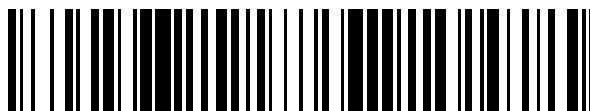


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 348**

51 Int. Cl.:

**C07D 475/00** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2013 PCT/GB2013/051427**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2013 WO13179033**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2013 E 13731850 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 2855480**

54 Título: **Pteridinas como inhibidores del FGFR**

30 Prioridad:

**30.05.2012 GB 201209613**

**30.05.2012 US 201261653081 P**

**14.03.2013 US 201361782233 P**

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

**30.01.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SAXTY, GORDON;  
HAMLETT, CHRISTOPHER CHARLES  
FREDERICK;  
BERDINI, VALERIO;  
MURRAY, CHRISTOPHER WILLIAM;  
ANGIBAUD, PATRICK RENÉ;  
QUEROLLE, OLIVIER ALEXIS GEORGES y  
PONCELET, VIRGINIE SOPHIE**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 739 348 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

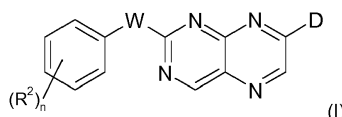
Pteridinas como inhibidores del FGFR

Campo de la invención

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

Sumario de la invención

Se describen compuestos de fórmula (I) :



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

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

15 cada  $R^2$  es seleccionado independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , alquenilo  $C_{2-4}$ , alquinilo  $C_{2-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , hidroxi-alquilo  $C_{1-4}$ , hidroxi-alcoxi  $C_{1-4}$ , halo-alquilo  $C_{1-4}$ , halo-alcoxi  $C_{1-4}$ , hidroxihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , hidroxihalo-alcoxi  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , halo-alcoxi  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-4}$  en el que cada alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente puede estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihalo-alcoxi  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $R^{13}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con  $R^{13}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con  $-C(=O)-R^{13}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  sustituido con  $R^{13}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  sustituido con  $-C(=O)-R^{13}$ ,  $-C(=O)-R^{13}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con  $-NR^7R^8$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con  $-C(=O)-NR^7R^8$ , alcoxi  $C_{1-4}$  sustituido con  $-NR^7R^8$ , alcoxi  $C_{1-4}$  sustituido con  $-C(=O)-NR^7R^8$ ,  $-NR^7R^8$  y  $-C(=O)-NR^7R^8$ ; o cuando dos grupos  $R^2$  están unidos a átomos de carbono adyacentes y se pueden tomar juntos para formar un radical de fórmula:

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

$-X-CH=CH-$ ;

o

$-X-CH=N-$ ;

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

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

30  $R^1$  representa hidrógeno, halo, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $-C(=O)-O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$ , hidroxi-alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , hidroxihaloalquilo  $C_{1-6}$ , cianoalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$  en el que cada alquilo  $C_{1-6}$  puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo,  $-NR^4R^5$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-O-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-NR^4R^5$ ,  $-C(=O)-NR^4R^5$ ,  $-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-6}-NR^4R^5$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-C(=O)-NR^4R^5$ ,  $-S(=O)_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-S(=O)_2$ -haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-S(=O)_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-S(=O)_2$ -haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-NH-S(=O)_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $R^6$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $R^6$ ,  $-C(=O)-R^6$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-C(=O)-R^6$ , hidroxi-alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $R^6$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-Si(CH_3)_3$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-P(=O)(OH)_2$  o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-P(=O)(O$ -alquilo  $C_{1-6})_2$ ;

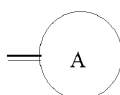
40  $R^{3a}$  representa  $-NR^{10}R^{11}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  sustituido con  $-NR^{10}R^{11}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con  $-O-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxi-alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con  $-O-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquenilo  $C_{2-6}$ , hidroxialquinilo  $C_{2-6}$ , hidroxihaloalquilo  $C_{1-6}$ , ciano-alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con carboxilo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-C(=O)-O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}-O-C(=O)-$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}-C(=O)-$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-O-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$  en el que cada alquilo  $C_{1-6}$  puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con  $-O-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  sustituido con alcoxi  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido con alcoxi  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $R^9$  y opcionalmente sustituido con  $-O-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-C(=O)-R^9$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con hidroxilo y  $R^9$ , alquenilo  $C_{2-6}$  sustituido con  $R^9$ , alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido con  $R^9$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-NR^{10}R^{11}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  sustituido con  $-NR^{10}R^{11}$ , alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido con  $-NR^{10}R^{11}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con hidroxilo y -

5 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 -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)(O-alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>3b</sup> representa hidrógeno o hidroxilo; siempre y cuando si R<sup>3a</sup> representa -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, entonces R<sup>3b</sup> representa hidrógeno; o

10 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se toman juntos para formar =O, para formar =NR<sup>10</sup>, para formar ciclopropilo junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar =CH-alquilo C<sub>0-4</sub> sustituido con

R<sup>3c</sup>, o para formar



15 en el que el anillo A es un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros saturado que contiene un heteroátomo seleccionado de N, O o S, no estando dicho heteroátomo posicionado en la posición alfa del doble enlace, en el que el anillo A esta opcionalmente sustituido con ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1-4</sub>, H<sub>2</sub>N-alquilo C<sub>1-4</sub>, (alquil C<sub>1-4</sub>)NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, (alquil C<sub>1-4</sub>)N-alquilo C<sub>1-4</sub>, (haloalquilo C<sub>1-4</sub>)NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH (alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(=O)-N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>3c</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, ciano, -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> o -CH(OH)-alquilo C<sub>1-6</sub>;

20 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>, hidroxi-alquilo 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 el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede opcionalmente estar sustituido 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 halógeno 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 -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 -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)(O-alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

40 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, hidroxi-alquilo 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 el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede opcionalmente estar sustituido 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)-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 -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>;

45 R<sup>6</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, fenilo, heterociclo monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; dicho cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, fenilo, heterociclo monocíclico de 4 a 7 miembros, opcionalmente y cada uno qe estando independientemente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada sustituyente siendo independientemente seleccionado de ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxil, carboxilo, hidroxi-alquilo 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>;

55 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxi-alquilo 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 monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al 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 monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros, cada uno opcionalmente y cada uno independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de =O, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, carboxilo, hidroxi-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, ciano-alquilo 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 el que cada alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar cada uno opcionalmente sustituido 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>, fenil-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con R<sup>16</sup>, un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R<sup>16</sup>; o cuando dos de los sustituyentes de R<sup>9</sup> están unidos al mismo átomo, se pueden tomar juntos para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> cada uno independientemente representa hidrógeno, carboxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano-alquilo 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>, hidroxil-alquilo 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 el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede opcionalmente estar sustituido 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)-hidroxil-alquilo 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>;

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 saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3, 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>;

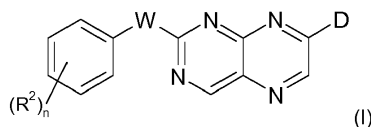
R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> cada uno representa independientemente hidrógeno, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino o mono- o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino;

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>;

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

sus N-óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



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

W es -N(R<sup>3</sup>)-;

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de halógeno o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

D representa fenilo o un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros por anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho fenilo o heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>;

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>, hidroxil-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, -alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -OC(=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)-C<sub>1-6</sub>-alquil-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>, hidroxil-

alquilo 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>;

R<sup>3</sup> representa hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo 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>, alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, o alquilo C<sub>2-6</sub>;

- 5 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan cada uno independientemente 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 el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar cada uno opcionalmente sustituido 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 -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>;
- 10

- 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 contiene al 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 sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada sustituyente independientemente siendo seleccionado entre ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, 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)-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) 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>;
- 15
- 20

- R<sup>9</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un heterociclilo saturado de 3 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o un heterociclilo aromático o saturado de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, dicho heterociclilo saturado o aromático de 5 o 6 miembros, cada uno opcionalmente y cada uno independientemente estando sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada sustituyente independientemente siendo seleccionado entre =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>-OC(=O)-, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>-OC(=O)-, alquilo C<sub>1-4</sub>-C(=O)-, alcoxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> en el que cada alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar cada uno opcionalmente sustituido 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 está opcionalmente sustituido con R<sup>16</sup>, un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R<sup>16</sup>;
- 25
- 30
- 35

- R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> cada uno independientemente representan 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 el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede opcionalmente estar sustituido 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>;
- 40

- 45 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 saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido 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>;

- 50 R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> cada uno independientemente representan hidrógeno, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre 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>;

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

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

- 55 Los documentos WO 2006/092430, WO 2008/003702, WO01/68047, WO 2005/007099, WO 2004/098494, WO 2009/141386, WO 2004/030635, WO 2008/141065, WO 2011/026579, WO 2011/028947, WO 2007/003419, WO

00/42026, WO 2011/135376, WO 2012/073017, WO 2013/061074, WO 2013/061081, WO 2013/061077 y WO 2013/061080, cada una de los cuales describe una serie de derivados heterocíclico.

El documento WO 01/19825 proporciona pteridinas para uso como inhibidores de quinasas dependientes de ciclina (cdks) y quinasas mediadas por el factor de crecimiento.

- 5 L. Garuti et al: "Irreversible Protein Kinase Inhibitors", Current Medicinal Chemistry, vol. 18, no. 20, 1 de julio de 2011 y Zhou W et al.: "A Structure Guided Approach to Creating Covalent FGFR Inhibitors", Chemistry and Biology, Current Biology, Londres, GB, vol. 17, no. 3, 26 de marzo de 2010, describen compuestos para uso como inhibidores irreversibles de quinasa.

Descripción detallada de la invención

- 10 A menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la fórmula (I) en todas las secciones de este documento (incluidos los usos, métodos y otros aspectos de la invención) incluyen referencias a todas las demás subfórmulas (por ejemplo, Ia, I'), subgrupos, preferencias, realizaciones y ejemplos como se definen en este documento.

- 15 El prefijo "C<sub>x-y</sub>" (donde x e y son números enteros) como se usa en el presente documento se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Por lo tanto, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y así sucesivamente.

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

- 20 El término "alquilo C<sub>1-4</sub>", o "alquilo C<sub>1-6</sub>", como se usa en el presente documento como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 o de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo y similares.

