 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (0.990 g; 5.24 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.26 g; 13.1 mmol) y xantfos (0.151 g; 0.26 mmol) en una mezcla de tolueno (65 mL) y dioxano (20 mL) se desgasificó y llenó de nuevo con argón (la operación de repitió 3 veces). Se agregó Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0.144 g; 0.16 mmol).  
25 La mezcla resultante se desgasificó y llenó de nuevo con argón (la operación se repitió dos veces), se agitó a 110°C durante 65 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se agrupó con la mezcla de reacción se realizó en 0.1 g del intermedio 62 en una mezcla de DCM (200 mL) y MeOH (50 mL), se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 99/1 a 97/3). Las fracciones que contienen el producto se recolectaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.578 g, sólido naranja) se trituró en  
30 Et<sub>2</sub>O (30 mL), se filtró, se enjuagó con Et<sub>2</sub>O (10 mL) y se secó bajo vacío a 80°C durante la noche para producir 0.431 g (37%, sólido amarillo) del intermedio 64. M.P.: 228°C (DSC).

Preparación análoga del intermedio 65 partiendo del intermedio 62

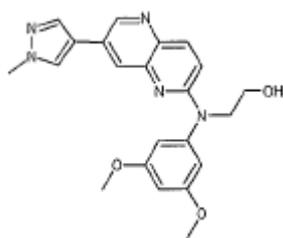
35



## B. Preparación de los compuestos

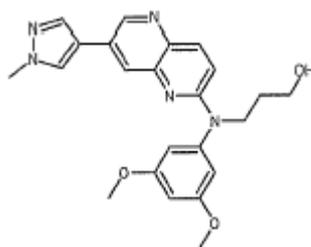
40 Ejemplo B1

Preparación del compuesto 1



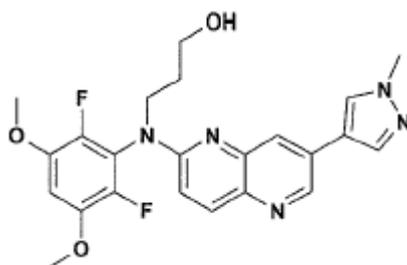
5 La reacción se realizó en condiciones anhidras bajo atmósfera de argón. Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF; 7.3 ml, 7.3 mmol) a una solución del intermedio 10 (crudo 3.17 g, máximo 5.53 mmol) en THF (120 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron agua helada (400 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (600 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (1 x 800 ml y 2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil, gradiente de DCM al 100% a DCM al 98%, MeOH al 2%). Las fracciones deseadas se recolectaron y el solvente se evaporó, lo que produjo 1.51 g (67% más de 2 etapas) del compuesto 1.

Preparación análoga del compuesto 2



15 partiendo del intermedio 11

Preparación análoga del compuesto 22 partiendo del intermedio 31

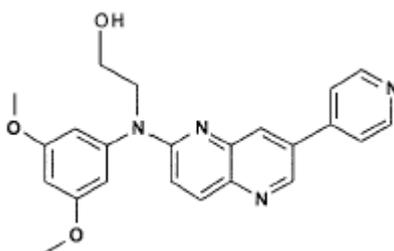


20

Ejemplo B1-a

Preparación del compuesto 61

25



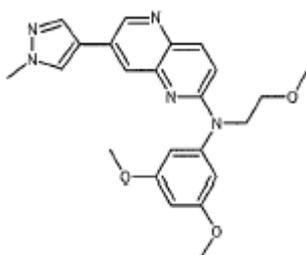
30 El intermedio 51 (0.04 g; 0.077 mmol) se disolvió en una mezcla de HCl acuoso 3 N (2 mL) y THF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se detuvo con una solución 3 M de NaOH (4 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo (goma amarilla) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 98/2). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó. El sólido amarillo se trituroó en Et<sub>2</sub>O (15

mL). El líquido sobrenadante se eliminó y el sólido resultante se agitó bajo vacío (70°C, 5h) para producir 0.022 g (71%, sólido amarillo pálido) del compuesto 61. MP: 209°C (Buchi M-560).

Ejemplo B2

5

Preparación del compuesto 3



10

La reacción se realizó en condiciones anhidras bajo atmósfera de argón. Se agregó NaH (60% en aceite mineral, 0.1 g, 2.5 mmol) a una mezcla del intermedio 9 (0.3 g, 0.83 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos y se agregó éter de bromo-etil metilo (0.31 ml, 3.32 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua helada (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil, gradiente de DCM al 100% a DCM al 90%, MeOH al 10%). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3 x 60 ml). La capa orgánica se agitó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró.

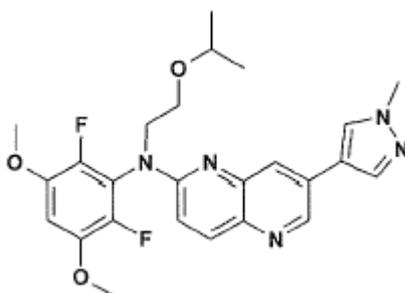
15

20

El residuo se trituró en éter de dietilo (4 x 5 ml) y se secó bajo vacío, lo que produjo 0.222 g (64%) del compuesto 3 (MP:138°C (DSC)).

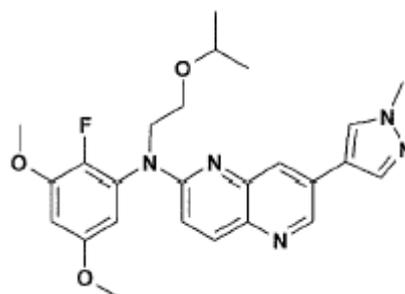
Preparación análoga del compuesto 35 partiendo del intermedio 28

25



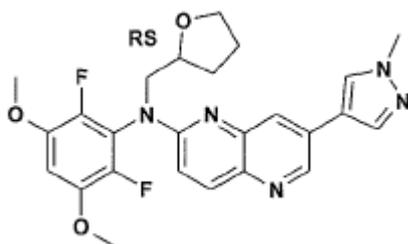
Preparación análoga del compuesto 36 partiendo del intermedio 33

30



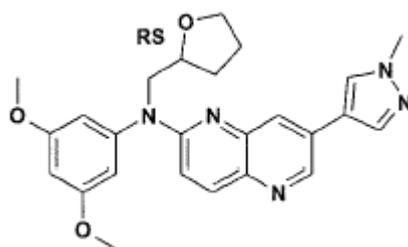
Preparación análoga del compuesto 45 partiendo del intermedio 28

35



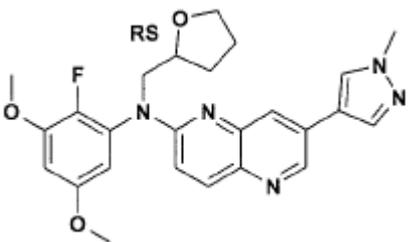
Preparación análoga del compuesto 50 partiendo del intermedio 9

5



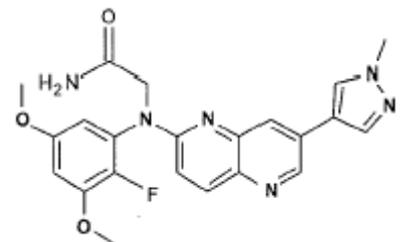
Preparación análoga del compuesto 51 partiendo del intermedio 33

10



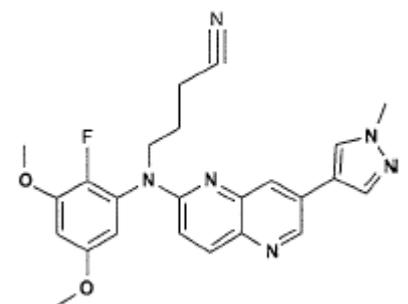
Preparación análoga del compuesto 54 partiendo del intermedio 33

15

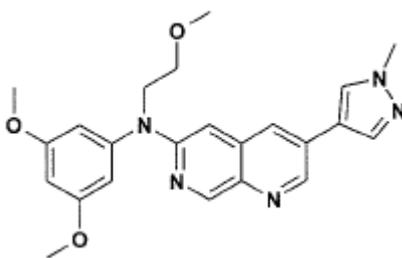


Preparación análoga del compuesto 57 partiendo del intermedio 33

20



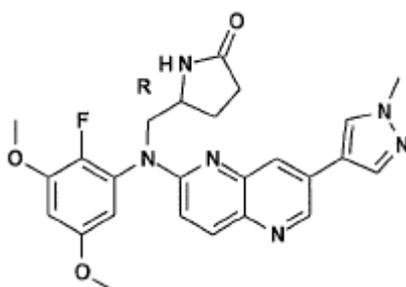
Preparación análoga del compuesto 69 partiendo del intermedio 63



## Ejemplo B2a-1

5

Preparación del compuesto 40



10

Se agregó NaH (0.380 g; 9.49 mmol) a una solución del intermedio 33 (0.900 g; 2.37 mmol) en DMF (18 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos y se agregó el intermedio 39 (0.958 g; 3.56 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron agua (100 mL) y salmuera (150 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo (1.96 g, aceite marrón) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 100/0 a 95/5). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó. El sólido resultante se trituró en Et<sub>2</sub>O y se secó bajo vacío para producir 0.354 g (31%, sólido amarillo) del compuesto esperado que se purificó de nuevo mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 98/2 a 96/4). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó lo que produce 2 fracciones que se trituraron en Et<sub>2</sub>O. Los precipitados se filtraron y se secaron bajo vacío para producir 0.071 g (6%, sólido amarillo) del compuesto 40 y 0.207 g (18%, sólido amarillo) del compuesto 40 M.P.: descomposición que inicia desde 211°C, DSC).

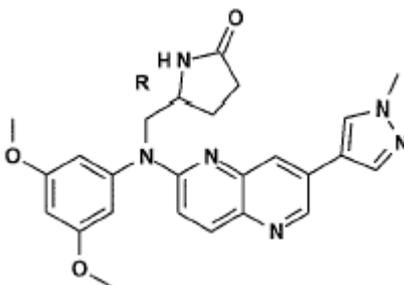
15

20

## Ejemplo B2a-2

25

Preparación del compuesto 41



30

Se agregó NaH (0.443 g; 11.1 mmol) a una solución del intermedio 9 (1.00 g; 2.77 mmol) en DMF (20 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos y se agregó el intermedio 39 (CAS 128899-31-0) (1.12 g; 4.16 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron agua (250 mL) y salmuera (100 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo (2.47 g, aceite marrón) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 100/0 a 95/5). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para producir 0.289 g (sólido amarillo) del compuesto esperado que se purificó de nuevo mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/metanol 98/2 a 95/5). Las fracciones del

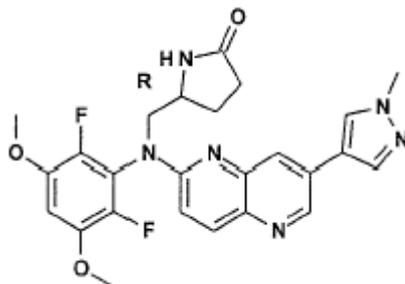
35

producto se recolectaron y el solvente se evaporó para producir 0.235 g (19%, sólido beige) del compuesto 41. M.P.: la descomposición inicia desde 276°C, DSC).

## Ejemplo B2a-3

5

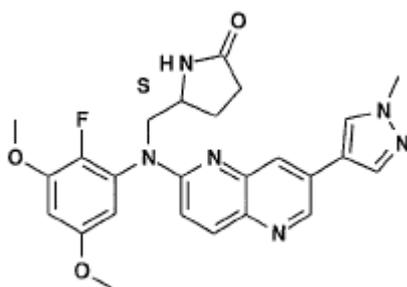
## Preparación del compuesto 42



10 Se agregó NaH (0.362 g; 9.04 mmol) a una solución del intermedio 28 (0.900 g; 2.26 mmol) en DMF (20 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos y se agregó el intermedio 39 (0.913 g; 3.39 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 72 horas. Se agregaron agua (100 mL) y salmuera (150 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo (2.42 g, aceite marrón) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/MeOH 100/0 a 98/2). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para producir 0.502 g (goma amarilla) del producto esperado que se purificó de nuevo mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40 μm, eluyente: DCM/MeOH 99/1 a 97/3). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó. El residuo resultante se trituró en Et<sub>2</sub>O. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío para producir 0.239 g (21%, sólido amarillo) del compuesto 42. M.P.: la descomposición inicia desde 233°C (DSC).

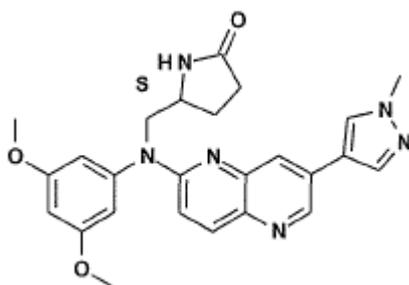
## Ejemplo B2a-4

## 25 Preparación del compuesto 43



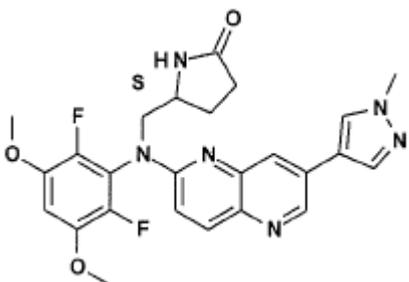
30 Se agregó NaH (0.380 g; 9.49 mmol) a una solución del intermedio 33 (0.900 g; 2.37 mmol) en DMF (18 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos y se agregó (S)-(+)-5-(hidroxi-metil)-2-pirrolidinona p-toluenosulfonato (CAS 51693-17-5) (0.958 g; 3.56 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron agua (100 mL) y salmuera (150 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo (3.34 g, aceite marrón) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 100/0 a 96/4). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó. El residuo resultante se trituró en Et<sub>2</sub>O y se secó bajo vacío para producir 0.277 g (25%, sólido marrón) del compuesto 43. M.P.: la descomposición inicia desde 221°C (DSC).