- 25 El término "alqueno C<sub>2-4</sub>" o "alqueno C<sub>2-6</sub>" como se usa en este documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de 2 a 4 o de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un doble enlace carbono-carbono.

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

- 30 El término "alcoxi C<sub>1-4</sub>" o "alcoxi C<sub>1-6</sub>" como se usa en el presente documento como 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 alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> son como se definen en el presente documento. Los ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares.

- 35 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 usa en el presente documento como 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 alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> son como se definen en el presente documento. Los ejemplos de tales grupos incluyen metoxietilo, etoxietilo, propoximetilo, butoxipropilo y similares.

El término "cicloalquilo C<sub>3-8</sub>", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo y similares.

- 40 El término "cicloalqueno C<sub>3-8</sub>", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un doble enlace carbono-carbono.

- 45 El término "hidroxi-alquilo C<sub>1-4</sub>" o "hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>" como se usa en este documento como 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 el presente documento en el que uno o más de un átomo de hidrógeno es reemplazado con un grupo hidroxilo. Los términos "hidroxi-alquilo C<sub>1-4</sub>" o "hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>" por lo tanto incluyen monohidroxi-alquilo C<sub>1-4</sub>, monohidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub> y también polihidroxi-alquilo C<sub>1-4</sub> y polihidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados con un grupo hidroxilo, por lo que el hidroxi-alquilo C<sub>1-4</sub> o hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub> puede tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Los ejemplos de tales 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 usa 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 el presente documento en el que uno o más de un átomo de hidrógeno es reemplazado por un halógeno. El término "haloalquilo C<sub>1-4</sub>" o "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" por lo tanto incluye 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>. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados por un halógeno, por lo que el haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub> pueden tener uno, dos, tres o más halógenos. Los ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetilo, fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

El término "hidroxihaloalquilo C<sub>1-4</sub>" o "hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>" como se usa en el presente documento como 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 el presente documento en el que uno o más de un átomo de hidrógeno es reemplazado 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 por un grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un halógeno.

El término "hidroxi-alcoxi C<sub>1-4</sub>" o "hidroxi-alcoxi C<sub>1-6</sub>", como se usa en el presente documento como 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 los 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 "hidroxi-alcoxi C<sub>1-4</sub>" o "hidroxi-alcoxi C<sub>1-6</sub>" incluye, por lo tanto, monohidroxi-alcoxi C<sub>1-4</sub>, monohidroxi-alcoxi C<sub>1-6</sub> y también polihidroxi-alcoxi C<sub>1-4</sub> y polihidroxi-alcoxi C<sub>1-6</sub>. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados con un grupo hidroxilo, por lo que el hidroxi-alcoxi C<sub>1-4</sub> o hidroxi-alcoxi C<sub>1-6</sub> pueden tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Los ejemplos de tales grupos incluyen hidroximetoxi, hidroxietoxi, hidroxipropoxi y similares.

El término "haloalquilo C<sub>1-4</sub>" o "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" como se usa 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 el presente 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>. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados por un halógeno, por lo que el haloalcoxi C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-6</sub> pueden tener uno, dos, tres o más halógenos. Los ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetiloxi, difluorometoxi o trifluorometoxi y similares.

El término "hidroxihaloalcoxi C<sub>1-4</sub>", como se usa en el presente documento como 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 el presente 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 usa en el presente documento como 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 alquilo C<sub>1-4</sub> es como se define en el presente 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 grupos alquilo C<sub>1-4</sub>, uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un halógeno y en el que alquilo C<sub>1-4</sub> es como se define en el presente 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 halo-alcoxi C<sub>1-4</sub>.

El término "hidroxihaloalcoxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub> en el que alquilo C<sub>1-4</sub> es como se define en el presente 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 "hidroxihaloalcoxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>" por lo tanto se refieren a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub> en el que en uno o ambos grupos alquilo C<sub>1-4</sub> uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un halógeno y en el que alquilo C<sub>1-4</sub> es como se define en el presente documento.

El término "hidroxi-alqueno C<sub>2-6</sub>", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo hidroxilo y en el que el alqueno C<sub>2-6</sub> es como se define en el presente documento.

El término "hidroxi-alquino C<sub>2-6</sub>", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquino C<sub>2-6</sub> en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo hidroxilo y en el que el alquino C<sub>2-6</sub> es como se define en el presente documento.

El término fenil-alquilo C<sub>1-6</sub> tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> como se define en el presente documento que está sustituido con un grupo fenilo.

El término ciano-alquilo C<sub>1-4</sub> o ciano-alquilo C<sub>1-6</sub> tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> como se define en el presente documento que está sustituido con un grupo ciano.

El término "heterociclilo", como se usa en el presente documento, a menos que el contexto indique lo contrario, incluirá sistemas de anillos aromáticos y no aromáticos. De este modo, por ejemplo, el término "grupo heterociclilo" incluye dentro de su alcance sistemas de anillos heterocíclicos aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y totalmente saturados. En general, a menos que el contexto indique lo contrario, dichos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, de 3 a 12 miembros por anillo, más generalmente de 5 a 10 miembros por anillo. La referencia a 4 a 7 miembros por anillo incluye 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo y la referencia a

4 a 6 miembros por anillo incluye 4, 5 o 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros por anillo, más habitualmente 3 a 7, y preferiblemente 5, 6 o 7 miembros por anillo, más preferiblemente 5 o 6 miembros por anillo. Ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros por anillo, y más generalmente 9 o 10 miembros por anillo. Cuando se hace referencia en el presente documento a grupos heterocíclico, el anillo heterocíclico puede, a menos que el contexto indique lo contrario, estar opcionalmente sustituido (es decir, sin sustituir o sustituido) con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento.

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

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

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

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

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

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionados a un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, 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).

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

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

15 Un anillo de heteroarilo que contiene nitrógeno debe contener al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Cada anillo puede, además, contener hasta aproximadamente otros cuatro heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, por ejemplo 1, 2 o 3, más generalmente hasta 2 nitrógenos, por ejemplo, un solo nitrógeno. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarílicos pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos, como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluidos los sustituyentes del grupo amino del anillo, será inferior a cinco.

20 Los 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, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazol, benzotiazolilo y benzisotiazol, indolilo, 3H-indolilo, isoindolilo, indolizínilo, isoindolinilo, purínilo (por ejemplo, adenina [6-aminopurina], guanina [2-amino-6-hidroxipurina]), indazolilo, quinolizínilo, benzoxazinilo, benzodiazínilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

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

30 El término "grupo no aromático" abarca, a menos que el contexto indique lo contrario, sistemas de anillos insaturados sin carácter aromático, sistemas de anillos de heterociclilo 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 al menos un enlace múltiple, por ejemplo, un enlace C=C, C≡C o N=C. El término "totalmente saturado" se refiere a los anillos donde no hay enlaces múltiples entre los átomos del anillo. Los grupos heterociclilo saturados incluyen piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina. Los grupos heterociclilo parcialmente saturados incluyen pirazolininas, por ejemplo 2-pirazolina y 3-pirazolina.

35 Los ejemplos de grupos heterociclilo no aromáticos son grupos que tienen de 3 a 12 miembros por anillo, más habitualmente de 5 a 10 miembros por anillo. Dichos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y típicamente tienen de 1 a 5 miembros de heteroátomos por anillo (más generalmente 1, 2, 3 o 4 miembros de heteroátomos por anillo), generalmente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heterociclilo pueden contener, por ejemplo, fracciones de éter cíclico (por ejemplo, como en tetrahydrofurano y dioxano), fracciones de tioéter cíclico (por ejemplo, como en tetrahydrotiofeno y ditiano), fracciones de amina cíclica (por ejemplo, como en pirrolidina), fracciones de amida cíclica (por ejemplo, como en pirrolidona), tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, ureas cíclicas (por ejemplo, como en imidazolidin-2-ona), fracciones éster cíclicas (por ejemplo, como en butirolactona), sulfonas cíclicas (por ejemplo, como en sulfolano y sulfileno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y sus combinaciones (por ejemplo, tiomorfolina).

45 Los ejemplos particulares incluyen morfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), piperidona, pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, azetidina, pirano (2H-pirano o 4H-pirano), dihydrotiofeno, dihydropirano, dihydrofurano, dihydrotiazol, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, dioxano, tetrahydropirano (por ejemplo, 4-tetrahydropiranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, piperazona, piperazina, y N-alquil piperazinas tales como N-metil piperazina. En general, los grupos heterociclilo no aromáticos preferidos incluyen grupos saturados tales como piperidina, pirrolidina, azetidina, morfolina, piperazina y N-alquil piperazinas.

55 En un anillo heterociclilo no aromático que contiene nitrógeno, el anillo debe contener al menos un átomo de nitrógeno por anillo. Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, fracciones de amina cíclica (por ejemplo, como en pirrolidina), amidas cíclicas (tales como pirrolidinona, piperidona o caprolactama), sulfonamidas cíclicas (tal como una 1,1-dióxido de isotiazolidina, 1,1-dióxido de [1,2]tiazinano o 1,1-dióxido de [1,2]tiazepano) y combinaciones de los mismos. Los ejemplos particulares de grupos heterociclilo 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, dihydrotiazol, imidazolina, imidazolidinona,

oxazolina, tiazolina, 6H-1,2,5-tiadiazina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alkilpiperazinas tales como N-metilpiperazina.

5 Los grupos heterociclilo pueden ser sistemas de anillo fusionados policíclicos o sistemas de anillo con puentes, tales como los análogos de oxa- y aza de bicicloalcanos, tricicloalcanos (por ejemplo, adamantano y oxa-adamantano). Para una explicación de la distinción entre sistemas de anillos fusionados y con puentes, véase *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, cuarta edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992.

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

10 El término "carbociclilo", como se usa en el presente documento, a menos que el contexto indique lo contrario, incluirá sistemas de anillos aromáticos y no aromáticos. Por lo tanto, por ejemplo, el término "grupo carbociclilo" incluye dentro de su alcance sistemas de anillos carbociclilo aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y totalmente saturados. En general, a menos que el contexto indique lo contrario, dichos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, de 3 a 12 miembros por anillo, más generalmente de 5 a 10 miembros por anillo. La referencia a 4 a 7 miembros por anillo incluye 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo y la referencia a 4 a 6 miembros por anillo incluye 4, 5 o 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros por anillo, más habitualmente 3 a 7, y preferiblemente 5, 6 o 7 miembros por anillo, más preferiblemente 5 o 6 miembros por anillo. Ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros por anillo, y más generalmente 9 o 10 miembros por anillo. Cuando se hace referencia en el presente documento a grupos carbociclilo, el anillo de carbociclilo puede, a menos que el contexto indique lo contrario, estar opcionalmente sustituido (es decir, sin sustituir o sustituido) con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento.

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

25 El término arilo, tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos aromáticos de carbociclilo que incluyen grupos fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo.

Cada vez que se usa en el presente documento antes o después, cada uno de los sustituyentes puede seleccionarse independientemente de una lista de numerosas definiciones, se pretende que todas las combinaciones posibles sean químicamente posibles. Siempre que se use en el presente documento antes o más adelante que un sustituyente particular esté además sustituido con dos o más grupos, tal 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.

Se describe que, D representa un anillo aromático.

35 Se describe que, D representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros por anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros por anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho carbociclilo y heterociclilo pueden ser cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

40 Se describe que, D representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico aromático de 3 a 12, en particular aromático de 5 a 12, miembros por anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico aromático de 3 a 12, en particular un aromático de 5 a 12, miembros por anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho carbociclilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

Se describe que, D representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico aromático de 3 a 12 (por ejemplo, de 5 a 10) miembros por anillo, en el que dicho carbociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

45 Se describe que, D representa fenilo o naftilo, en el que dicho fenilo o naftilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

Se describe que, D representa un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros por anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

50 Se describe que, D representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho grupo heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

Se describe que, D representa un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros por anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

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

5 Se describe que, D representa un heterociclilo monocíclico de 5 miembros por anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

En una realización, D representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

10 En una realización, D representa pirazolilo (por ejemplo, pirazol-4-ilo), en el que dicho pirazolilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

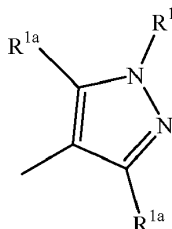
Se describe que, D representa un heterociclilo monocíclico de 6 miembros por anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

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

20 Se describe que, D representa un heterociclilo bicíclico de 12 miembros por anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

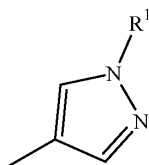
Se describe que, D representa un heterociclilo bicíclico aromático de 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

Se describe que D representa



25 en el que R<sup>1</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2,4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar cada uno opcionalmente sustituido 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>,  
 30 -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-halo-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 -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>-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>, hidroxi-alquilo 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-  
 35 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>, hidroxi-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino o -NH(cicloalquilo C<sub>3-8</sub>), ciano-alquilo 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.

En una realización, D representa



40 en el que R<sup>1</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2,4</sub>, hidroxi-alquilo 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 el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar cada uno opcionalmente sustituido 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)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -

$S(=O)_2$ -haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-NH-S(=O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-NHS(=O)_2$ -haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $R^6$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $R^6$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-C(=O)-R^6$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $R^6$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-Si(CH_3)_3$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-P(=O)(OH)_2$  o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-P(=O)(O$ -alquilo  $C_{1-6})_2$ .

5 En una realización, W es  $-N(R^3)$ -.

Se describe que, W es  $-C(R^{3a}R^{3b})$ -.

Se describe que, D es diferente de pirazolilo, en particular D es piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituido. Dichos sustituyentes opcionales pueden representar halo, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $-C(=O)-O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ ,  $-NR^4R^5$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-OC(=O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-NR^4R^5$ ,  $-C(=O)-NR^4R^5$ ,  $-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-6}-NR^4R^5$ ,  $R^6$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $R^6$ .

10

En una realización, D es 4-pirazolilo opcionalmente sustituido. En una realización, D es 4-pirazolilo sustituido en la posición 1 con alquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo metilo.

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

15 En una realización, D es pirazolilo opcionalmente sustituido.

Se describe que, D es diferente de pirazolilo, en particular D es piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos.

En una realización, D es fenilo opcionalmente sustituido.

20 En una realización, D es fenilo.

En una realización, D es fenilo o pirazolilo opcionalmente sustituido.

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

25

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

35

En una realización,  $R^1$  representa hidrógeno.

En una realización,  $R^1$  representa alquilo  $C_{1-6}$ . En una realización,  $R^1$  representa metilo.

Se describe que, cada  $R^2$  se selecciona independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , hidroxialquilo  $C_{1-4}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  alquilo  $C_{1-4}$ ,  $R^{13}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  sustituido con  $R^{13}$ ,  $-C(=O)-R^{13}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con  $NR^7R^8$ , alcoxi  $C_{1-4}$  sustituido con  $NR^7R^8$ ,  $-NR^7R^8$  y  $-C(=O)-NR^7R^8$ ; o cuando dos grupos  $R^2$  están unidos a átomos de carbono adyacentes, se pueden tomar juntos para formar un radical de fórmula  $-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$  en el que  $R^{17}$  representa hidrógeno o flúor y p representa 1 o 2.

40

Se describe que, cada  $R^2$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , hidroxialquilo  $C_{1-4}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-4}$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $R^{13}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  sustituido con  $R^{13}$ ,  $-C(=O)-R^{13}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con  $NR^7R^8$ , alcoxi  $C_{1-4}$  sustituido con  $NR^7R^8$ ,  $-NR^7R^8$  o  $-C(=O)-NR^7R^8$ .

45

En una realización, uno o más de  $R^2$  representan alcoxi  $C_{1-4}$ , por ejemplo,  $CH_3O$ , o halo, por ejemplo, flúor.

En una realización, uno o más de  $R^2$  representan alcoxi  $C_{1-4}$ , por ejemplo  $CH_3O$ -.

Se describe que n es igual a 0. Se describe que 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,

- 5 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.

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

En una realización, n es igual a 4 y un R<sup>2</sup> está presente en la posición 2, un R<sup>2</sup> está presente en la posición 3, un R<sup>2</sup> está presente en la posición 5 y un R<sup>2</sup> está presente en la posición 6.

- 15 En una realización, n es igual a 4 y un R<sup>2</sup> está presente en la posición 3 y representa alcoxi C<sub>1-4</sub>, por ejemplo CH<sub>3</sub>O-; un R<sup>2</sup> está presente en la posición 5 y representa alcoxi C<sub>1-4</sub>, por ejemplo CH<sub>3</sub>O-; un R<sup>2</sup> está presente en la posición 2 y representa halógeno, por ejemplo flúor, y un R<sup>2</sup> está presente en la posición 6 y representa halógeno, por ejemplo flúor.

- 20 Se describe que, R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxi-alquínilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido) con -OC(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -OC(=O)-alquilo 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>, 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> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, 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 carboxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -OC(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</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 -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup> y opcionalmente sustituido con -OC(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo y R<sup>9</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-C(R<sup>12</sup>)=NO-R<sup>12</sup>, -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 -C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-R<sup>9</sup>, alquénilo C<sub>2-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, alquínilo C<sub>2-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, hidroxi-alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquénilo C<sub>2-6</sub>, alquínilo C<sub>2-6</sub>, R<sup>13</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-C(=O)- o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(O-alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>.

- 35 Se describe que, R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido) con -OC(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -OC(=O)-alquilo 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>, 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> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, 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 carboxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -OC(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</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 -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup> y opcionalmente sustituido con -OC(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo y R<sup>9</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>-C(R<sup>12</sup>)=NO-R<sup>12</sup>, -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 -C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-R<sup>9</sup>, alquénilo C<sub>2-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, hidroxi-alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquénilo C<sub>2-6</sub>, R<sup>13</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-C(=O)- o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(O-alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>.

- 45 Se describe que, R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, 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>, 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> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, 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 carboxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -OC(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</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 -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo y R<sup>9</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 -C(=O)-R<sup>9</sup>, alquénilo C<sub>2-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, hidroxi-alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquénilo C<sub>2-6</sub>, alquínilo C<sub>2-6</sub>, R<sup>13</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-C(=O)-.

- 55 Se describe que, R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con -OC(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxi-alquínilo C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -OC(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con

5 -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 átomos de halógeno y -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>. 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>-C(=O)-, 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 -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con carboxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -OC(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</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 -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup> y sustituido con -OC(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo y R<sup>9</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-C(R<sup>12</sup>)=NO-R<sup>12</sup>, -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 -C(=O)-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 R<sup>9</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> en el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, R<sup>13</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(O-alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>.

10 Se describe que, R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, 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>, 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> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -OC(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con carboxilo, 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 -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo y R<sup>9</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 -C(=O)-R<sup>9</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, hidroxi-alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> o R<sup>13</sup>.

20 Se describe que, R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, 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>, 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> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -OC(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con carboxilo, 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 -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo y R<sup>9</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 -C(=O)-R<sup>9</sup>, hidroxi-alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o R<sup>13</sup>.

25 En una realización, R<sup>3</sup> representa hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>.

En una realización, R<sup>3</sup> representa hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>.

30 En una realización, R<sup>3</sup> representa hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>; R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> cada uno independientemente representan hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En una realización, R<sup>3</sup> representa hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo 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>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, o alquino C<sub>2-6</sub>.

Se describe que, R<sup>3</sup> representa hidroxi-alquilo 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 alquino C<sub>2-6</sub>.

35 En una realización, R<sup>3</sup> representa hidroxi-alquilo 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>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, o alquino C<sub>2-6</sub>.

En una realización, 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>.

40 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 opcionalmente sustituido saturado o aromático de 5 o 6 miembros, por ejemplo isoxazolidinilo, pirimidinilo, imidazolilo o pirrolidinilo opcionalmente sustituidos, en particular, imidazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, imidazol-2-ilo). En una realización, imidazolilo está sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> (por ejemplo, -S(=O)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). En una realización, R<sup>9</sup> representa imidazolilo no sustituido (por ejemplo, imidazol-2-ilo).

45 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 aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo pirimidinilo o piridinilo.

50 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 de 5 o 6 miembros saturado opcionalmente sustituido, por ejemplo isoxazolidinilo o pirrolidinilo opcionalmente sustituido, en particular pirrolidinilo opcionalmente sustituido. En una realización, el pirrolidinilo está sustituido con oxo. En una realización, el pirrolidinilo sustituido con oxo es pirrolidin-2-ilo sustituido con oxo.