## 40 Preparación análoga del compuesto 37 partiendo del intermedio 9



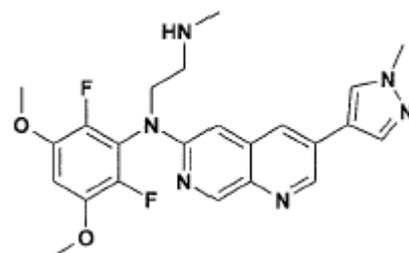
Preparación análoga del compuesto 44 partiendo del intermedio 28

5



Ejemplo B2a-5

10 Preparación del compuesto 70



15 Se agregó NaH (0.160 g; 4.00 mmol) a una solución del intermedio 64 (0.397 g; 1.00 mmol) en DMF (10 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 45 minutos y se agregó clorhidrato de (2-cloroetil)-metilamina (CAS 4535-90-4) (0.195 g; 1.50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora luego, a temperatura ambiente durante 65 horas. Se agregaron agua (30 mL) y salmuera (70 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el solvente se evaporó. El residuo (0.85 g, sólido rojo- marrón) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: desde 95/5/0 a 90/10/0 a 90/10/1). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para producir 230 mg de un residuo de intermedio que se trituró en Et<sub>2</sub>O (20 mL). El precipitado se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó bajo vacío a 80°C durante 16 horas para producir 210 mg (47%) del compuesto 70. M.P.:148°C (DSC).

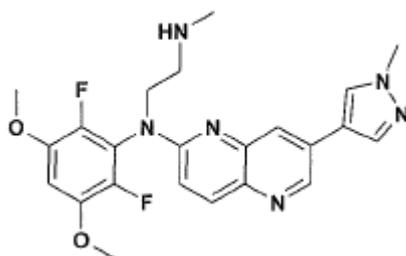
20

25

Ejemplo B2a-6

Preparación del compuesto 46

30

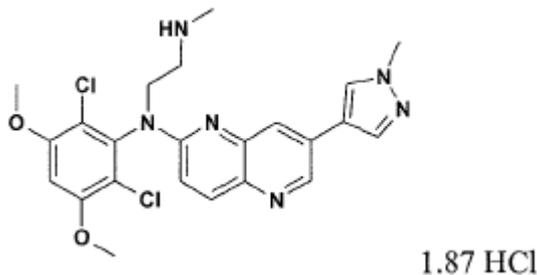


Dos reacciones realizadas en el intermedio 28 respectivamente en 1.00 g y 0.050 g se combinaron para el tratamiento final. La síntesis se describe adelante:

- 5 Se agregó NaH (0.403 g; 10.1 mmol) a una solución del intermedio 28 (1.00 g; 2.52 mmol) en DMF (25 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos y se agregó clorhidrato cloruro de metilaminoetilo (0.491 g; 3.78 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. Se combinaron la mezcla de reacción y la mezcla de reacción (desde 0.05 g del intermedio 28). Se agregaron agua (100 mL) y salmuera (150 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo (4.43 g, aceite marrón) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 100/0 a 93/7). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó. La fracción resultante se trituró en Et<sub>2</sub>O (4 x 5 mL) y se secó bajo vacío para producir 0.208 g (18%, sólido amarillo) del compuesto 46. Se purificaron 0.184 g de esta fracción mediante SFC aquiral sobre (AMINO 6 μm 150x 21.2 mm; fase móvil: isopropilamina al 0.3%, CO<sub>2</sub> al 75%, MeOH al 25%). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó. El residuo (145 mg) se cristalizó a partir de Et<sub>2</sub>O para dar, después de filtración, 124 mg (11%) del compuesto 46. M.P.:157°C (DSC).

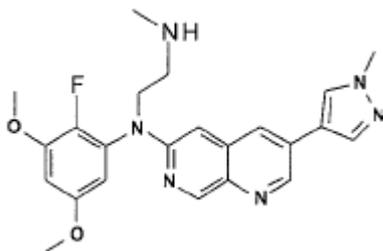
Preparación análoga del compuesto 52 partiendo del intermedio 36

20



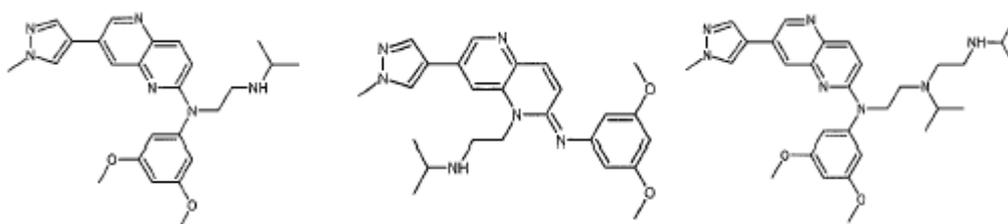
Preparación análoga del compuesto 73 partiendo del intermedio 65

25



Ejemplo B3

30 Preparación de



Compuesto 4 (HCl 2.69 H<sub>2</sub>O 2.91)

## Compuesto 5

## Compuesto 6

Una mezcla del intermedio 9 (0.5 g, 1.4 mmol), bromuro de tetrabutil amonio (0.11 g, 0.35 mmol) e hidróxido de potasio (1.16 g, 20.8 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (7.5 ml) y agua (0.6 ml) se calentó a 50°C durante 1 hora. Se agregó clorhidrato cloruro de isopropilaminoetilo (0.39 g, 2.5 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante la noche. Se agregó agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con una mezcla de diclorometano/metanol 95/5 (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil, gradiente de DCM al 98%, MeOH al 2% a DCM al 90%, MeOH al 10%). Las fracciones deseadas se recolectaron y el solvente se evaporó, lo que produjo 0.233 g de un residuo que se presentó además para la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil, gradiente de DCM al 95%, MeOH al 5% a DCM al 95%, MeOH al 5%, NH<sub>4</sub>OH al 0.1%). Las fracciones deseadas se recolectaron y el solvente se evaporó, lo que produjo 0.13 g de la fracción 1 que consistía de una mezcla del compuesto 4 y el compuesto 5.

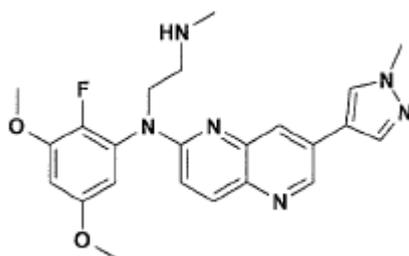
Alternativamente una mezcla del compuesto 4 y 6 se puede obtener utilizando las siguientes condiciones anhidras: En condiciones anhidras bajo atmósfera de argón, NaH (60% en aceite mineral, 0.232 g, 5.8 mmol) se agregó lentamente a una suspensión del intermedio 9 (0.35 g, 0.97 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos. Se agregó clorhidrato cloruro de isopropilaminoetilo (0.459 g, 2.9 mmol) en forma de porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se detuvo con una solución saturada de cloruro de amonio (15 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta secado. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil, gradiente de DCM al 95%, MeOH al 5% a DCM al 90%, 10%). Las fracciones se recolectaron y el solvente se evaporó lo que produjo 0.22 g de la fracción 2 compuesta de una mezcla del compuesto 4 y compuesto 6.

La fracción 1 y la fracción 2 se combinaron y se purificaron mediante SFC aquiral (fase móvil, isopropilamina al 0.3%, CO<sub>2</sub> al 86%, MeOH al 14%). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron, lo que produjo 17 mg del compuesto 5, 168 mg del compuesto 4 y 60 mg de la fracción del producto 3 que contiene el compuesto 4 y compuesto 6.

El compuesto 4 se convirtió en la sal de HCl (3eq. solución 1 M en agua) en Et<sub>2</sub>O y se trituro. El precipitado se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó bajo vacío, lo que produjo 153 mg del compuesto 4 (mp = 175°C Kofler). La fracción del producto 3 se purificó mediante SFC quiral sobre (5 µm de fase móvil, isopropilamina al 0.3%, CO<sub>2</sub> al 85%, MeOH al 15%), lo que produjo 22 mg del compuesto 6.

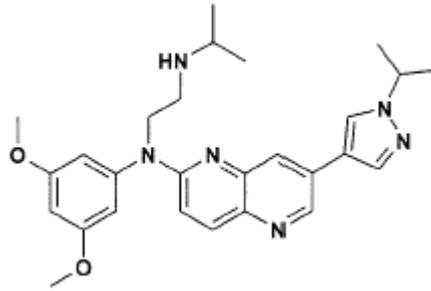
## Ejemplo B3a

Preparación del compuesto 30



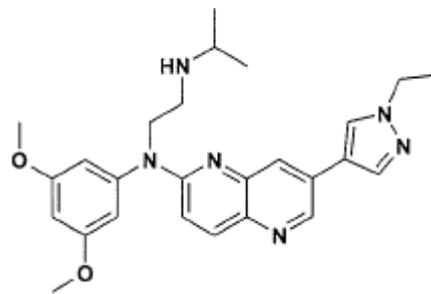
Una mezcla del intermedio 33 (0.56 g; 1.46 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0.12 g; 0.37 mmol) y KOH (1.23 g; 21.9 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (8.5 mL) y agua (1 mL) se calentó a 50°C durante 1 hora. Se agregó clorhidrato cloruro de metilaminoetilo (0.34 g; 2.63 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante la noche. Se agregó agua (200 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 98/2 a 85/15). Las fracciones que contienen el producto se recolectaron y se concentraron para producir después de trituration en Et<sub>2</sub>O y secado bajo vacío para producir 0.408 g del compuesto esperado. Este sólido se purificó mediante SFC aquiral sobre (AMINO 6 µm 150x21.2 mm; fase móvil: isopropilamina al 0.3%, CO<sub>2</sub> al 75%, MeOH al 25%) para producir 308 mg de un residuo de intermedio que se cristalizó a partir de Et<sub>2</sub>O para producir 256 mg (40%) del compuesto 30. MP: 120°C (goma) (Kofler).

Preparación análoga del compuesto 12 partiendo del intermedio 18



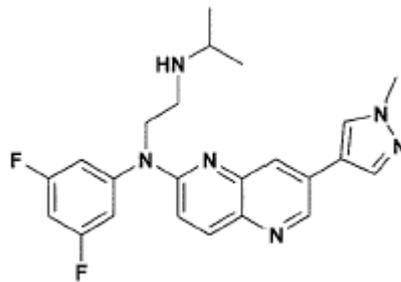
Preparación análoga del compuesto 13 partiendo del intermedio 23

5



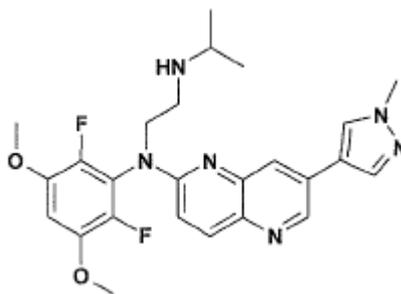
Preparación análoga del compuesto 23 partiendo del intermedio 32

10



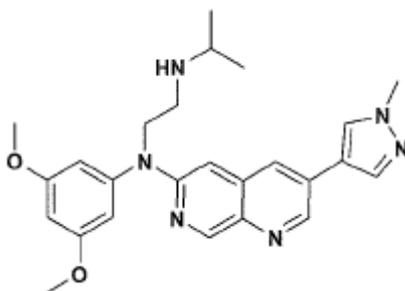
Preparación análoga del compuesto 26 partiendo del intermedio 28

15



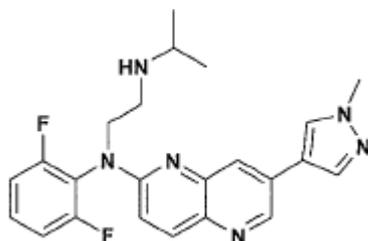
Preparación análoga del compuesto 68 partiendo del intermedio 63

20

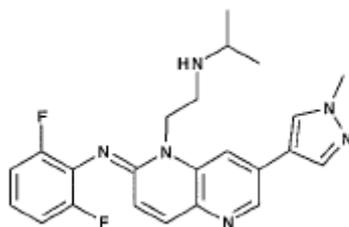


Ejemplo B3b

## 5 Preparación del compuesto 21



y el compuesto 20

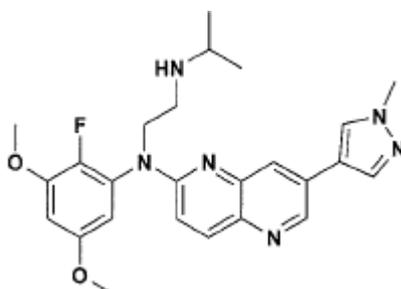


10 Una mezcla del intermedio 30 (0.66 g; 1.94 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0.16 g; 0.49 mmol) y KOH (1.63 g; 29.1 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (11 mL) y agua (1.6 mL) se calentó a 50°C durante 1 hora. Se agregó clorhidrato cloruro de isopropilaminoetilo (0.55 g; 3.49 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante la noche. Se agregó agua (400 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante

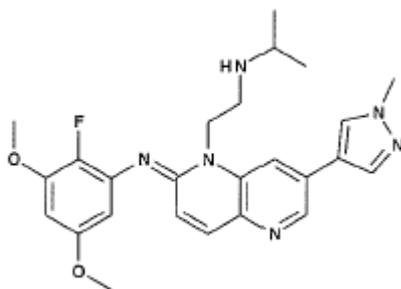
15 cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 100/0 a 85/15). Las fracciones que contienen el producto se recolectaron y se concentraron para producir 0.485 g de una mezcla del compuesto 20 y 21. Este sólido se purificó mediante SFC aquiral sobre (CIANO 6 µm 150x21.2 mm; fase móvil: isopropilamina al 0.3%, CO<sub>2</sub> al 80%, MeOH al 20%) para producir 40 mg del compuesto 20 (5%), M.P.: 130-134°C (Kofler), y 360 mg de un compuesto

20 intermedio que se cristalizó a partir de Et<sub>2</sub>O para producir 330 mg (40%) del compuesto 21. M.P.: 78°C (DSC).