Se describe que cuando R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo o n-propilo) sustituido con R<sup>9</sup>, R<sup>9</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, por ejemplo ciclopropilo.

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. En una realización adicional, R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo o halo.

En una realización, R<sup>3</sup> representa hidroxi-alquilo 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 hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, R<sup>3</sup> puede representar -CH<sub>2</sub>CHOHCF<sub>3</sub>.

5 En una realización, R<sup>3</sup> representa haloalquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, R<sup>3</sup> puede representar -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl.

En una realización, R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>.

10 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 con NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, en el que el grupo alquilo C<sub>1-4</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 etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-).

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>).

15 Se describe que, R<sup>3a</sup> puede representar -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, 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>, 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> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -OC(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con carboxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -OC(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</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 -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo y R<sup>9</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 -C(=O)-R<sup>9</sup>, alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, hidroxi-alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, R<sup>13</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquil C<sub>1-6</sub>-C(=O)-.

25 Se describe que, R<sup>3a</sup> es -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, hidroxilo, hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, 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 R<sup>9</sup>, alquilo C<sub>1-6</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>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>.

Se describe que, R<sup>3a</sup> es hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxi-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 R<sup>9</sup>.

Se describe que R<sup>3a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>.

Se describe que, R<sup>3a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo -CH<sub>2</sub>-C(=O)-O-CH<sub>3</sub>.

30 Se describe que, R<sup>3a</sup> representa hidroxilo.

Se describe que, R<sup>3b</sup> representa hidrógeno.

Se describe que, R<sup>3b</sup> representa hidroxilo.

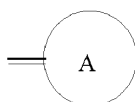
Se describe que, R<sup>3a</sup> representa hidroxilo y R<sup>3b</sup> representa hidrógeno.

35 Se describe que R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se toman juntos para formar =O, para formar =NR<sup>10</sup>, para formar ciclopropilo junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar =CH-alquilo C<sub>0-4</sub> sustituido con R<sup>3c</sup>, o para formar



40 en el que el anillo A es un heterociclo monocíclico saturado de 5 a 7 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N, O o S, no estando posicionado dicho heteroátomo en la posición alfa del doble enlace, en el que el anillo A está opcionalmente sustituido con ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1-4</sub>, H<sub>2</sub>N-alquilo C<sub>1-4</sub>, (alquilo C<sub>1-4</sub>)NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>N-alquilo C<sub>1-4</sub>, (haloalquilo C<sub>1-4</sub>)NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH (alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(=O)-N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>.

Se describe que, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se toman juntos para formar =O, para formar ciclopropilo junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar =CH-alquilo C<sub>0-4</sub> sustituido con R<sup>3c</sup>, o para formar



## ES 2 739 348 T3

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

Se da a conocer que, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se toman juntos para formar =O.

Se describe que, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se toman juntos para formar ciclopropilo junto con el átomo de carbono al que están unidos.

- 5 Se describe que, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se toman juntos para formar =CH-alquilo C<sub>0-4</sub> sustituido con R<sup>3c</sup>, por ejemplo =CH-CH<sub>2</sub>-R<sup>3c</sup> o =CH-R<sup>3c</sup>.

Se describe que, R<sup>3c</sup> representa hidrógeno.

Se describe que, R<sup>3c</sup> representa hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, ciano, -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> o -CH(OH)-alquilo C<sub>1-6</sub>.

- 10 Se describe que, R<sup>3c</sup> representa hidroxilo, -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, ciano o -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>.

Se describe que, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se toman juntos para formar =CH-C<sub>0-4</sub>-alquilo (por ejemplo, =CH-CH<sub>2</sub>- o =CH-) sustituido con R<sup>3c</sup> en el que R<sup>3c</sup> representa hidroxilo o -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, por ejemplo, -C(=O)NH-(CH<sub>3</sub>).

Se describe que, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se toman juntos para formar =CH-alquilo C<sub>1-4</sub> en la configuración Z.

Se describe que, que R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se toman juntos para formar =CH-alquilo C<sub>1-4</sub> en la configuración E.

- 15 Se describe que, 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 de 6 miembros saturado opcionalmente sustituido,

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

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

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

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

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

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

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

- 30 un heterociclilo bicíclico que contiene un anillo de benceno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos por anillo,

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

un heterociclilo monocíclico saturado de 7 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno y oxígeno, y

fenilo o naftilo, en particular fenilo.

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

Se describe que, 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 heterociclo saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo, pirolidinonilo, un heterociclo aromático o saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo o morfolinilo, un heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido, tal como, por ejemplo, 1H-isoindol-1,3-diona. Los sustituyentes opcionales pueden representar =O, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, hidroxi-alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub>-C(=O)-.

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>.

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>.

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>.

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

Se describe que, 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 heterociclo saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo, pirolidinonilo, un aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclo saturado, tal como, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo o morfolinilo, un heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido, tal como, por ejemplo, 1H-isoindol-1,3-diona. Los sustituyentes opcionales pueden representar =O, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, hidroxi-alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub>-C(=O)-.

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

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>, hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(=O)-hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, -C(=O)-R<sup>6</sup>, ciano-alquilo 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))-haloalquilo 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>, hidroxihaloalquilo 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>.

En una realización, R<sup>6</sup> representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que está opcionalmente sustituido. Por ejemplo, piperazinilo o morfolinilo o tetrahidropiranilo, 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>6</sup> representa un heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros que está opcionalmente sustituido. 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>6</sup> representa un heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, tal como, por ejemplo, tetrahidropirano.

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

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

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

5 Se describe que, W es -N(R<sup>3</sup>)-, D es un carbociclilo o heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros, en el que dicho carbociclilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>; n es 2 o 4; R<sup>2</sup> es alquiloxi C<sub>1-6</sub> o halo; R<sup>3</sup> es hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>.

En una realización, W es -N(R<sup>3</sup>)-, D es un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>; n es 2 o 4; R<sup>2</sup> es alquiloxi C<sub>1-6</sub> o halo; R<sup>3</sup> es hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>.

10 En una realización, W es -N(R<sup>3</sup>)-, D es fenilo o pirazolilo sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>; n es 2 o 4; R<sup>2</sup> es alquiloxi C<sub>1-6</sub> o halo; R<sup>3</sup> es hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>.

15 Se describe que, W es -N(R<sup>3</sup>)-, D es un carbociclilo o heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros, en el que dicho carbociclilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>; n es 2, 3 o 4; R<sup>2</sup> es alquiloxi C<sub>1-6</sub> o halo; R<sup>3</sup> es hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>; R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

20 En una realización, W es -N(R<sup>3</sup>)-, D es un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros, en el que dicho heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>; n es 2, 3 o 4; R<sup>2</sup> es alquiloxi C<sub>1-6</sub> o halo; R<sup>3</sup> es hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>; R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En una realización, W es -N(R<sup>3</sup>)-, D es fenilo o pirazolilo sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>; n es 2, 3 o 4; R<sup>2</sup> es alquiloxi C<sub>1-6</sub> o halo; R<sup>3</sup> es hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>; R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

25 Se describe que, W es -N(R<sup>3</sup>)-, D es un carbociclilo o heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros, en el que dicho carbociclilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>, en particular D es fenilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, más en particular D es fenilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>; y n es 2 o 4; aún más en particular, D es fenilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>; n es 2 o 4; R<sup>2</sup> es alquiloxi C<sub>1-6</sub> o halo; aún más en particular, D es fenilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>; n es 2 o 4; R<sup>2</sup> es alquiloxi C<sub>1-6</sub> o halo, y dicho R<sup>2</sup> se coloca en la posición 2, 3, 5 o 6; aún más en particular, D es fenilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>; n es 2; R<sup>2</sup> es alquiloxi C<sub>1-6</sub> y dicho R<sup>2</sup> se coloca en la posición 3 o 5; y R<sup>3</sup> es hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>.

35 En una realización, W es -N(R<sup>3</sup>)-, D es un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>, en particular D es fenilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, más en particular D es fenilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>; y n es 2 o 4; aún más en particular, D es fenilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>; n es 2 o 4; R<sup>2</sup> es alquiloxi C<sub>1-6</sub> o halo; aún más en particular, D es fenilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>; n es 2 o 4; R<sup>2</sup> es alquiloxi C<sub>1-6</sub> o halo, y dicho R<sup>2</sup> se coloca en la posición 2, 3, 5 o 6; aún más en particular, D es fenilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>; n es 2; R<sup>2</sup> es alquiloxi C<sub>1-6</sub> y dicho R<sup>2</sup> se coloca en la posición 3 o 5; y R<sup>3</sup> es hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>.

Se describe que, W es -C(R<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>)-, D es un carbociclilo o heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros, en el que dicho carbociclilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup> n es 2 o 4; R<sup>2</sup> es alquiloxi C<sub>1-6</sub> o halo; R<sup>3</sup> es hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>.

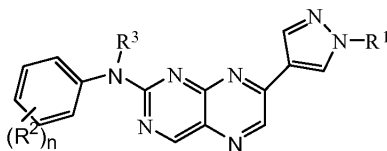
45 Se describe que, W es -C(R<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>)-, D es fenilo, o pirazolilo sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>; n es 2 o 4; R<sup>2</sup> es alquiloxi C<sub>1-6</sub> o halo; R<sup>3</sup> es hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>.

50 Se describe que, W es -C(R<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>)-, D es un carbociclilo o heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros, en el que dicho carbociclilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup> en particular D es fenilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, más en particular D es fenilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub> y n es 2 o 4; aún más en particular, D es fenilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>; n es 2 o 4; R<sup>2</sup> es alquiloxi C<sub>1-6</sub> o halo; aún más en particular, D es fenilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>; n es 2 o 4; R<sup>2</sup> es alquiloxi C<sub>1-6</sub> y dicho R<sup>2</sup> se coloca en la posición 2, 3, 5 o 6; aún más en particular, D es fenilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>; n es 2 o 4; R<sup>2</sup> es alquiloxi C<sub>1-6</sub> y dicho R<sup>2</sup> se coloca en la posición 2, 3, 5 o 6; y R<sup>3</sup> es hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>.

55 sustituido con R<sup>9</sup>.

En una realización, n representa un número entero igual a 2 o 4; R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1-4</sub> o halógeno, por ejemplo CH<sub>3</sub>O o flúor; R<sup>3</sup> representa hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, D representa pirazolilo, en particular pirazol-4-ilo sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>; W es -N(R<sup>3</sup>)-.