Preparación análoga del compuesto 29



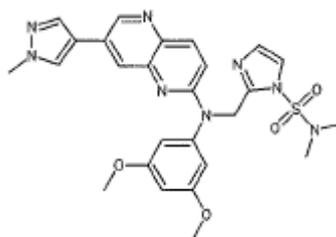
25 y el compuesto 28



partiendo del intermedio 33

#### 5 Ejemplo B4

Preparación del compuesto 7

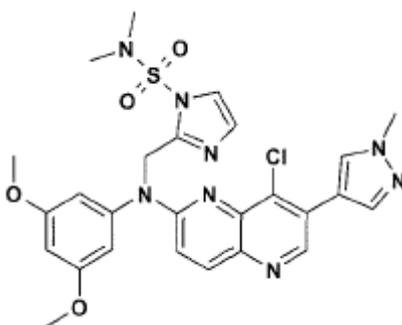


10

La reacción se realizó en condiciones anhidras bajo argón. Se agregó NaH (60% en aceite mineral; 0.083 g, 2.1 mmol) en forma de porción a una solución del intermedio 9 (0.5 g, 1.4 mmol) en DMF (7 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y 2-(clorometil)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida, (0.371 g, 1.7 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (3 x 40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil, gradiente de DCM al 99%, MeOH al 1% a DCM al 95%, MeOH al 5%). Las fracciones deseadas se recolectaron y el solvente se evaporó para producir 0.55 g (72%) del compuesto 7 que se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

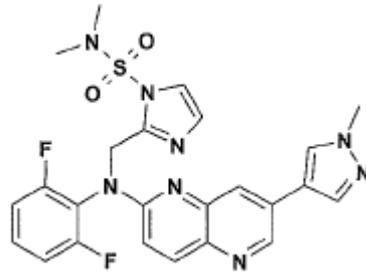
20

Preparación análoga del compuesto 17 partiendo del intermedio 16



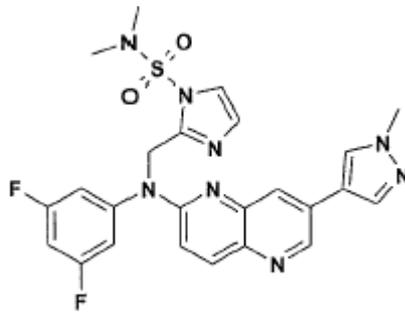
25

Preparación análoga del compuesto 18 partiendo del intermedio 30



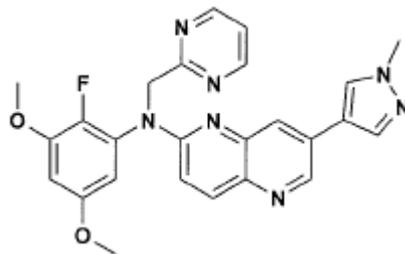
Preparación análoga del compuesto 25 partiendo del intermedio 32

5



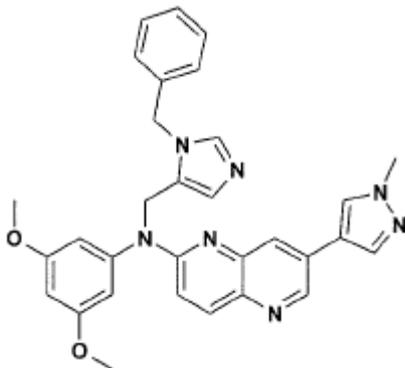
Preparación análoga del compuesto 27 partiendo del intermedio 33

10



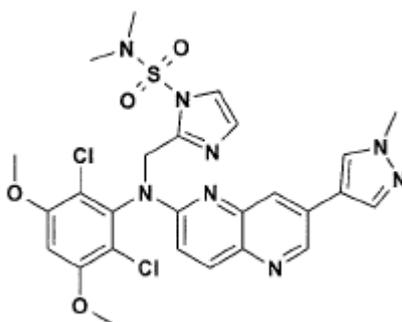
Preparación análoga del compuesto 32 partiendo del intermedio 9

15



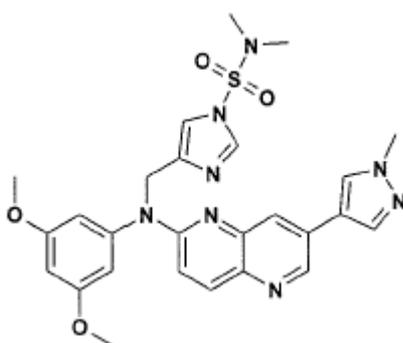
Preparación análoga del compuesto 33 partiendo del intermedio 36

20



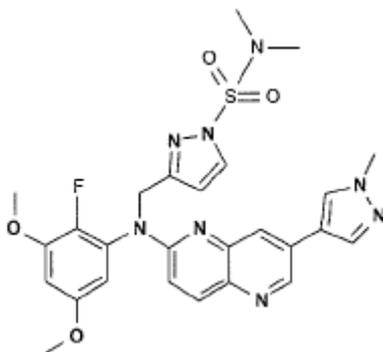
Preparación análoga del compuesto 38 partiendo del intermedio 9 y el intermedio 37

5



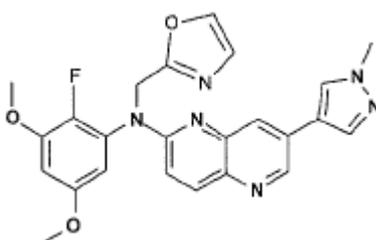
Preparación análoga del compuesto 56 partiendo del intermedio 33 y el intermedio 45

10



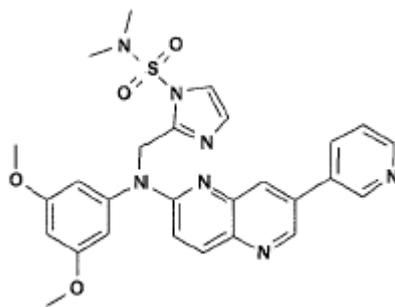
Preparación análoga del compuesto 58 partiendo del intermedio 33 y 1,3-oxazol-2-ilmetilmetanosulfonato (CAS 916810-51-0)

15

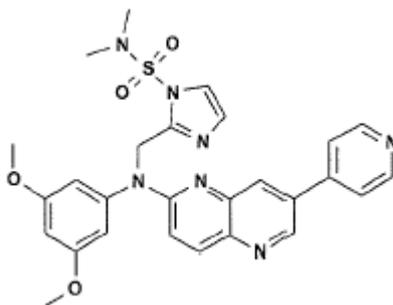


Preparación análoga del compuesto 60 partiendo del intermedio 46

20

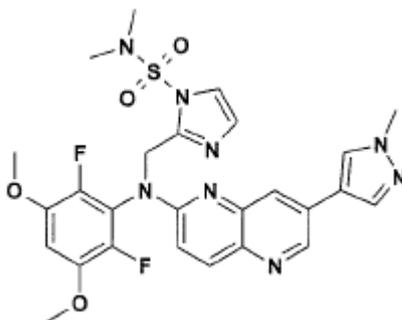


Preparación análoga del compuesto 63 partiendo del intermedio 52



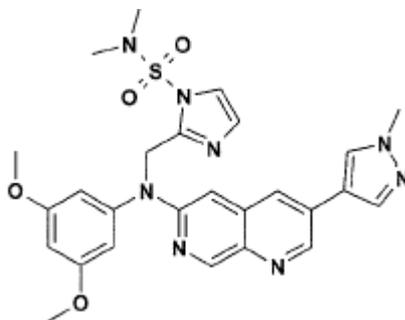
5

Preparación análoga del compuesto 64 partiendo del intermedio 28



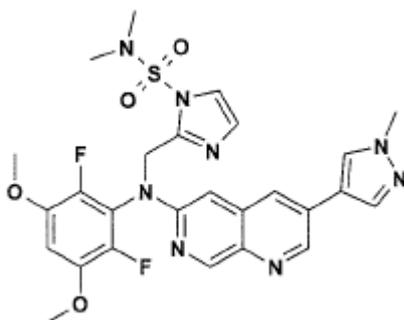
10

Preparación análoga del compuesto 66 partiendo del intermedio 63



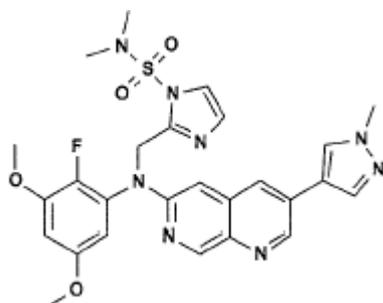
15

Preparación análoga del compuesto 71 partiendo del intermedio 64



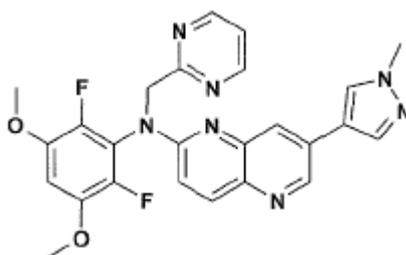
Preparación análoga del compuesto 76 partiendo del intermedio 65

5



Ejemplo B4a

10 Preparación del compuesto 14



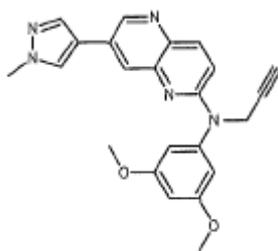
15 La reacción se realizó en 2 lotes del intermedio 28 (0.057 g; 0.14 mmol) y (0.23 g; 0.58 mmol): NaH (0.07 g; 1.74 mmol) se agregó a una solución del intermedio 28 (0.230 g; 0.58 mmol) en DMF (8 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos y se agregó clorhidrato de 2-(clorometil)pirimidina (0.143 g; 0.87 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas. Se agregó agua (200 mL) y la mezcla de reacción (desde 0.057 g del intermedio 28) se combinó a la mezcla. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo (1.73 g, aceite marrón) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 95/5). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para producir 0.295 g que se trituró en Et<sub>2</sub>O (4 x 5 mL). El sólido se filtró y se secó bajo vacío para producir 0.286 g (rendimiento general 81%, sólido amarillo) del compuesto 14 M.P.: 183°C (DSC).

25

Ejemplo B5

Preparación del compuesto 8

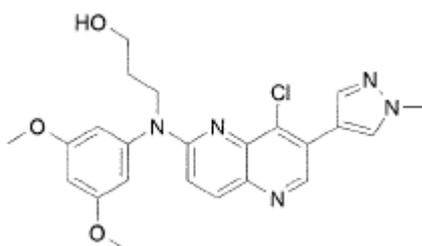
30



5 Se agregó carbonato de potasio (0.45 g, 3.4 mmol) a una mezcla del intermedio 13 (1.6 g, 3.4 mmol) en MeOH (34 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró hasta secado y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil, DCM al 98%, 2%). Las fracciones deseadas se recolectaron y el solvente se evaporó, lo que produjo 0.665 g (49%) del compuesto 8.

## Ejemplo B6

10 Preparación del compuesto 11

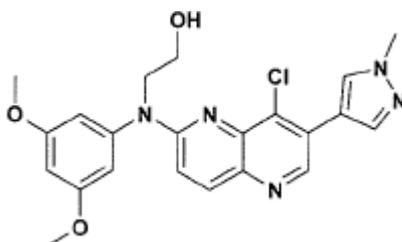


15 Una solución de tetrabutilamonio 1M en THF (1.13 ml, 1.13 mmol) se agregó a una solución del intermedio 17 (0.76 mmol) en THF (38 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron agua y una solución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y la mezcla se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta secado. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (40-63 mm, fase móvil, gradiente de DCM al 98%, % MeOH a DCM al 96%, MeOH al 4%). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta secado, lo que produjo 190 mg (55%) del compuesto 11 (MP: 167°C, DSC).