5 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) que incluye cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo:



(Ia)

en el que n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento;

los N-óxidos del mismo, las sales farmacéuticamente aceptables del mismo o los solvatos del mismo.

10 Un compuesto de fórmula (Ia) que incluye cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo en el que:

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>;

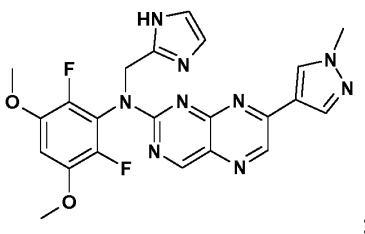
R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1-4</sub>, por ejemplo CH<sub>3</sub>O-, o halo, por ejemplo fluor;

n = 2 o 4; y

R<sup>3</sup> representa hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>;

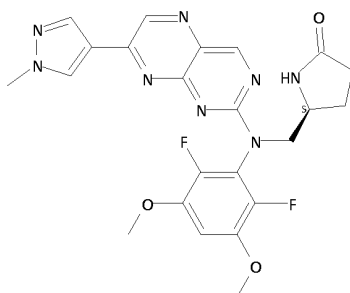
15 los N-óxidos del mismo, las sales farmacéuticamente aceptables del mismo o los solvatos del mismo.

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



;

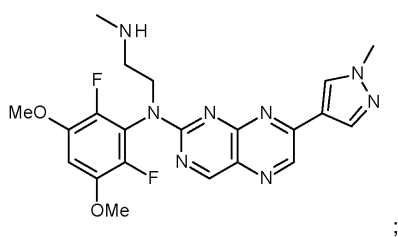
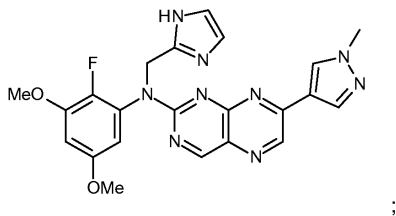
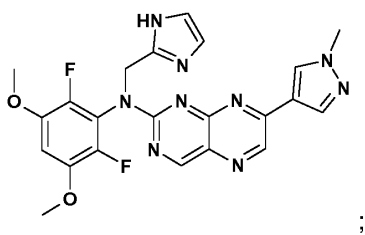
o



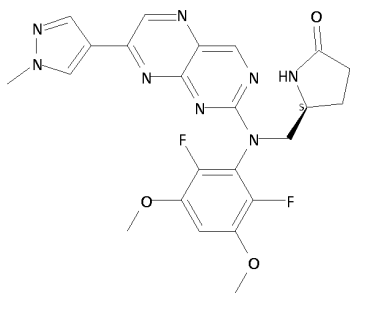
;

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

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



o



5

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

10

Para evitar dudas, debe entenderse 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, 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.

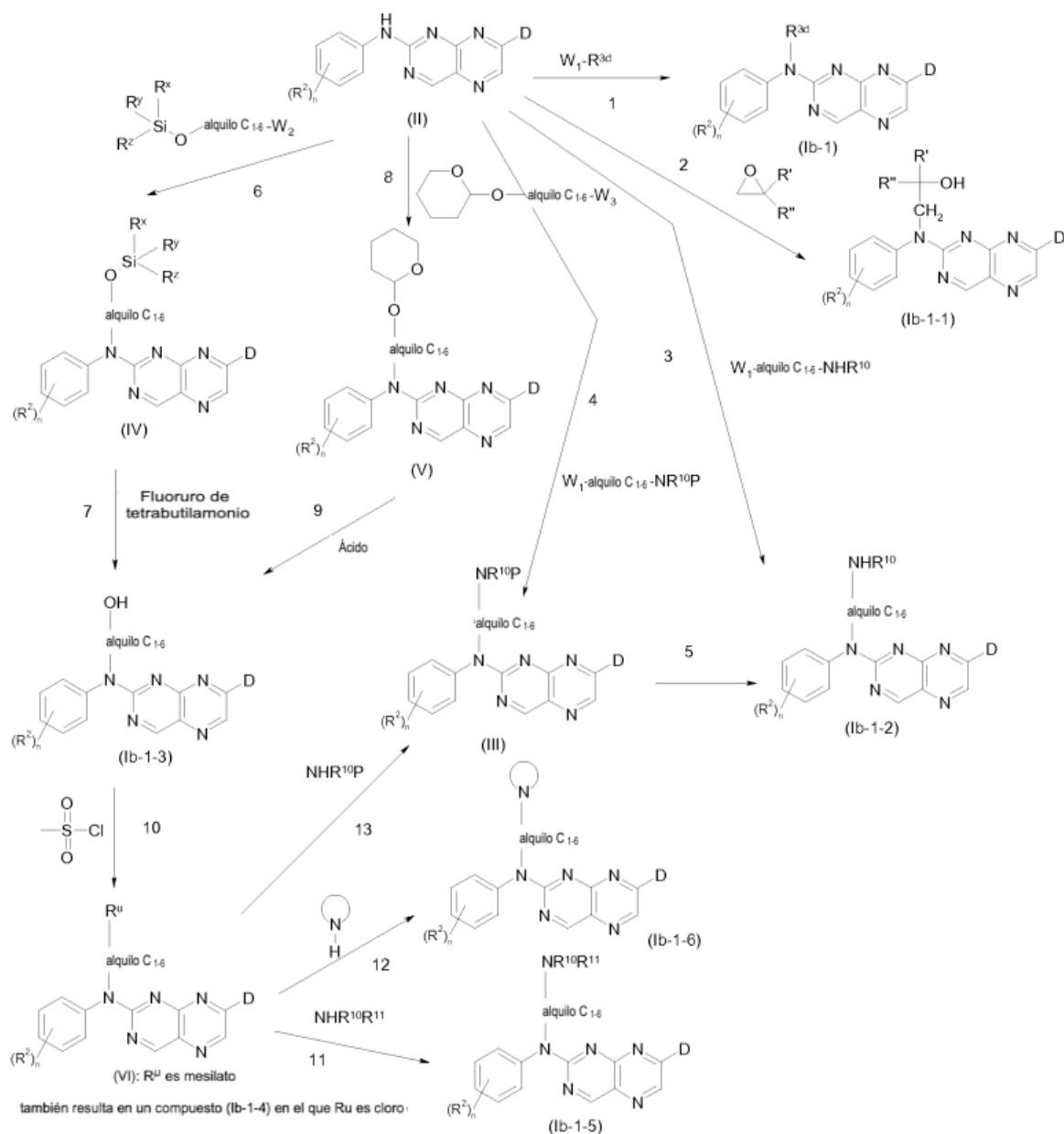
Métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I)

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 definen en el presente documento.

15

En general, los compuestos de fórmula (I) en los que W es  $-N(R^3)-$ , estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ib), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1,

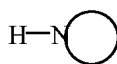
Esquema 1



En el Esquema 1, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 1: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio o  $Cs_2CO_3$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, tetrahydrofurano o acetonitrilo y en la que  $W_1$  representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo, bromo, cloro y similares, o  $-O-S(=O)_2-CH_3$ , y  $R^{3d}$  representa alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo  $-CH_2-C_3H_5$ ;
- 2: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio,  $Cs_2CO_3$  o hidróxido de potasio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o acetonitrilo y en la que  $R'$  representa alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido y  $R''$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido;
- 3: en presencia de un reactivo de transferencia de fase adecuado, tal como por ejemplo bromuro de tetrabutilamonio, una base adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido de potasio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, 2-metil-tetrahydrofurano y agua. Cuando, un compuesto intermedio de fórmula (II) reacciona con un compuesto intermedio de fórmula  $W_1$ -alquilo  $C_{1-6}$ -N-ciclo; se pueden aplicar las siguientes condiciones: una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida.
- 4: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, y en la que P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo  $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ ;

- 5: 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;
- 6: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida o tetrahidrofurano, y en el que  $W_2$  representa un grupo saliente adecuado, tal como como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y en el que  $R^x$  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  $R^z$  representa  $C(CH_3)_3$  o fenilo;
- 7: en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Este tipo de reacción también se puede realizar en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido acético o HCl, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano;
- 10 8: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida y en la que  $W_3$  representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares;
- 9: en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol o isopropanol;
- 15 10: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina o diisopropilietanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano o tetrahidrofurano. En particular, este tipo de reacción se usa para preparar compuestos intermedios de fórmula (VI) en el que alquilo  $C_{1-6}$  representa alquilo  $C_{3-6}$ . Para algunas variantes de compuestos intermedios de fórmula (VI), por ejemplo, en las que alquilo  $C_{1-6}$  representa alquilo  $C_{1-2}$  podría preferirse realizar la reacción en condiciones no básicas.
- 20 11: opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina,  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$  o hidruro de sodio, y opcionalmente un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, 1-metil pirrolidinona. Este tipo de reacción también se puede realizar con una sal adecuada de  $NHR^{10}R^{11}$ , por ejemplo, sal HCl de  $NHR^{10}R^{11}$ , o puede realizarse en presencia de yoduro de potasio. De esta manera, se pueden obtener compuestos en los que  $R^3$  representa yodoalquilo  $C_{1-6}$ ,
- 25 12: en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidinona, opcionalmente en presencia de yoduro de potasio o una base adecuada, tal como por ejemplo  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$  o trietilamina. Esta reacción también se puede realizar con una sal adecuada de

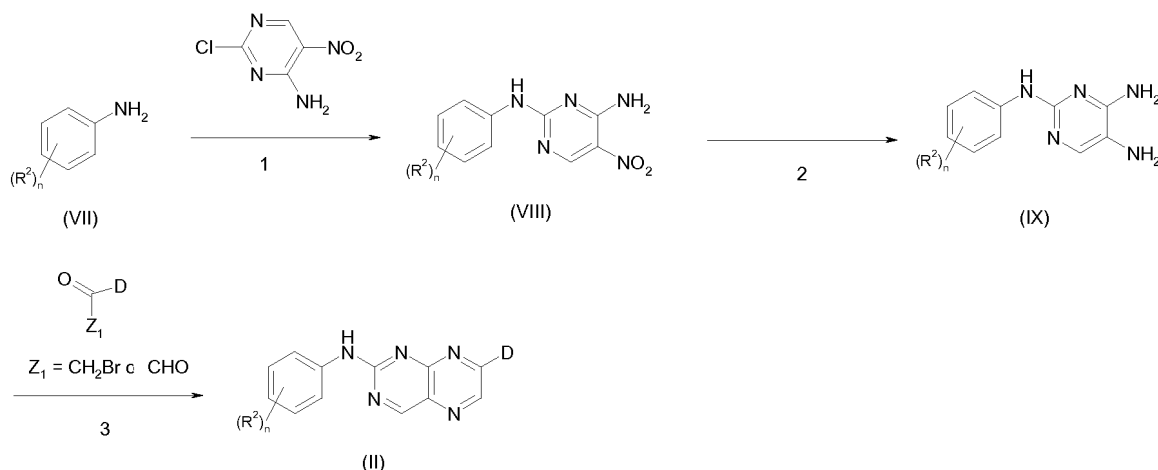


que es un anillo que contiene nitrógeno adecuado (no sustituido o sustituido) dentro de la definición de  $R^9$

- 30 13: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dimetilacetamida y en la que P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo  $-C(=O)-OC(CH_3)_3$ .