20

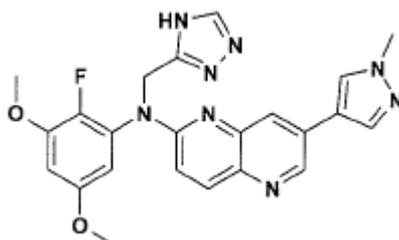
Preparación análoga del compuesto 15 partiendo del intermedio 29

25



## Ejemplo B7

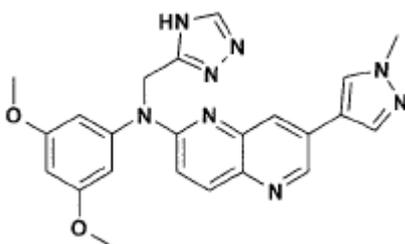
30 Preparación del compuesto 48



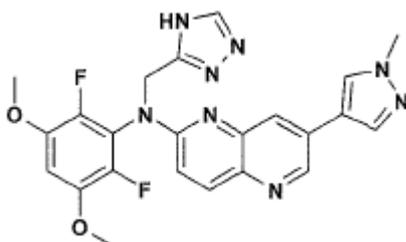
Se realizaron dos reacciones sobre el intermedio 41 respectivamente en 0.735 g y 0.05 g se combinaron para el tratamiento final. La síntesis se describe adelante:

5 HCl 12 M (0.436 mL; 5.23 mmol) se agregó a una solución del intermedio 41 (0.735 g; 1.05 mmol) en MeOH (15 mL) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción y la mezcla de reacción (desde 0.05 g del intermedio 41) se vertieron en una mezcla de agua helada (100 mL) y NaHCO<sub>3</sub> sólido (aproximadamente 20 g). La capa acuosa se extrajo con una mezcla de EtOAc/MeOH (9/1; 3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo (1.32 g, sólido amarillo) se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 97/3 a 93/7). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.500 g) se trituroó en Et<sub>2</sub>O (30 mL). El precipitado se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O (10 mL) y se secó bajo vacío a 80°C durante 16 horas para producir 0.420 g (rendimiento general 82%, sólido amarillo) del compuesto 48. M.P.: 216°C (DSC).

15 Preparación análoga del compuesto 47 partiendo del intermedio 40

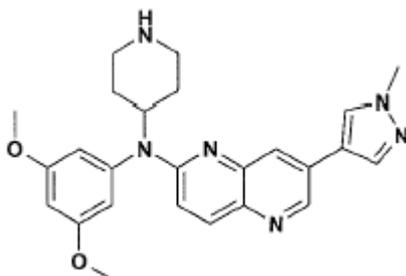


20 Preparación análoga del compuesto 49 partiendo del intermedio 42



25 Ejemplo B8

Preparación del compuesto 31



30 Se agregó HCl 4M en dioxano (6.9 mL; 27.7 mmol) a una mezcla del intermedio 34 (0.30 g; 0.55 mmol) en DCM (1.5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron una solución acuosa 2 M de NaOH (15 mL) y agua (130 mL) (pH = 14). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 95/5 a 90/10, luego DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 90/10/0.1 a 90/10/0.4). Las fracciones que contienen el producto se recolectaron y se concentraron para producir 0.084 g del compuesto esperado. Este sólido se purificó mediante TLC preparativo (SiOH, eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 90/10/0.1) para producir un residuo de intermedio que se trituroó en Et<sub>2</sub>O y se secó bajo vacío para producir 68 mg de compuesto esperado. Esta fracción se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18 Luna 10 µm, eluyente: MeOH/agua/ácido trifluoroacético 40/60/0.1). La fracción resultante se

35

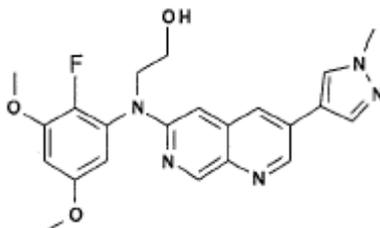
40

trituro en Et<sub>2</sub>O. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío para producir 0.025 g (10%) del compuesto 31. MP: 150°C (DSC).

Ejemplo B9

5

Preparación del compuesto 74



10

Se agregó NaH (8 mg; 0.198 mmol) a una mezcla del intermedio 65 (50 mg; 0.132 mmol) en DMF (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se agregó (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano (CAS 86864-60-1) (0.042 mL; 0.198 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 65 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y NaH adicional (8 mg; 0.198 mmol) se agregó la mezcla se agitó a 0°C

15

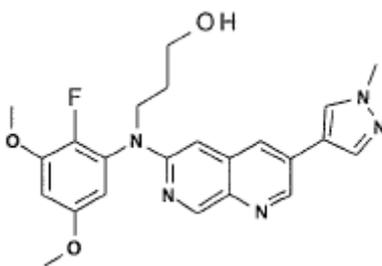
durante 30 minutos, luego se agregó (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano (CAS 86864-60-1) (0.042 mL; 0.198 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua helada (5 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x 10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se tomó con THF (2 mL) y HCl 3M acuoso (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se basificó con una solución 3 M acuosa de NaOH (2.5 mL), diluido con agua (20 mL) y se extrajo con una mezcla de DCM/ MeOH (9/1; 3 x 15 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el solvente se evaporó.

20

El residuo (0.067 g) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH: desde 98/2 a 97/3). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para producir 24 mg de un residuo de intermedio que se trituró en Et<sub>2</sub>O (2 mL). El precipitado se filtró se enjuagó con Et<sub>2</sub>O (10 mL) y se secó bajo vacío a 80°C durante 16 horas para producir 20 mg (36%, sólido amarillo) del compuesto 74. M.P.: 200°C (DSC).

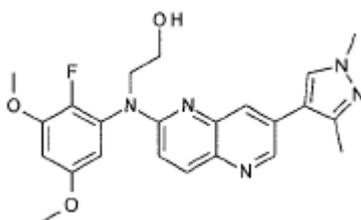
25

Preparación análoga del compuesto 75 partiendo del intermedio 65



30

Preparación análoga del compuesto 78 partiendo del intermedio 66



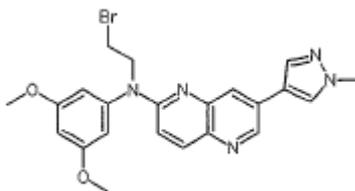
35

C. Conversión de los compuestos

Ejemplo C1

40

Preparación del compuesto 9



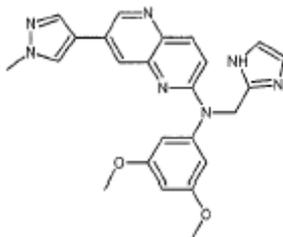
5 Se agregó el compuesto 1 (1.0 g, 2.5 mmol) a una mezcla de trifetil fosfina (0.776 g, 3.0 mmol), 2,3-dicloro- 5,6-dicianobenzoquinona (0.672 g, 3.0 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0.954 g, 3.0 mmol) en diclorometano (22 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró hasta secado.

10 El sólido marrón residual se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil, gradiente de DCM al 100% a DCM al 80%, 20%). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó, lo que produjo 0.720 g (62%) del compuesto 9.

### Ejemplo C2

#### Preparación del compuesto 10

15

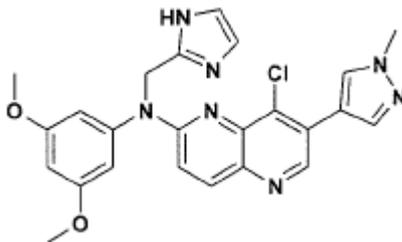


20 Se agregó una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (2.5 ml, 10 mmol) a una solución del compuesto 7 (0.55 g, 1.0 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 16 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se basificó con una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (20 ml), diluido con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo deseado se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil, gradiente de DCM al 97%, MeOH al 3% a DCM al 85%, MeOH al 15%). Las dos fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó, lo que produjo 0.233 g (42%) de material de partida sin reaccionar (compuesto 7) y 0.204 g de la fracción 2.

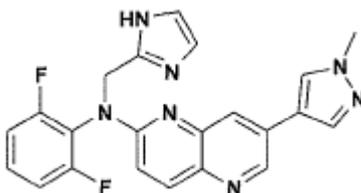
25 La fracción 2 se purificó de nuevo mediante cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil, gradiente de DCM al 98%, MeOH al 2% a DCM al 90%, MeOH al 10%). Las fracciones deseadas se recolectaron y el solvente se evaporó. El residuo se trituró en éter de dietilo, se filtró y se secó bajo vacío, lo que produjo 0.137 g del compuesto 10 (MP: 195°C, DSC).

30

#### Preparación análoga del compuesto 16 partiendo del compuesto 17

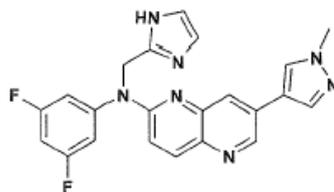


#### 35 Preparación análoga del compuesto 19 partiendo del compuesto 18



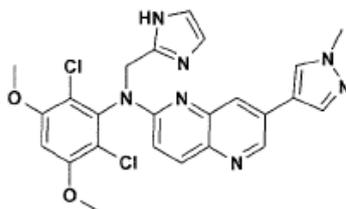
Preparación análoga del compuesto 24 partiendo del compuesto 25

5



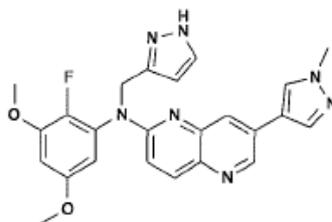
Preparación análoga del compuesto 34 partiendo del compuesto 33

10



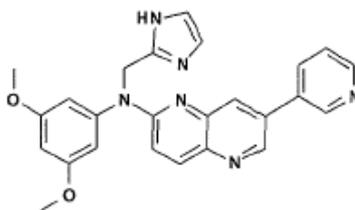
Preparación análoga del compuesto 55 partiendo del compuesto 56

15



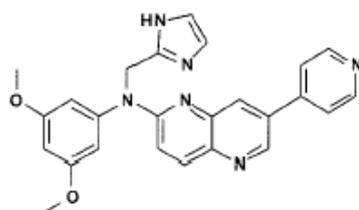
Preparación análoga del compuesto 59 partiendo del compuesto 60

20

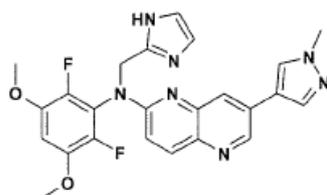


Preparación análoga del compuesto 62 partiendo del compuesto 63

25

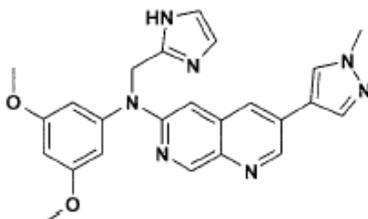


Preparación análoga del compuesto 65 partiendo del compuesto 64



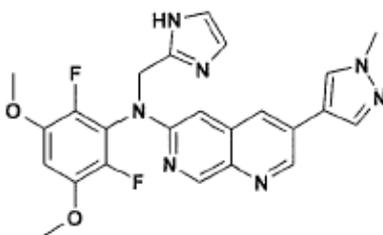
Preparación análoga del compuesto 67 partiendo del compuesto 66

5



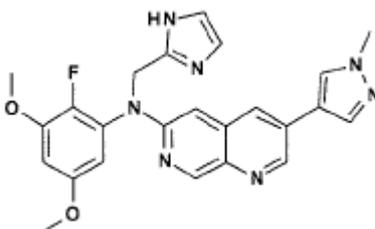
Preparación análoga del compuesto 72 partiendo del compuesto 71

10



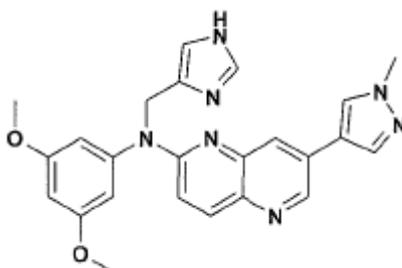
Preparación análoga del compuesto 77 partiendo del compuesto 76

15



Ejemplo C2a

20 Preparación del compuesto 39



25 Se agregó HCl 4M en dioxano (4.3 mL; 17.2 mmol) en forma de gotas a una solución del compuesto 38 (0.473 g; 0.86 mmol) en ACN (8.6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a 50°C durante la noche y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregaron una solución acuosa 1 M de NaOH (80 mL) y agua (80 mL) (pH = 14). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera

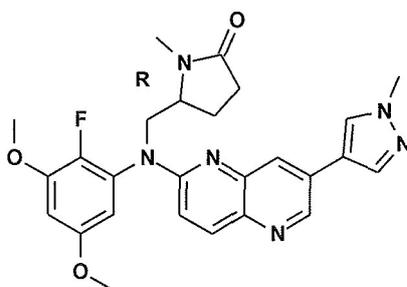
(100 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo (0.410 g, goma amarilla) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/MeOH 95/5 a 90/10). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó. El residuo resultante se trituro en  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 5 mL) y se secó bajo vacío para producir 0.254 g (67%, sólido amarillo) del compuesto 39 M.P.:188°C (DSC).

5

## Ejemplo C3

## Preparación del compuesto 53

10



15

Se agregó NaH (.038 g; 0.94 mmol) a una suspensión del compuesto 40 (0.287 g; 0.63 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, luego yodometano (0.058 ml; 0.94 mmol) se agregó a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo (0.600 g, aceite amarillo) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 95/5). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se trituro en  $\text{Et}_2\text{O}$ . El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar 41 mg (14%, sólido amarillo) del compuesto 53. M.P: 192 °C (DSC).

20

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los protocolos de reacción de uno de los ejemplos anteriores utilizando materiales de partida alternativos, según sea apropiado.

25

En las tablas A1 y A1a = CX (o = BX) indica que la preparación de este compuesto se describe en la Conversión X (o Método BX).

En las tablas A1 y A1a, ~CX (o ~ BX) indica que este compuesto se prepara de acuerdo con la Conversión X (o Método BX).