Los compuestos intermedios de fórmula (II) utilizados en el Esquema 1 anterior se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 2,

- 35 Esquema 2



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

1: se puede realizar como se muestra, no se requiere disolvente;

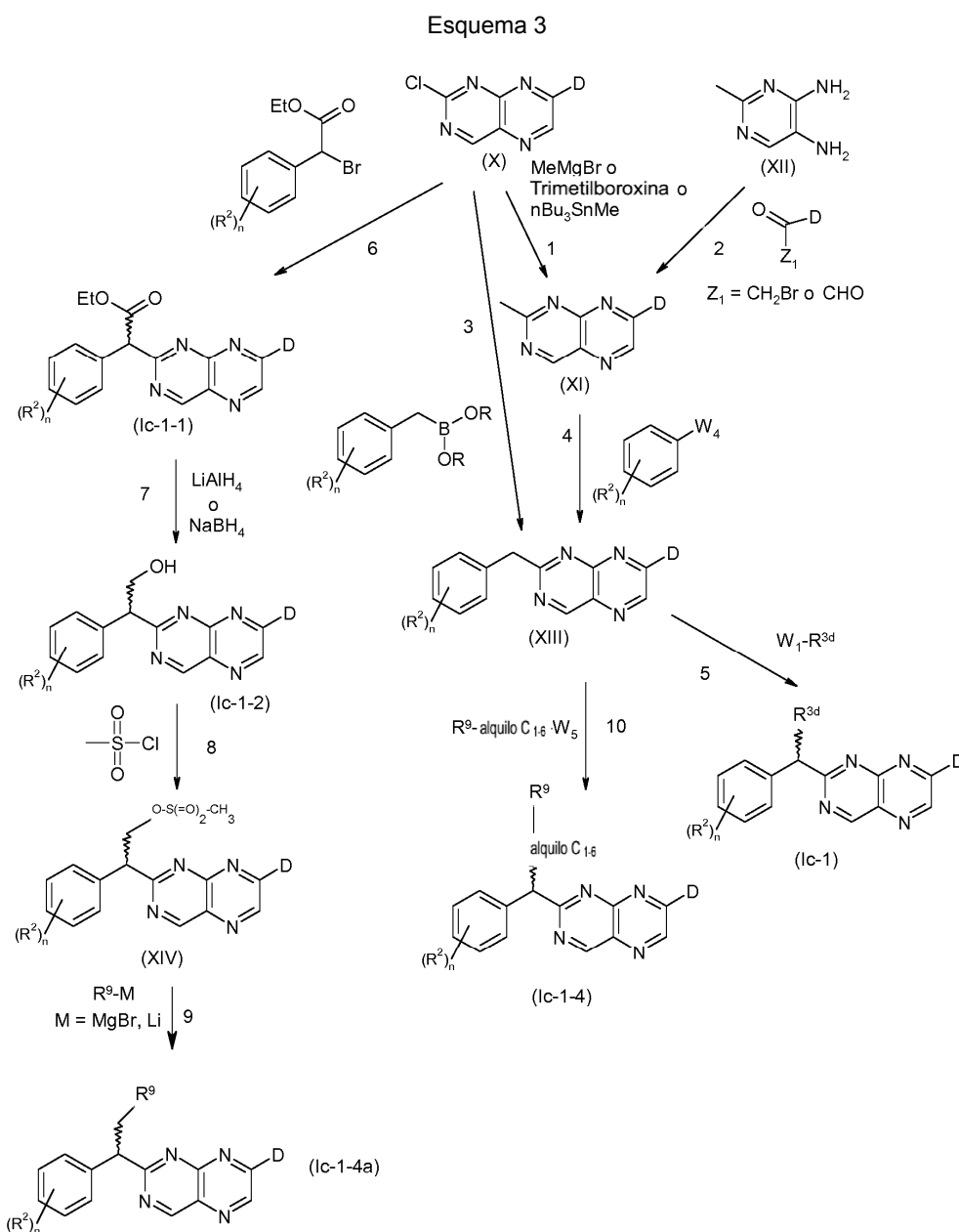
2: en presencia de H<sub>2</sub>, un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, níquel Raney, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o un alcohol, por ejemplo, metanol y similares; o alternativamente en presencia de H<sub>2</sub>, un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd/C, y un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano/metanol;

5

3: en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, dioxano y agua o una mezcla de tolueno, agua y metanol, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o NaHCO<sub>3</sub>.

10

En general, los compuestos de fórmula (I) en los que W es -C(R<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>)-, estando dichos compuestos representados por la fórmula (Ic-1), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 3,



En el Esquema 3, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

15

1: en presencia de un agente de metilación adecuado, tal como, por ejemplo, MeMgBr, trimetilboroxina o nBu<sub>3</sub>SnMe; un catalizador adecuado, tal como por ejemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano o dioxano y agua; y opcionalmente una base adecuada, tal como por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>;

2: en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, dioxano y agua o una mezcla de tolueno, agua y metanol, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, N,N-diisopropiltilamina o  $K_2CO_3$  o  $NaHCO_3$ ;

5 3: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo,  $Pd(PH_3)_4$ , una base adecuada tal como por ejemplo,  $Na_2CO_3$  y un disolvente adecuado tal como por ejemplo, dioxano y agua;

4: en presencia de  $Cs_2CO_3$ , un catalizador adecuado, tal como por ejemplo,  $Pd(3,5,3'5'-OMe-dba)_2$ , un ligando adecuado, tal como por ejemplo, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xantenos, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, dioxano, y en el que  $W_4$  es un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo, halógeno, por ejemplo bromo

10 5: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, butil litio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano, y en el que  $W_1$  representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo, bromo y similares, y  $R^{3d}$  representa alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido. Esta reacción también se puede realizar con una forma protegida del reactivo, a saber  $W_1-R^{3d}-P$ , en la que P es un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo, un grupo terc-butildimetilsililo seguido de una reacción de desprotección adecuada, tal como en presencia de un reactivo de desililación adecuado tal como por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo, tetrahidrofurano, o tal como en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo, HCl o ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, un alcohol, por ejemplo metanol, o diclorometano;

20 6: primero en presencia de zinc, cloruro de litio, una cantidad catalítica de dibromoetano en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano, y posteriormente en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo, tris(dibencilidenaetona)dipaladio ( $Pd_2(dba)_3$ ), y un ligando adecuado, tal como por ejemplo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenilo, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo, dioxano;

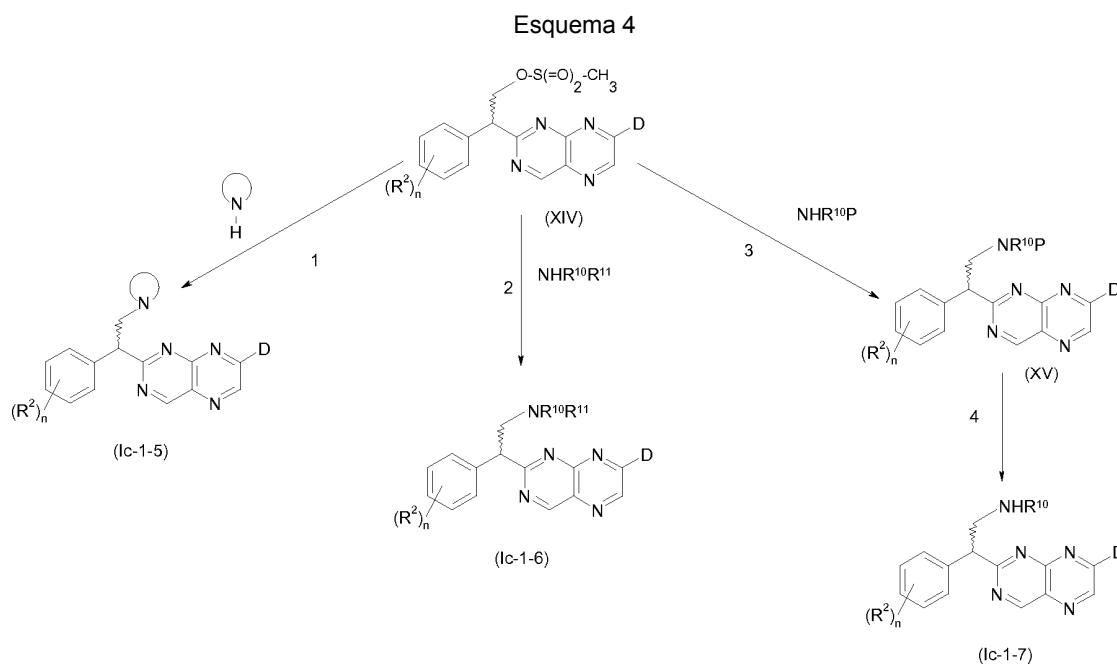
7: en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo,  $LiAlH_4$  o  $NaBH_4$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano;

8: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, trietilamina o diisopropiltilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano;

25 9: en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano;

10: en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, butil litio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano, y en el que  $W_5$  representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo y similares.