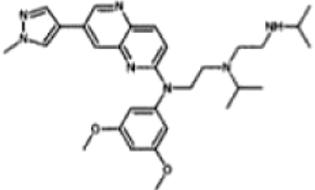
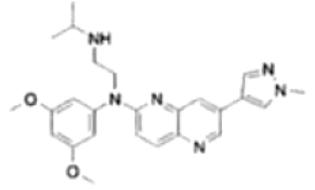
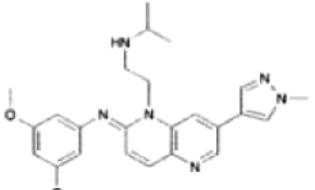
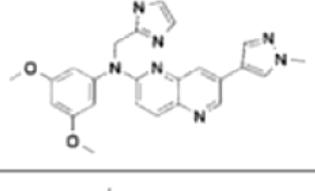
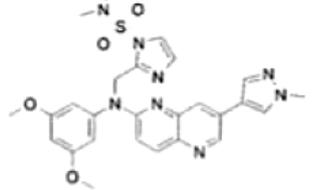
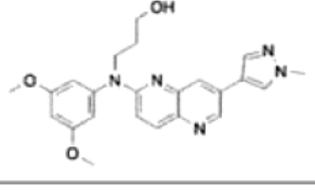
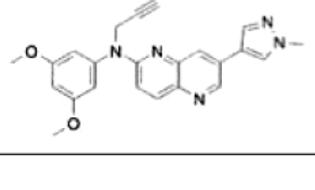
30

Como entiende un experto en la materia, los compuestos sintetizados utilizando los protocolos indicados pueden existir como solvato, por ejemplo hidrato, y/o contiene solventes residual o impurezas menores. Los compuestos aislados como una forma de sal pueden ser estequiométricos enteros, es decir, mono- o disales, o de estequiometría intermedia.

35

TABLA A1 compuestos y datos fisicoquímicos

Comp. No.	Estructura de Compuesto	Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler(K) o DSC o Buchi)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H <sup>+</sup> )	Método LC/GC/MS
1		=B1	166-167°C	Buchi	12.57	406	2
3		=B2	138°C	DSC	10.92	420	3

Comp. No.	Estructura de Compuesto	Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler(K) o DSC o Buchi)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H <sup>+</sup> )	Método LC/GC/MS
6		=B3	-	-	2.58	532	1
4	 como una sal de HCl	=B3	217°C	DSC	9.91	447	3
5		=B3	112°C	Kofler	2.36	447	1
10		=C2	195°C	DSC	11.9	442	2
7		=B4	80-86°C	Buchi	13.84	549	2
2		-B1	154°C	DSC	12.83	420	2
8		=B5	188-189°C	Buchi	13.97	400	2

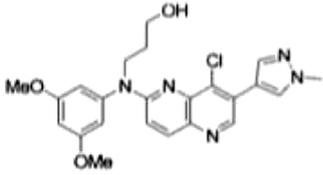
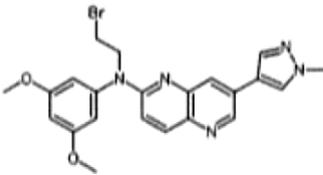
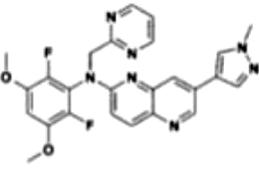
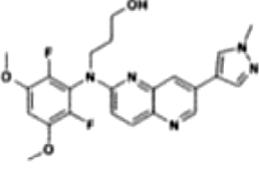
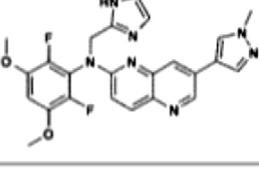
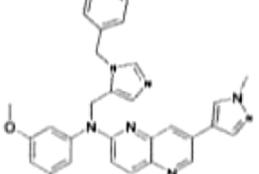
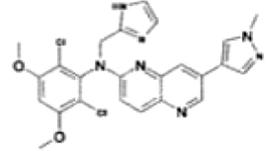
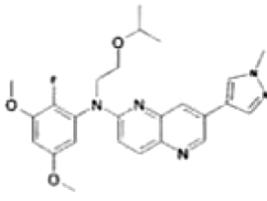
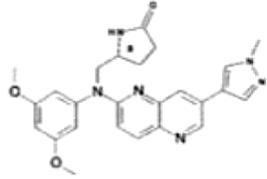
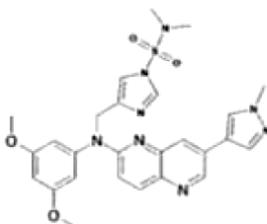
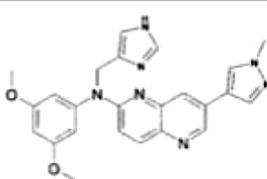
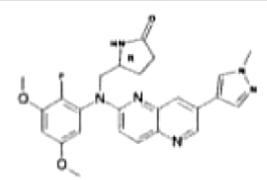
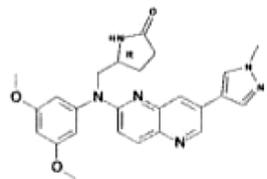
Comp. No.	Estructura de Compuesto	Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler(K) o DSC o Buchi)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H <sup>+</sup> )	Método LC/GC/MS
11		=B6	167°C	DSC	11.85	454	3
9		=C1	-	-	-	-	-

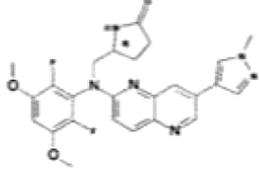
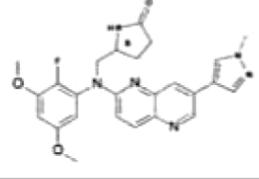
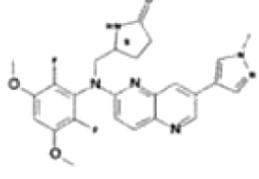
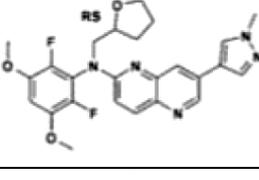
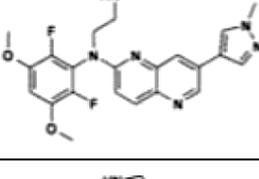
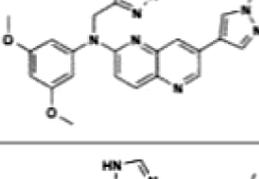
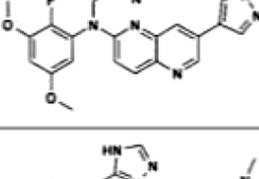
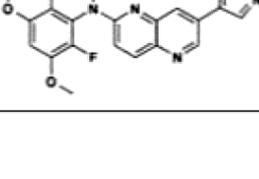
Tabla A1a: compuesto y datos fisicoquímicos

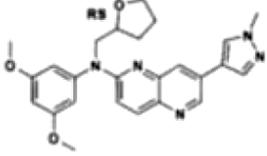
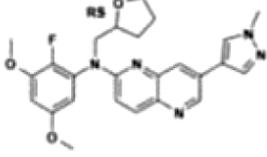
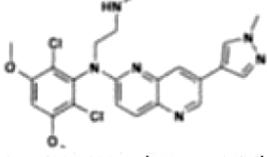
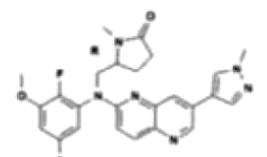
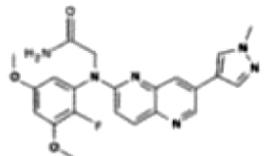
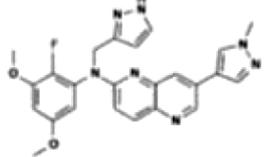
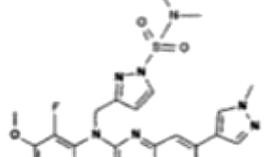
Com puesto No.	Compuesto	Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H <sup>+</sup> )	Método LC/GC/MS
14		=B4a	183	DSC	10.59	490	3
22		B1	173	DSC	10.54	456	3
65		C2	237	DSC	9.60	478	3
32		B4	176	DSC	10.65	532	3

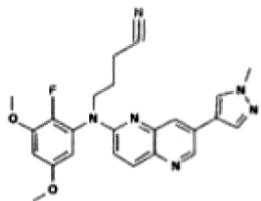
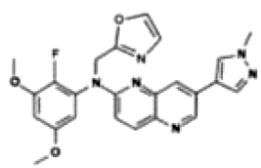
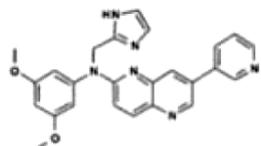
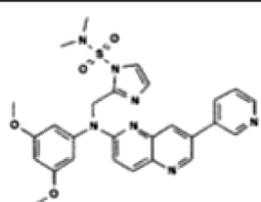
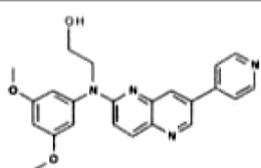
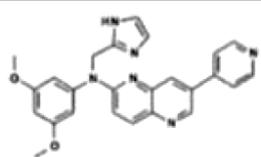
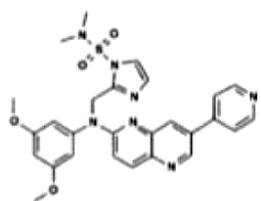
Com puesto No.	Compuesto	Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H <sup>+</sup> )	Método LC/GC/ MS
35		B2	127°C	DSC	12.03	484	3
33		B3	204	DSC	11.17	617	3
29		B3b	105	K	2.29	465	1
30		=B3a	120	K	2.15	437	1
31		=B8	150	DSC	11.79	445	4
27		B4	182	DSC	10.63	472	3
16		C2	208	DSC	10.30	476	3
15		B6	165	DSC	10.47	440	3

Com puesto No.	Compuesto	Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H <sup>+</sup> )	Método LC/GC/ MS
23		B3a	Goma a 60	K	2.31	423	1
13		B3a	-	-	2.4	461	1
12		B3a	-	-	2.52	475	1
21		=B3b	78	DSC	2.18	423	1
19		C2	246	DSC	9.13	418	3
24		C2	232	DSC	9.41	418	3
18		B4	164	DSC	10.87	525	3
26		B3a	130	K	2.27	483	1

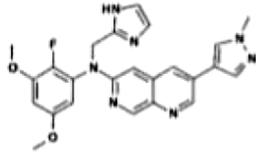
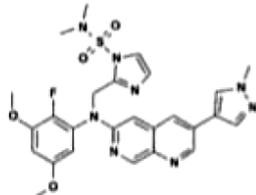
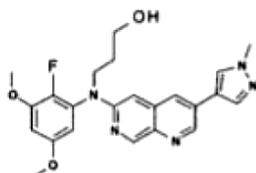
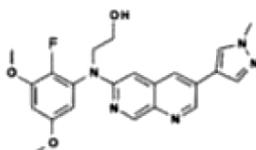
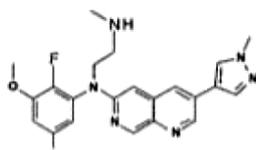
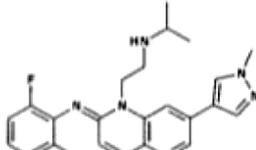
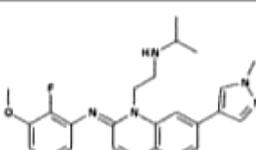
Com puesto No.	Compuesto	Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H <sup>+</sup> )	Método LC/GC/ MS
34		C2	237	DSC	10.01	510	3
36		B2	120	DSC	11.78	466	3
37		B2a-4	>300	DSC	10.21	459	3
38		B4	192	DSC	13.77	549	4
39		=C2a	188	DSC	9.51	442	3
40		B2a-1	Des composición a 211	DSC	10.32	477	3
41		=B2a-2	Des composición a 276	DSC	10.24	459	3

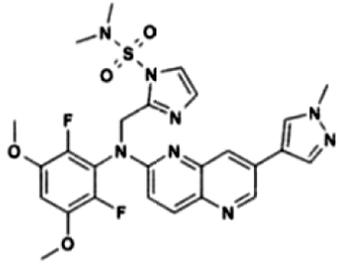
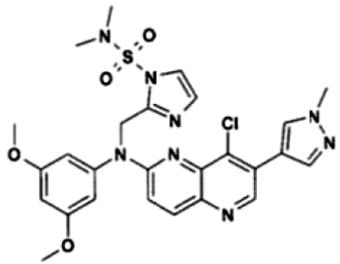
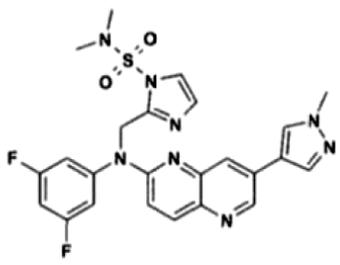
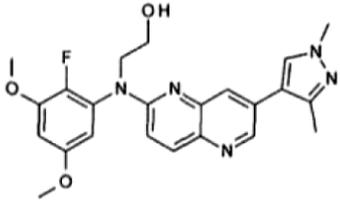
Com puesto No.	Compuesto	Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H <sup>+</sup> )	Método LC/GC/ MS
42		=B2a-3	Des composición a 233	DSC	10.39	495	3
43		=B2a-4	Des composición a 221	DSC	10.32	477	3
44		B2a-4	Des composición a 205	DSC	10.39	495	3
45		B2	179	DSC	11.46	482	3
46		=B2a-6	157	DSC	2.11	455	1
47		B7	212-214	Buchi	9.17	443	3
48		=B7	216	DSC	9.21	461	3
49		B7	235	DSC	9.19	479	3