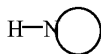
30 Los compuestos de fórmula (I) en la que W es  $-C(R^{3a}R^{3b})-$ , estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ic-1), también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 4,



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



- 1,2,3: opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, trietilamina, carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidruro de sodio, y opcionalmente un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, un alcohol adecuado, por ejemplo 1-butanol y similares, y en la que P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo,  $-C(=O)-OC(CH_3)_3$ . La etapa 1 también se puede realizar con una sal adecuada de

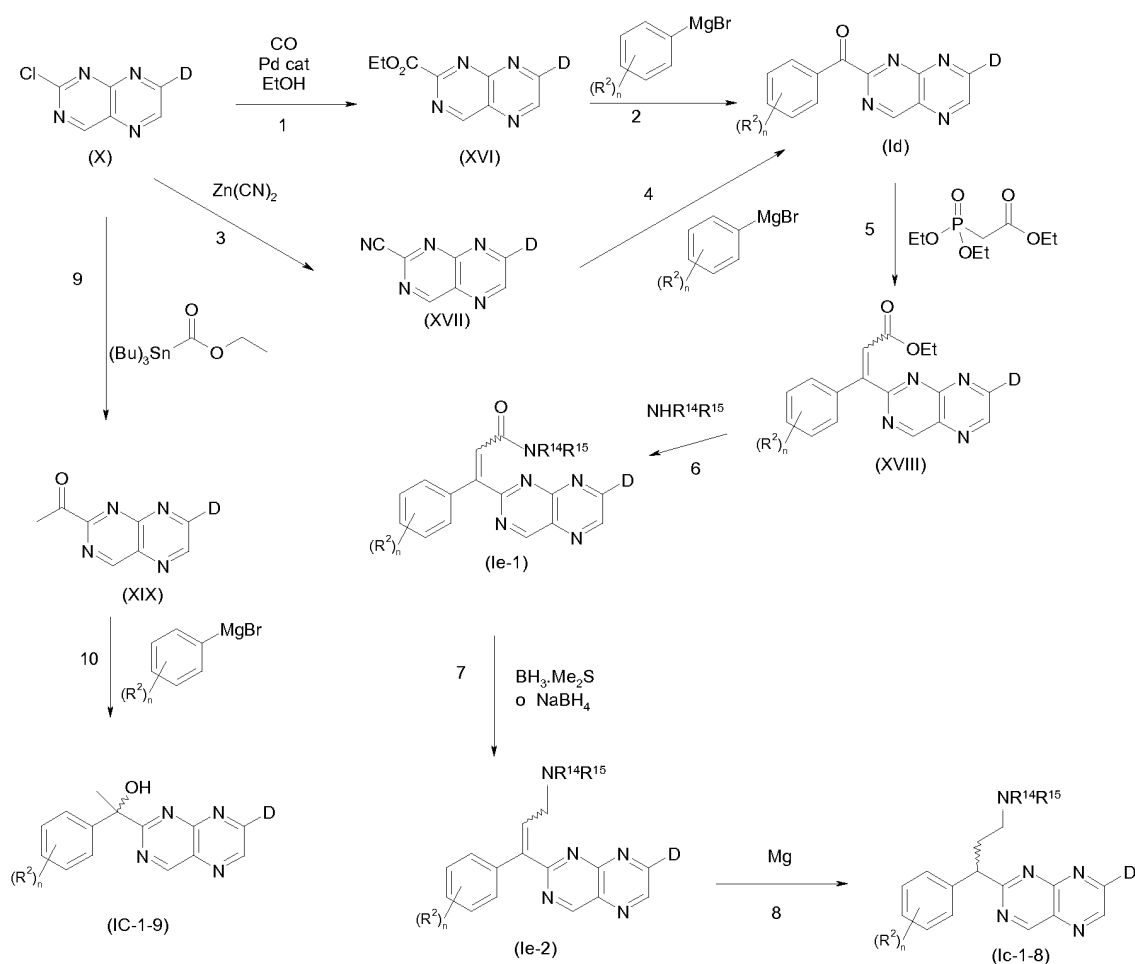


que es un anillo que contiene nitrógeno adecuado (no sustituido o sustituido) dentro de la definición de  $R^9$

4: 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.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) en los que W es  $-C(R^{3a} R^{3b})-$ , estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ic-1), (Id) o (Ie), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 5.

Esquema 5



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

- 15 1: en presencia de un disolvente adecuado, tal como un alcohol adecuado, por ejemplo, metanol, y en el que el catalizador de paladio es, por ejemplo,  $Pd(OAc)_2$  o  $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ , y un ligando adecuado, tal como por ejemplo, 1,3-bis(difenilfosfina)propano, y opcionalmente en presencia de una base, tal como por ejemplo acetato de potasio o trietilamina;
- 2: en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;
- 20 3: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo  $Pd(PPh_3)_4$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida;
- 4: en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno y tetrahidrofurano;

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

6: en presencia de un ácido de lewis adecuado, tal como, por ejemplo, trimetilaluminio, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno;

5 7: en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano o tetrahidrofurano;

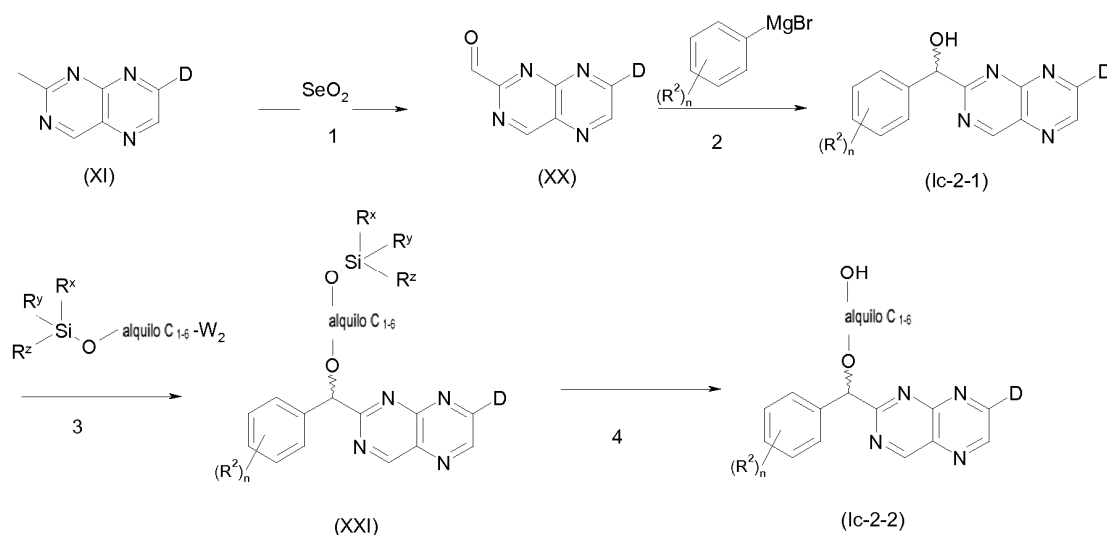
8: en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, y un alcohol, por ejemplo, metanol y similares;

9: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno;

10 10: en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I) en la que W es -C(R<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>)-, estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ic-2) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 6 de reacción.

Esquema 6



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

1: en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano;

2: en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

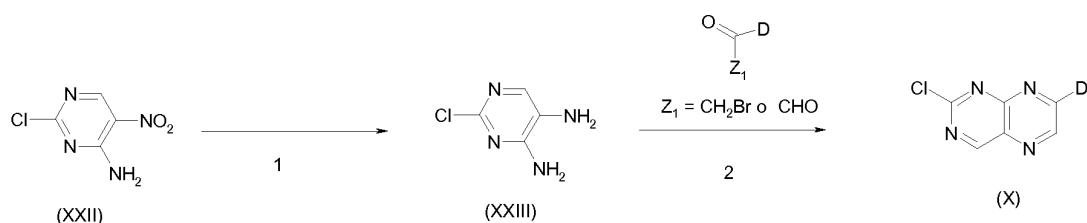
3: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, y en el que R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> representan alquilo C<sub>1-4</sub>, y en el que R<sup>z</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> o fenilo, por ejemplo, R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> representan CH<sub>3</sub> y R<sup>z</sup> representa C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o fenilo, y en el que W<sub>2</sub> representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo, halo, por ejemplo bromo

20 4: en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

Los compuestos intermedios de fórmula (X) utilizados en los Esquemas 3 y 5 anteriores se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 7 de reacción.

25

Esquema 7



En el Esquema 7, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

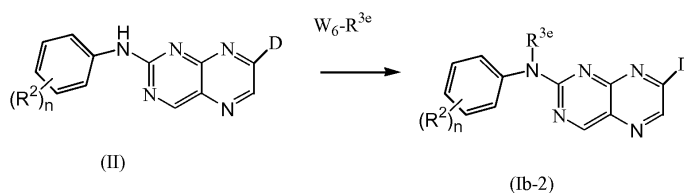
1: en presencia de H<sub>2</sub>, un catalizador adecuado, tal como por ejemplo, níquel Raney, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, alcohol, tal como por ejemplo, metanol, o en presencia de cloruro de estaño deshidratado en un disolvente adecuado, como como por ejemplo acetato de etilo;

- 5 2: en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, dioxano y agua o una mezcla de tolueno, agua y metanol, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o NaHCO<sub>3</sub>.

Los compuestos de fórmula (Ib) en la que R<sup>3e</sup> representa alquínilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, dichos compuestos representados por la fórmula (Ib-2), pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción 8.