Com puesto No.	Compuesto	Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H <sup>+</sup> )	Método LC/GC/ MS
50		B2	139	DSC	10.98	446	3
51		B2	141	DSC	11.20	464	3
52	 como una sal de ácido clorhídrico	B2a-6	Goma, 80	K	2.22	487	1
53		=C3	192	DSC	10.25	491	3
54		B2	230	DSC	9.62	437	3
55		C2	195	DSC	10.09	460	3
56		B4	Des composición a 300	DSC	11.66	567	3

Com puesto No.	Compuesto	Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H <sup>+</sup> )	Método LC/GC/ MS
57		B2	155	DSC	11.01	447	3
58		B4	149	DSC	10.80	461	3
59		C2	242	DSC	8.84	439	3
60		B4	201	DSC	10.48	546	3
61		=B1a	209	Buchi- M-550	9.03	403	3
62		C2	222	DSC	8.99	439	3
63		B4	215	DSC	10.61	546	3

Com puesto No.	Compuesto	Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H <sup>+</sup> )	Método LC/GC/ MS
69		B2	198	DSC	11.65	420	3
68		B3a	163	DSC	10.62	447	3
66		B4	182	DSC	11.73	549	3
67		C2	210	DSC	10.10	442	3
70		=B2a-5	148	DSC	9.76	455	3
72		C2	234	DSC	9.80	478	3
71		B4	127	DSC	11.23	585	3

Com puesto No.	Compuesto	Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H <sup>+</sup> )	Método LC/GC/ MS
77		C2	230	DSC	9.99	460	3
76		B4	132	DSC	11.52	567	3
75		B9	151	DSC	10.80	438	3
74		=B9	200	DSC	10.54	424	3
73		B2a-6	172	DSC	9.90	437	3
20		=B3b	130-134	K	2.38	423	1
28		B3b	Goma a 70	K	2.37	465	1

Com puesto No.	Compuesto	Método	Punto de Fusión (°C)	(Kofler (K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H <sup>+</sup> )	Método LC/GC/ MS
64		B4	144	DSC	11.15	585	3
17		B4					
25		B4					
78		B9	153	DSC	10.05	438	3

## Parte analítica

## 5 LC/GC/RMN

Los datos de LC/GC presentados en la Tabla A1 se determinaron de la siguiente manera.

## 10 Procedimiento general A

La medición de LC se realizó utilizando un sistema Acquity (Waters)UPLC (cromatografía líquida de ultra rendimiento), que comprende una bomba binaria con desgasificador, un automuestreador, un detector con 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 electropulverización. 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.

## 20 Método 1

Además del procedimiento general A: la UPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Waters Acquity BEH (híbrido de etilsiloxano/silice con puente) (1.7 µm, 2.1 × 100 mm) con un caudal de 0.343 ml/min. Se emplearon

dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de 84.2% A y 15.8% de B (sostenido durante 0.49 minutos) a 10.5 % A y 89.5% B en 2.18 minutos, mantener durante 1.94 minutos y volver a las condiciones iniciales en 0.73 minutos, mantener 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 positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron escaneando de 100 a 1000 en 0.2 segundos utilizando un retardo entre exploraciones de 0.1 segundos.

#### Procedimiento general B

La medición de HPLC se realizó utilizando un sistema de 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 a una temperatura ambiente. El detector de MS (cuadripolo simple de MS-Agilent) se configuró con una fuente de ionización por electropulverización-APCI. Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Chemstation.

#### Método 2

Además del procedimiento general B: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Nucleosil C18 (3 µm, 3 × 150 mm) con un caudal de 0.42 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: agua, TFA al 0.1%; fase móvil B: acetonitrilo al 100%) para correr una condición de gradiente de 98% A durante 3 minutos, a 100% B en 12 minutos, 100% B durante 5 minutos, luego volver al 98% de A en 2 minutos y se reequilibró con el 98% de 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 electropulverización y APCI en modo positivo, escaneando de 100 a 1100 amu.

#### Método 3

Además del procedimiento general B: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Agilent Eclipse C18 (5 µm, 4.6 x 150 mm) con un caudal de 1 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: agua, TFA al 0.1%; fase móvil B: acetonitrilo al 100%) para correr una condición de gradiente de 98% A durante 3 minutos, a 100% B en 12 minutos, 100% B durante 5 minutos, luego regresar al 98% de A en 2 minutos y se reequilibró con el 98% de 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 electropulverización y APCI en modo positivo, escaneando de 80 a 1000 amu.

#### Método 4

Además del procedimiento general NOVA: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Agilent Eclipse C18 (5 µm, 4.6 x 150 mm) con un caudal de 1.0 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: metanol al 100%) para correr una condición de gradiente de 98% de A mantenido durante 3 minutos a 100% de B en 12 minutos, 100% de B durante 5 minutos, luego regresar al 98% de A en 2 minutos, y se reequilibra con 98% de A durante 5 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 electropulverización y APCI en modo positivo, escaneando de 100 a 1000 amu.

El punto de fusión (M.P.) se tomó con una barra caliente Kofler o un punto de fusión Büchi M-560, pero también, para varios compuestos, se determinó con un sistema DSC1 Star<sup>®</sup> (Mettler-Toledo). En este caso, los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 5 o 10 °C/minuto. La temperatura máxima fue de 350 °C. Los valores son valores pico

#### Datos de RMN

Los siguientes experimentos de RMN se llevaron a cabo utilizando un espectrómetro Bruker Avance 500 y un Bruker Avance DRX 400 a temperatura ambiente, utilizando un bloqueo interno de deuterio y equipados con triple resonancia inversa (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N TXI) cabezal de sonda para 500 MHz y con sonda de resonancia doble inversa (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, SEI) para los 400 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm).

#### Compuesto 11

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.80 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 6.55 - 6.53 (3H, m), 4.50 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.17 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.96 (3H, s), 3.77 (6H, s), 3.53 (2H, q, J = 6.0 Hz), 1.87 (2H, qt, J = 6.7 Hz).

## ES 2 731 216 T3

### Compuesto 4

5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.07 (br.s, 1H), 8.91 (br.s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.43 (br.s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.59 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.45 (spt, J = 6.2 Hz, 1H), 3.26 (quin, J = 6.6 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

### Compuesto 30

10  $^1\text{H}$  RMN (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 8.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.76 - 6.82 (m, 1H), 6.66 - 6.72 (m, 2H), 4.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H)

### Compuesto 31

15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.86 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.64 (br. s., 1H), 6.32 - 6.45 (m, 3H), 5.01 - 5.21 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.01 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.20 - 1.39 (m, 3H)

### Compuesto 39

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.46 - 11.97 (m, 1H), 8.80 - 9.04 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07 - 8.29 (m, 2H), 7.78 - 8.00 (m, 1H), 7.43 - 7.60 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.80 - 6.99 (m, 1H), 6.60 - 6.79 (m, 2H), 6.34 - 6.52 (m, 1H), 5.09 - 5.30 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 6H)

25

### Compuesto 40

30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.94 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.16 (br. s., 2H), 7.98 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.81 (br. s., 2H), 6.69 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.11 (br. s., 2H), 3.85 - 3.96 (m, 7H), 3.79 (s, 3H), 2.21 - 2.32 (m, 1H), 2.03 - 2.17 (m, 2H), 1.85 (br. s., 1H)

### Compuesto 41

35  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.90 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.19 - 8.08 (m, 2H), 7.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.53 (br. s., 1H), 4.17 - 4.29 (m, 1H), 4.06 - 4.16 (m, 1H), 3.87 - 3.98 (m, 4H), 3.78 (s, 6H), 2.21 - 2.32 (m, 1H), 2.04 - 2.18 (m, 2H), 1.73 - 1.89 (m, 1H)

### Compuesto 42

40  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.98 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.07 - 7.20 (m, 1H), 6.51 - 6.91 (m, 1H), 4.11 - 4.26 (m, 1H), 3.99 - 4.06 (m, 1H), 3.88 - 3.97 (m, 9H), 3.79 - 3.87 (m, 1H), 2.20 - 2.32 (m, 1H), 2.01 - 2.18 (m, 2H), 1.84 - 1.99 (m, 1H)

### Compuesto 43

45  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.94 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.98 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.81 (br. s., 2H), 6.69 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.04 - 4.25 (m, 2H), 3.85 - 3.97 (m, 7H), 3.79 (s, 3H), 2.19 - 2.31 (m, 1H), 2.03 - 2.16 (m, 2H), 1.76 - 1.93 (m, 1H)

### Compuesto 48

50  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.82 (br. s., 1H), 8.95 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.21-8.34 (m, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.02 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.68 - 6.78 (m, 2H), 5.35 (br. s., 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)

### Compuesto 70

55  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.03 - 8.87 (m, 2H), 8.43 (br. s., 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.10 (br. s., 1H), 6.93 - 7.17 (m, 1H), 6.67 (br. s., 1H), 3.71 - 4.06 (m, 12H), 2.84 (br. s., 2H), 2.37 (s, 3H)

### Parte farmacológica

#### Ensayos biológicos A

#### FGFR1 (ensayo enzimático)

65

En un volumen de reacción final de 30  $\mu$ L, se incubó FGFR1 (h) (25 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 Btn-Fit3 y ATP 5  $\mu$ M en presencia de compuesto (1% de DMSO final). Después de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 2.27 nM EU-anti P-Tyr, 7 mM EDTA, 31.25 nM SA-XL-665 y 0.02% de BSA que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Señal de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) se midió posteriormente y los resultados se expresan en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (rango 10  $\mu$ M a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de  $IC_{50}$  (M) y  $pIC_{50}$  ( $-\log IC_{50}$ ).

#### 10 FGFR2 (ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 30  $\mu$ L, se incubó FGFR2 (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 Btn-Fit3 y ATP 0.4  $\mu$ M en 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 EU-anti P-Tyr, 7 mM EDTA, 31.25 nM SA-XL-665 y 0.02% de BSA que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. La señal de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) se midió posteriormente y los resultados se expresan en (Unidades de Fluorescencia Relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (rango 10  $\mu$ M a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de  $IC_{50}$  (M) y  $pIC_{50}$  ( $-\log IC_{50}$ ).

#### 20 FGFR3 (Ensayo Enzimático)

En un volumen de reacción final de 30  $\mu$ L, se incubó FGFR3 (h) (40 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 Btn-Fit3 y ATP 25  $\mu$ M en presencia de compuesto (1% de DMSO final). Después de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 2.27 nM EU-anti P-Tyr, 7 mM EDTA, 31.25 nM SA-XL-665 y 0.02% de BSA que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. La señal de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) se midió posteriormente y los resultados se expresan en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (rango 10  $\mu$ M a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de  $IC_{50}$  (M) y  $pIC_{50}$  ( $-\log IC_{50}$ ).

#### 35 FGFR4 (Ensayo Enzimático)

En un volumen de reacción final de 30  $\mu$ L, se incubó FGFR4 (h) (60 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 Btn-Fit3 y ATP 5  $\mu$ M en presencia de compuesto (1% de DMSO final). Después de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 2.27 nM EU-anti P-Tyr, 7 mM EDTA, 31.25 nM SA-XL-665 y 0.02% de BSA que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. La señal de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) se midió posteriormente y los resultados se expresan en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (rango 10  $\mu$ M a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de  $IC_{50}$  (M) y  $pIC_{50}$  ( $-\log IC_{50}$ ).

#### 45 KDR (VEGFR2) (Ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 30  $\mu$ 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 Btn-Fit3 y ATP 3  $\mu$ M en presencia de compuesto (1% DMSO final). Después de la incubación durante 120 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 2.27 nM EU-anti P-Tyr, 7 mM EDTA, 31.25 nM SA-XL-665 y 0.02% de BSA que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. [a señal de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) se midió posteriormente y los resultados se expresan en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (rango 10  $\mu$ M a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de de  $IC_{50}$  (M) y  $pIC_{50}$  ( $-\log IC_{50}$ ).

#### 60 Ba/F3-FGFR1 (Menos IL3 o más IL3) (Ensayo de proliferación celular)

En una placa de 384 pozos, se asperjaron 100 nl de dilución del compuesto en DMSO antes de agregar 50  $\mu$ l de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo fenol, FBS al 10%, L-glutamina 2 mM y 50  $\mu$ g/ml de gentamicina) que contenían 20000 células por pozo de células transfectadas con Ba/F3-FGFR1. Las células se pusieron en una incubadora a 37  $^{\circ}$ C y 5% de  $CO_2$ . Después de 24 horas, se agregaron 10  $\mu$ l de solución de Alamar Blue ( $K_3Fe(CN)_6$  0.5 mM,  $K_4Fe(CN)_6$  0,5 mM, Resazurin 0,15 mM y regulador de fosfato 100 mM) a los pozos, se incubaron durante 4 horas a 37  $^{\circ}$ C y 5% de  $CO_2$  antes de los RFU (Unidades de Fluorescencia Relativas) (ej. 540 nm., em. 590 nm.) se midieron en un lector de placas de fluorescencia.

En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (rango 10  $\mu\text{M}$  a 0.1 nM) y se determinó y usó para calcular un valor de  $\text{IC}_{50}$  (M) y  $\text{pIC}_{50}$  ( $-\log \text{IC}_{50}$ ). Como una contrapantalla, se realizó el mismo experimento en presencia de 10 ng/ml de IL3 murino.

5 Ba/F3-FGFR3 (Menos IL3 o más IL3) (Ensayo de proliferación celular)

10 En una placa de 384 pozos, se asperjaron 100 nl de dilución del compuesto en DMSO antes de agregar 50  $\mu\text{l}$  de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo fenol, FBS al 10%, L-glutamina 2 mM y 50  $\mu\text{g/ml}$  de gentamicina) que contenían 20000 células por pozo de células transfectadas con Ba/F3-FGFR3. Las células se pusieron en una incubadora a 37  $^{\circ}\text{C}$  y 5% de  $\text{CO}_2$ . después de 24 horas, se agregaron 10  $\mu\text{l}$  de solución de Alamar Blue ( $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  0.5 mM,  $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$  0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y regulador de fosfato 100 mM) a los pozos, se incubaron durante 4 horas a 37  $^{\circ}\text{C}$  y 5% de  $\text{CO}_2$  antes de los RFU (Unidades de Fluorescencia Relativas) (ej. 540 nm., em. 590 nm.) se midieron en un lector de placas de fluorescencia.

15 En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (rango 10  $\mu\text{M}$  a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de  $\text{IC}_{50}$  (M) y  $\text{pIC}_{50}$  ( $-\log \text{IC}_{50}$ ). Como una contrapantalla, se realizó el mismo experimento en presencia de 10 ng/ml de IL3 murino.

20 Ba/F3-KDR (Menos IL3 o más IL3) (Ensayo de proliferación celular)

25 En una placa de 384 pozos, se asperjaron 100 nl de dilución del compuesto en DMSO antes de agregar 50  $\mu\text{l}$  de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo fenol, FBS al 10%, L-glutamina 2 mM y 50  $\mu\text{g/ml}$  de gentamicina) que contenían 20000 células por pozo de células transfectadas con Ba/F3-KDR. Las células se pusieron en una incubadora a 37  $^{\circ}\text{C}$  y 5% de  $\text{CO}_2$ . Después de 24 horas, se agregaron 10  $\mu\text{l}$  de solución de Alamar Blue ( $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  0.5 mM,  $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$  0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y regulador de fosfato 100 mM) a los pozos, se incubaron durante 4 horas a 37  $^{\circ}\text{C}$  y 5% de  $\text{CO}_2$  antes de los RFU (Unidades de Fluorescencia Relativas) (ej. 540 nm., em. 590 nm.) se midieron en un lector de placas de fluorescencia.

30 En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10  $\mu\text{M}$  a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de  $\text{IC}_{50}$  (M) y  $\text{pIC}_{50}$  ( $-\log \text{IC}_{50}$ ). Como una contrapantalla, se realizó el mismo experimento en presencia de 10 ng/ml de IL3 murino.

35 Ba/F3-Flt3 (Menos IL3 o más IL3) (Ensayo de proliferación celular)

40 En una placa de 384 pozos, se asperjaron 100 nl de dilución del compuesto en DMSO antes de agregar 50  $\mu\text{l}$  de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo fenol, FBS al 10%, L-glutamina 2 mM y 50  $\mu\text{g/ml}$  de gentamicina) que contenían 20000 células por pozo de células transfectadas con Ba/F3-Flt3. Las células se pusieron en una incubadora a 37  $^{\circ}\text{C}$  y 5% de  $\text{CO}_2$ . Después de 24 horas, se agregaron 10  $\mu\text{l}$  de solución de Alamar Blue ( $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  0.5 mM,  $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$  0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y regulador de fosfato 100 mM) a los pozos, se incubaron durante 4 horas a 37  $^{\circ}\text{C}$  y 5% de  $\text{CO}_2$  antes de los RFU (Unidades de Fluorescencia Relativas) (ej. 540 nm., em. 590 nm.) se midieron en un lector de placas de fluorescencia.

45 En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (rango 10  $\mu\text{M}$  a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor  $\text{IC}_{50}$  (M) y  $\text{pIC}_{50}$  ( $-\log \text{IC}_{50}$ ). Como una contrapantalla, se realizó el mismo experimento en presencia de 10 ng/ml de IL3 murino.

Ba/F3-FGFR4 (Ensayo de proliferación celular)

50 En una placa de 384 pozos, se asperjaron 100 nl de dilución del compuesto en DMSO antes de agregar 50  $\mu\text{l}$  de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo fenol, FBS al 10%, L-glutamina 2 mM y 50  $\mu\text{g/ml}$  de gentamicina) que contenían 20000 células por pozo de células transfectadas con Ba/F3-FGFR4. Las células se pusieron en una incubadora a 37  $^{\circ}\text{C}$  y 5% de  $\text{CO}_2$ . Después de 24 horas, se agregaron 10  $\mu\text{l}$  de solución de Alamar Blue ( $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  0.5 mM,  $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$  0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y regulador de fosfato 100 mM) a los pozos, se incubaron durante 4 horas a 37  $^{\circ}\text{C}$  y 5% de  $\text{CO}_2$  antes de los RFU (Unidades de Fluorescencia Relativas) (ej. 540 nm., em. 590 nm.) se midieron en un lector de placas de fluorescencia.

55 En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (rango 10  $\mu\text{M}$  a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de  $\text{IC}_{50}$  (M) y  $\text{pIC}_{50}$  ( $-\log \text{IC}_{50}$ ).

60 Los datos para los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se proporcionan en la Tabla A2 y A2a.

TABLA A2 (Si los datos se generaron varias veces para un compuesto o se analizaron diferentes lotes, se informan los valores promedio)

Co. No.	FGFR 1	FGFR 2	FGFR 3	FGFR 4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3-FLT3 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR4
	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>					
1	8.6	8.5	9.0	8.1	7.5	7.4	<5	~7.7	<5	5.9	<5	5.05	<5	7.1
3	8.7	8.6	8.8	8.2	7.3	6.9	<5	7.0	<5	5.3	<5	<5	<5	6.4
6	8.7	8.3	8.4	8.1	7.3	7.1	5.2	7.0	5.2	5.9	5.1	5.3	5.0	6.8
4	8.9	8.4	8.5	8.3	7.5	8.25	<5	8.0	<5	5.9	<5	5.1	<5	7.6-7.7
5	8.7	8.3	8.2	7.9	7.2	7.3	<5	7.2	<5	5.6	<5	<5	<5	6.6
10	9.3	8.8	9.2	9.0	7.7	8.2	<5	8.2	<5	5.8	<5	<5	<5	~7.5
2	8.9	8.5	9.2	8.7	7.7	7.4	<5	7.4	<5	5.8	<5	<5	<5	6.9
7	9.0	8.4	8.7	8.0	7.3	7.0	<5	6.7	<5	<5	<5	<5	<5	5.9
8	8.5	8.4	8.8	8.0	7.1	6.5	<5		<5	5.1	<5	<5	<5	5.9
11	9.1	9.9	9.3	8.7	7.8									6.7

TABLA A2a (Si los datos se generaron varias veces para un compuesto o se analizaron diferentes lotes, se informan los valores promedio)

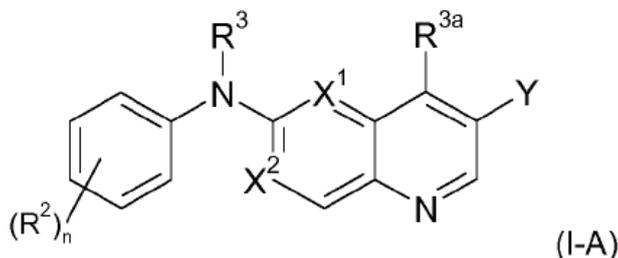
Co.No.	FGFR 1	FGFR 2	FGFR 3	FGFR 4	VEGFR 2(KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3-FLT3 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR 4
	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>					
64	8.53	8.11	8.45	8.54	7.46	-8.2	6.09	7.86	5.62	6.53	5.75	5.61	5.54	-7.55
14	7.77	7.71	8.27	7.96	6.96	7.77	5.32	7.66	5.03	5.83	5.05	5.11	<5	7.13
22	8.31	8.14	8.78	8.84	7.49	8.61	<5	8.36	<5	6.87	<5	5.41	<5	8.03
65	8.74	8.43	8.89	8.94	7.76	8.75	5.35	-8.49	<5	6.37	5.02	5.45	5.11	-8.2
26	9.01	8.43	8.63	8.52	7.76	>9.27	5.26	8.54	<5	7.05	<5	-	-	8.36
18	7.55	7.89	6.98	6.82	6.81	6.59	5.53	5.89	5.26	5.08	5.06	-	-	5.72
24	7.64	8.05	8.02	7.54	6.73	6.13	<5	-6.17	<5	5.04	<5	-	-	5.80
19	7.65	7.88	7.78	7.36	6.83	6.39	5.19	6.10	<5	5.16	<5	-	-	5.93
20	7.41	7.51	7.32	6.92	6.48	6.46	5.22	6.22	<5	5.04	<5	-	-	6.00
21	8.53	8.47	8.30	7.95	6.91	7.28	5.14	-7.16	<5	5.56	<5	-	-	6.71
12	8.72	8.43	8.47	8.30	7.78	8.22	<5	7.89	<5	6.43	<5	-	-	7.53
13	8.89	8.49	8.45	8.20	7.74	8.29	<5	7.82	<5	6.36	<5	-	-	7.54
23	7.60	8.02	7.67	7.27	6.21	6.36	<5	6.15	<5	5.08	<5	-	-	6.22
15	9.14	9.12	9.26	8.61	8.05	7.48	<5	5.80	<5	5.67	<5	-	-	6.60
16	9.35	8.89	9.24	8.99	8.23	7.75	<5	7.35	<5	5.87	<5	-	-	7.20
27	8.87	8.52	8.73	8.41	7.50	7.66	<5	6.90	<5	5.71	<5	<5	<5	6.77
31	9.17	8.66	8.57	8.48	7.92	8.60	<5	8.35	<5	7.16	<5	-	-	8.10
67	6.64	7.11	7.49	6.61	<6	5.05	<5	5.22	<5	<5	<5	-	-	<5
66	6.86	6.39	6.31	-5.35	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	-	-	<5
30	8.92	8.44	8.46	8.30	7.64	7.93	<5	7.78	<5	6.56	<5	-	-	7.44
29	8.96	8.47	8.42	8.34	7.72	8.56	<5	8.62	<5	6.82	<5	-	-	8.10
28	8.57	8.09	8.04	8.18	7.34	7.81	<5	7.77	<5	6.20	<5	-	-	7.23

Co.No.	FGFR 1	FGFR 2	FGFR 3	FGFR 4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3-FLT3 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR 4
	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>					
69	<6	<6	-6.04	5.35	<6	5.09	<5	<5	<5	<5	<5	-	-	<5
68	6.89	6.93	6.76	6.11	<6	5.33	<5	5.47	<5	<5	<5	-	-	5.15
33	8.65	8.06	8.14	7.44	7.31	7.38	<5	7.12	<5	5.77	<5	-	-	5.94
35	8.81	8.36	8.56	8.72	7.91	7.63	<5	-8	<5	5.98	<5	-	-	6.90
32	8.30	8.30	8.38	7.80	7.45	6.25	<5	6.14	<5	5.33	<5	-	-	5.60
34	8.89	8.43	8.68	8.08	7.84	7.40	<5	7.42	<5	6.16	<5	-	-	6.42
40	8.84	8.67	8.76	8.64	8.10	7.55	<5	-7.6	<5	6.31	<5	-	-	7.00
39	9.45	9.22	9.14	9.04	8.27	8.00	<5	-8.08	<5	5.82	-5.09	-	-	7.31
38	8.37	8.65	8.47	8.24	7.35	6.65	<5	-6.58	<5	5.41	<5	-	-	6.30
37	8.63	8.54	8.74	8.31	7.43	7.10	<5	-7.15	<5	5.47	<5	-	-	-6.49
36	8.70	8.52	8.55	8.45	7.74	7.06	<5	7.20	<5	5.50	<5	-	-	6.45
41	8.57	8.73	8.87	8.36	7.82	7.13	<5	-7.22	<5	5.60	<5	-	-	6.35
44	9.01	8.68	8.85	9.00	8.05	8.22	<5	-8.08	<5	6.31	<5	-	-	7.59
43	8.97	8.73	8.83	8.73	7.67	7.59	<5	7.77	<5	5.71	<5	-	-	6.94
42	9.02	8.71	8.80	8.92	8.23	8.12	<5	-8.11	<5	6.91	<5	-	-	7.74
46	9.04	8.74	8.81	8.65	7.97	8.50	<5	-8.55	<5	6.84	<5	-	-	7.99
45	8.94	8.55	8.70	8.65	7.99	7.64	<5	7.67	<5	6.64	<5	-	-	7.13
47	8.84	8.84	9.16	8.82	7.70	7.16	<5	-7.63	<5	-6.01	<5	-	-	6.81
48	8.87	8.68	8.95	8.96	7.87	7.71	<5	-7.9	<5	6.13	<5	-	-	7.06
49	8.68	8.50	8.84	9.03	7.99	8.18	<5	8.15	<5	6.65	<5	-	-	7.66
50	8.56	8.54	8.59	8.06	7.40	6.69	<5	6.54	<5	5.23	<5	-	-	5.96
51	8.30	8.33	8.59	8.24	7.41	7.12	<5	-7.13	<5	5.48	<5	-	-	-6.54

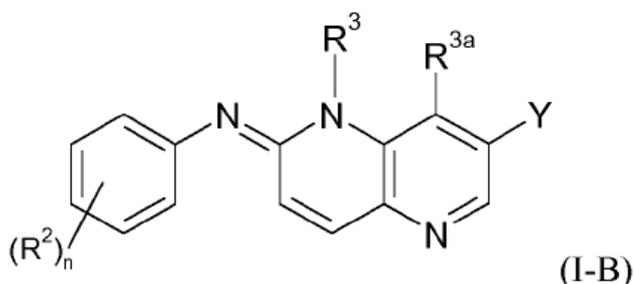
Co.No.	FGFR 1	FGFR 2	FGFR 3	FGFR 4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3-FLT3 (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR 4
	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>					
70	7.90	7.95	7.77	7.38	6.74	7.10	<5	~7.06	<5	5.29	<5	-	-	-	6.36
53	8.20	8.42	8.39	7.88	7.72	6.77	<5	6.80	<5	5.70	<5	-	-	-	6.30
71	7.84	7.82	7.59	7.08	6.77	6.34	<5	6.27	<5	<5	<5	-	-	-	5.71
72	8.28	8.45	8.60	8.09	6.71	6.21	<5	6.39	<5	<5	<5	-	-	-	5.95
52	8.60	8.10	8.17	7.35	6.98	7.26	<5	6.85	<5	5.71	<5	-	-	-	6.36
73	7.26	7.30	7.14	6.45	<6	6.10	<5	~6.14	<5	<5	<5	-	-	-	5.56
74	7.21	7.25	7.44	6.56	~6.04	5.62	<5	5.60	<5	<5	<5	-	-	-	5.17
75	7.09	7.13	7.44	6.66	<6	5.62	<5	5.39	<5	<5	<5	-	-	-	5.01
76	7.46	7.24	6.88	6.06	<6	5.46	<5	5.54	<5	<5	<5	-	-	-	<5
77	7.56	7.86	8.01	7.25	<6	5.55	<5	5.67	<5	<5	<5	-	-	-	5.11
54	8.44	8.15	8.55	7.82	7.27	6.03	<5	~6.8	<5	5.63	<5	-	-	-	6.09
56	8.67	8.25	8.15	8.21	7.31	6.96	<5	~7.11	<5	5.97	<5	-	-	-	6.91
58	9.07	8.66	8.63	8.20	7.66	7.35	~5	7.61	<5	5.71	<5	-	-	-	6.76
63	8.58	8.41	7.94	7.34	6.85	6.23	<5	6.11	<5	<5	<5	-	-	-	5.48
62	9.07	8.84	8.81	8.44	7.30	7.47	<5	7.69	<5	5.20	<5	-	-	-	6.84
57	9.26	8.84	8.92	8.92	8.14	7.77	<5	~8.16	<5	6.21	<5	-	-	-	7.30
61	8.45	8.53	8.84	7.93	7.11	6.53	<5	~7.05	<5	5.16	<5	-	-	-	6.18
55	9.38	8.85	8.93	8.83	8.24	7.76	~5	~8.06	<5	6.21	<5	-	-	-	7.37
60	8.51	8.31	8.09	7.13	6.80	5.63	<5	5.72	<5	<5	<5	-	-	-	5.05
59	8.87	8.81	8.74	8.40	7.09	7.55	<5	~7.53	<5	5.37	<5	-	-	-	6.64

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I-A) o (I-B):



o



que incluye cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo, en el que

$X^1$  es N y  $X^2$  es  $CR^{3a}$ , o  $X^2$  es N y  $X^1$  es  $CR^{3a}$ ;

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 la que cada alquilo  $C_{1-4}$  se puede sustituir opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihaloalcoxi  $C_{1-4}$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $R^{13}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con  $-C(=O)-R^{13}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  sustituido con  $R^{13}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  sustituido con  $-C(=O)-R^{13}$ , 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  $R^2$  se unen a átomos de carbono adyacentes se pueden tomar juntos para formar un radical de fórmula:

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

$-X-CH=CH-$ ;

o

30  $-X-CH=N-$ ;

en el que  $R^{17}$  representa hidrógeno o flúor, p representa 1 o 2 y X representa O o S;

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

35 D representa un carbocíclico monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo o un heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho carbocíclico y heterocíclico pueden cada uno ser sustituidos opcionalmente por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos  $R^1$ ;

40 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  $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$ ;

45  $R^1$  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 la que cada alquilo  $C_{1-6}$  se puede sustituir opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo,  $-NR^4R^5$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-O-C(=O)-$  alquilo

C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, -C(=O)-R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-R<sup>6</sup>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(OH)<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(Oalquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>3a</sup> representa hidrógeno, cloro, hidroxilo, o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> representa hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialqueno C<sub>2-6</sub>, hidroxialquino C<sub>2-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con carboxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-O-C(=O)-, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-C(=O)-, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> en la que cada alquilo C<sub>1-6</sub> se puede sustituir opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup> y opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-R<sup>9</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo y R<sup>9</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo y -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o dos halógenos y -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-C(R<sup>12</sup>)=NO- R<sup>12</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -O-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>13</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(OH)<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(Oalquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> en la que cada alquilo C<sub>1-6</sub> se puede sustituir opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(=O)-R<sup>13</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NHS(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NHS(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>13</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>13</sup>;

R<sup>6</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

dicho cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros, opcionalmente y cada uno independientemente se sustituye por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada sustituyente se selecciona independientemente de ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>-OC(=O)-, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>9</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, fenilo, naftilo, o heterociclilo bicíclico de 3 a 12 miembros que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, dicho cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, fenilo, naftilo, o heterociclilo bicíclico de 3 a 12 miembros cada uno opcionalmente y cada uno independientemente se sustituye con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada sustituyente se selecciona independientemente de =O, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>-O-C(=O)-, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>-O-C(=O)-, alquilo C<sub>1-4</sub>-C(=O)-, alcoxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> en la que cada alquilo C<sub>1-4</sub> se puede sustituir opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-4</sub>, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>13</sup>, -C(=O)-R<sup>13</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con R<sup>13</sup>, fenilo opcionalmente sustituido con R<sup>16</sup>, fenilalquilo C<sub>1-6</sub> en el que el fenil se sustituye opcionalmente con R<sup>16</sup>, un heterociclilo monocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en el que dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con R<sup>16</sup>;

o cuando dos de los sustituyentes de R<sup>9</sup> se unen a el mismo átomo, se pueden tomar juntos para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

5 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> cada uno independientemente representa hidrógeno, carboxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub> en la que cada alquilo C<sub>1-6</sub> se puede sustituir opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, -C(=O)-R<sup>6</sup>, -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(=O)-hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, -C(=O)-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -C(=O)-hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con carboxilo, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

15 R<sup>12</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>13</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros saturado que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o heterociclilo monocíclico se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, =O, ciano, -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, o -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> cada uno independientemente representa hidrógeno, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino o mono- o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino;

25 R<sup>16</sup> representa hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> o -C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

R<sup>18</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3-8</sub>;

30 R<sup>19</sup> representa hidrógeno; alquilo C<sub>1-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-8</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -OR<sup>20</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CN; -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>r1</sub>-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>r1</sub>-NR<sup>20</sup>COR<sup>21</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>r1</sub>-NR<sup>20</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sup>21</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>r1</sub>-NHSO<sub>2</sub>-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>r1</sub>-NR<sup>20</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>oxi, ciano o amino; un heterociclo monocíclico aromático a 5- o 6- miembros que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, dicho heterociclo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>oxi, ciano o amino; en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, se pueden sustituir opcionalmente por uno o más grupos R<sup>20</sup>

35 R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> independientemente representan hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, o cuando se unen a un átomo de nitrógeno R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> se pueden tomar juntos para formar con el átomo de nitrógeno al cual se unen un anillo de 4, 5 o 6 miembros saturado monocíclico que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N;

R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> independientemente representan hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, o hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>;

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

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;

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

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

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

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el compuesto es un compuesto de la fórmula (I-A).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que X<sup>1</sup> es N, X<sup>2</sup> es CR<sup>3a</sup>.

60 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que X<sup>2</sup> es N y X<sup>1</sup> es CR<sup>3a</sup>.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el compuesto es un compuesto de la fórmula (I-B).

65 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones en el que Y representa -CR<sup>18</sup>=N-OR<sup>19</sup>.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que Y es -E-D.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que E representa
- 5 (i) un enlace, alquendiilo  $C_{2-4}$ ,  $-\text{CO}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$ ,  $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{CO}-$ ,  $-\text{NR}^{22}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$ ,  $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{NR}^{22}-$ ,  $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{CO}-\text{NR}^{22}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$  o  $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{NR}^{22}-\text{CO}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$ ; o
- (ii) un enlace.
- 10 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8 en el que D es pirazolilo opcionalmente sustituido.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que  $R^2$
- 15 (i) se selecciona independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , alqueniilo  $C_{2-4}$ , 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  $R^{13}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{13}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con  $\text{NR}^7\text{R}^8$ , alcoxi  $C_{1-4}$  sustituido con  $\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{R}^8$  o  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^7\text{R}^8$ ; o
- (ii) representa alquiloxi  $C_{1-4}$ ; o
- 20 (iii) representa alquiloxi  $C_{1-4}$  o fluoro.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que  $R^3$  representa
- 25 (i) alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialoalquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ alquilo  $C_{1-6}$  en la que cada alquilo  $C_{1-6}$  se puede sustituir opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $R^9$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con hidroxilo y  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con uno o dos halógenos y  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-\text{C}(=\text{O})-\text{OC}_{1-6}$  alquilo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con carboxilo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-\text{NR}^{12}-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-\text{NR}^{12}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con hidroxilo y  $R^9$ , alquilo  $C_{1-6}$ - $\text{C}(\text{R}^{12})=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{12}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$ , alquilo  $C_{2-6}$  sustituido con  $R^9$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , alqueniilo  $C_{2-6}$ , alquiniilo  $C_{2-6}$  o  $R^{13}$ ; o
- 30 (ii) hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , cianoalquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $R^9$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ , alquilo  $C_{2-6}$  o  $R^{13}$ ; o
- 35 (iii) hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $R^9$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ alquilo  $C_{1-6}$ , o alquiniilo  $C_{2-6}$ .
- 40 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que  $R^{3a}$  representa (i) hidrógeno o cloro, o (ii) hidrógeno.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que
- 45 (i)  $X^2$  representa N y  $X^1$  representa CH, n representa un entero igual a 2; y cada  $R^2$  representa alcoxi  $C_{1-4}$ , por ejemplo  $\text{CH}_3\text{O}-$ ;  $R^3$  representa hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $R^9$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ alquilo  $C_{1-6}$ , alquiniilo  $C_{2-6}$ ; Y representa -E-D en el que E representa un enlace y D representa pirazolilo sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^{10}$  y  $R^{11}$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^9$  representa un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo opcionalmente sustituido; o
- 50 (ii)  $X^1$  representa N y  $X^2$  representa CH o  $X^1$  representa CH y  $X^2$  representa N; n representa un entero igual a 2, 3 o 4; y cada  $R^2$  representa alcoxi  $C_{1-4}$ , por ejemplo  $\text{CH}_3\text{O}-$ , o halo, por ejemplo fluoro o cloro;  $R^{3a}$  representa hidrógeno o cloro;  $R^3$  representa hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , cianoalquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $R^9$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ , alquilo  $C_{2-6}$  o  $R^{13}$ ; Y representa -E-D en la que E representa un enlace y D representa un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.
- 55 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.
- 60 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I-A) o (I-B) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
- 65 16. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para

- (i) uso en terapia; o
  - (ii) uso en la profilaxis o tratamiento de un estado de enfermedad o afección mediada por una quinasa FGFR; o
  - 5 (iii) uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer; o
  - (iv) uso en el tratamiento de cáncer en el que 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
  - 10 (v) use en el tratamiento de cáncer en el que 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 epidermoides orales; o
  - 15 (vi) use in el tratamiento de cáncer en el que el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, en particular NSCLC, carcinoma de célula epidermoide, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de próstata; o
  - (vii) uso en el tratamiento de cáncer en el que el cáncer es mieloma múltiple; o
  - 20 (viii) uso en el tratamiento de cáncer en el que el cáncer es mieloma múltiple positivo de traslocación t(4;14); o
  - (ix) uso en el tratamiento de cáncer en el que el cáncer es cáncer de vejiga; o
  - 25 (x) uso en el tratamiento de cáncer en el que el cáncer es cáncer de vejiga como una traslocación cromosómica FGFR<sup>3</sup>; o
  - (xi) uso en el tratamiento de cáncer en el que el cáncer es cáncer de vejiga con una mutación de punto FGFR<sup>3</sup>; o
  - 30 (xii) uso en el tratamiento de cáncer en el que el cáncer es un tumor con un mutante de FGFR<sup>1</sup>, FGFR<sup>2</sup>, FGFR<sup>3</sup> o FGFR<sup>4</sup>; o
  - (xiii) uso en el tratamiento de cáncer en el que el cáncer es un tumor con un mutante de ganancia de función de FGFR<sup>2</sup> o FGFR<sup>3</sup>; o
  - 35 (xiv) uso en el tratamiento de cáncer en el que el cáncer es un tumor con sobreexpresión de FGFR<sup>1</sup>.
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en el tratamiento de cáncer en el que dicho compuesto se utiliza en combinación con uno o más agentes anticáncer.
- 40 18. Un producto que contiene como primer ingrediente activo un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 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 sufren de cáncer.