10

Esquema 8



En el Esquema 8, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

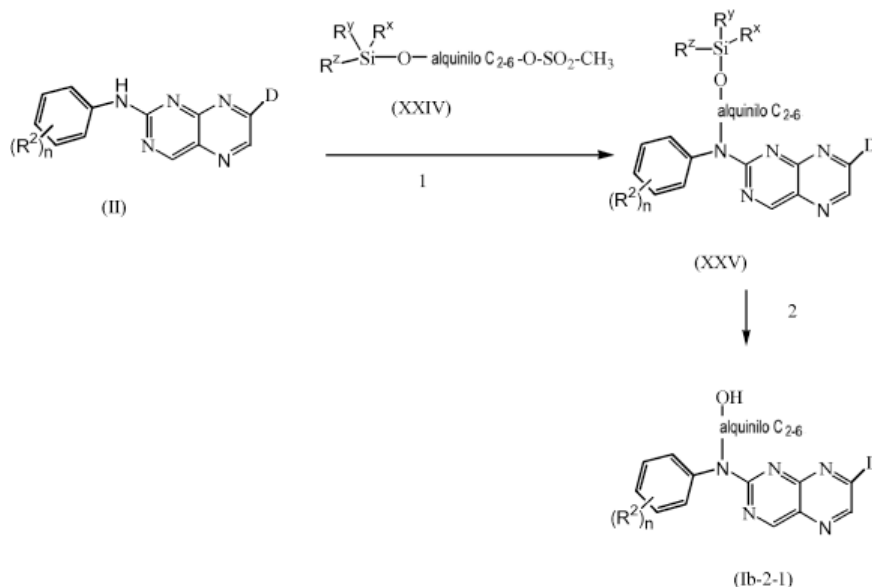
en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida y en el que R<sup>3e</sup> representa alquínilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido y W<sub>6</sub> representa un grupo saliente adecuado tal como por ejemplo halo, por ejemplo, cloro, o -OS(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>. El compuesto intermedio W<sub>6</sub>-R<sup>3e</sup> en el que W<sub>6</sub> representa -OS(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, puede prepararse haciendo reaccionar el correspondiente derivado de alcohol con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, trietilamina o 4-dimetilaminopiridina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

15

Los compuestos de fórmula (Ib-2), en los que R<sup>3e</sup> representa alquínilo C<sub>2-6</sub> sustituido con hidroxilo, estando dichos compuestos representados por la fórmula (Ib-2-1), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 9.

20

Esquema 9



En el Esquema 9, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 25 1: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida; y en el que R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> son como se definen en el presente documento anteriormente;

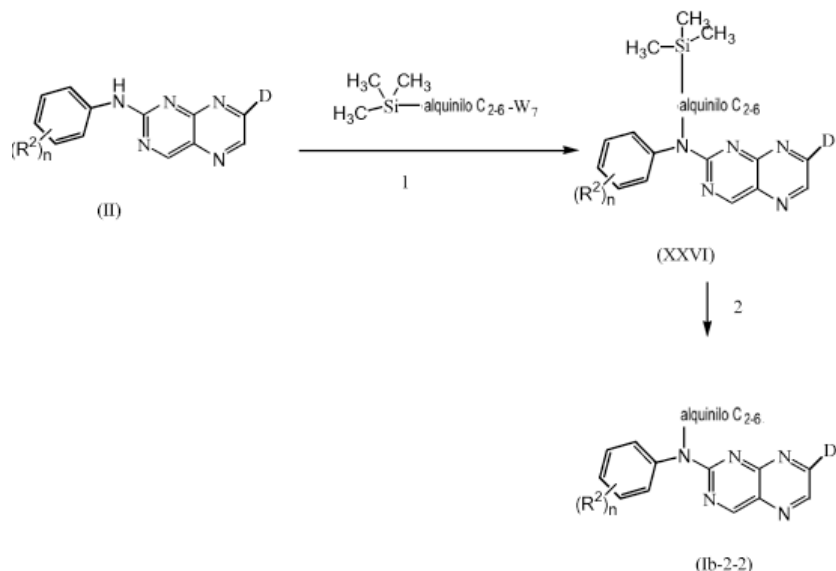
2: en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Esta reacción también puede realizarse con fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

Alternativamente, en lugar de un compuesto intermedio de fórmula (XXIV), 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 (Ib-2), en los que R<sup>3e</sup> representa alquinilo C<sub>2-6</sub>, estando dichos compuestos representados por la fórmula (Ib-2-2), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 10.

5

Esquema 10



En el Esquema 10, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

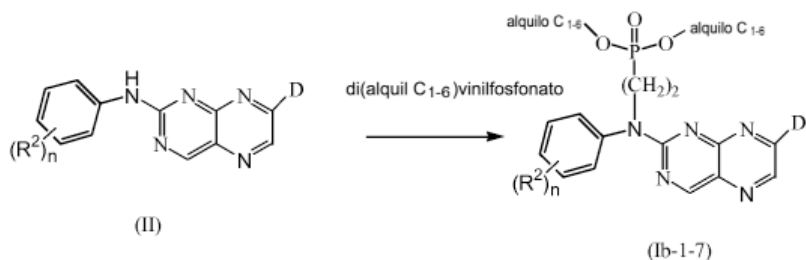
1: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida, y en el que W<sub>7</sub> es un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo, halógeno;

10 2: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol y similares.

Los compuestos de fórmula (Ib), en el que R<sup>3</sup> representa etilo sustituido con -P(=O)(O-alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, estando dichos compuestos representados por la fórmula (Ib-1-7), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 11.

15

Esquema 11

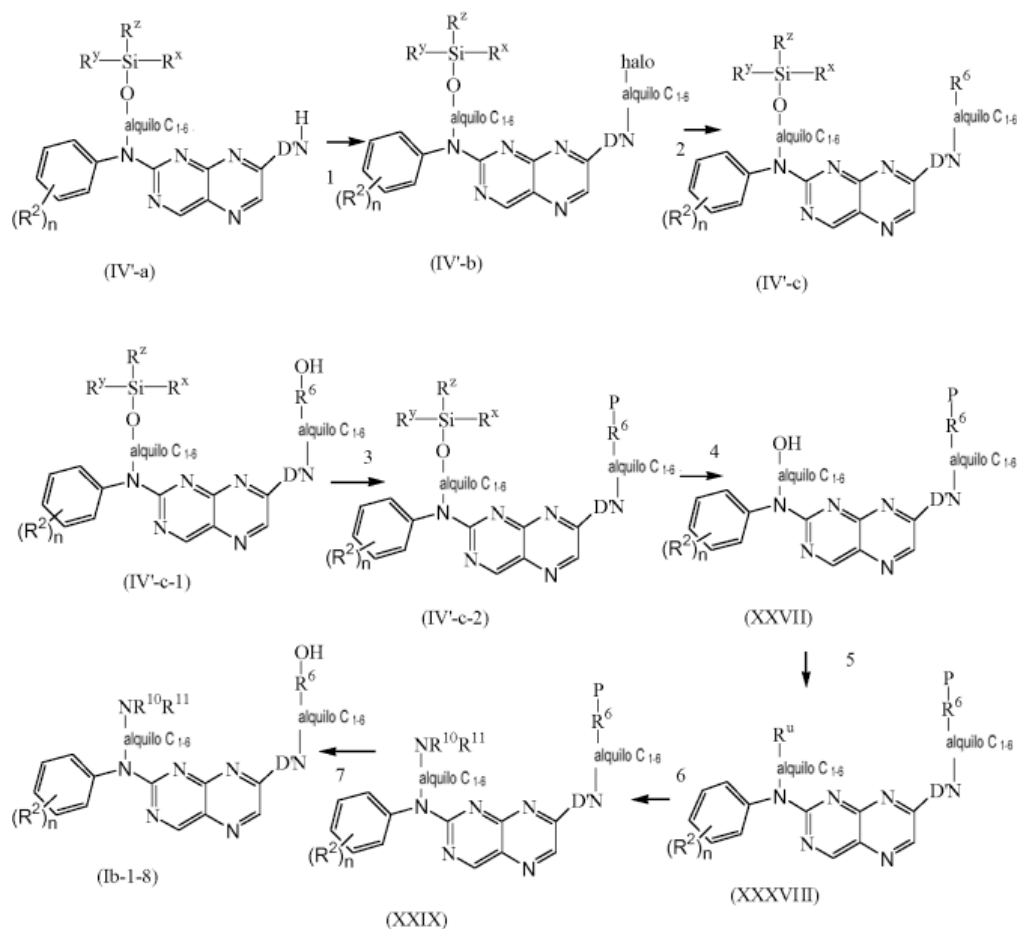


En el Esquema 11, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tri-N-butilfosfina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.

20 Los compuestos intermedios de fórmula (IV') en la que D es una fracción de anillo que contiene un átomo de nitrógeno, como se representa en el Esquema 12, pueden hacerse reaccionar adicionalmente de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 12.

Esquema 12



En el Esquema 12, la fracción D'N representa una fracción -D en la que la fracción del anillo D contiene un átomo de nitrógeno), se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 5 1: por reacción con  $W_8$ -alquilo  $C_{1-6}$ -halo en el que  $W_8$  representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo, cloro, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida;
- 2: por reacción con  $R^6$  en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo,  $K_2CO_3$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, acetonitrilo;
- 10 3: cuando en un compuesto intermedio de fórmula (IV'-c) el  $R^6$  porta un grupo hidroxilo tal como en un compuesto intermedio de fórmula (IV'-c-1), dicho grupo hidroxilo puede protegerse con un grupo protector P adecuado, tal como por ejemplo -OC(=O)-alquilo  $C_{1-6}$ , por reacción con alquilo  $C_{1-6}$ -C(=O)- $W_9$  en el que  $W_9$  representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, diclorometano,
- 15 4: por reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano;
- 5: por reacción con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, y en el que  $R^u$  representa  $-SO_2CH_3$ ;
- 6: por reacción con un compuesto intermedio de fórmula  $NHR^{10}R^{11}$  en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo;
- 20 7: 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. Se considera que está dentro del conocimiento del experto en la técnica, reconocer para qué otros fracciones de anillo D se aplican también las reacciones descritas.

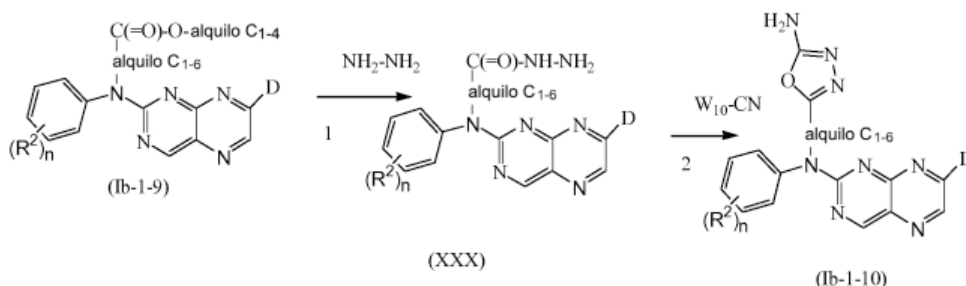
Los compuestos intermedios de fórmula (IV') y (XXXVIII) también pueden hacerse reaccionar para preparar compuestos de la presente invención de acuerdo con los esquemas de reacción que se presentan en el Esquema 1.

Se considera que el experto en la materia puede reconocer en qué condición y para qué definiciones de R<sup>1</sup> en la fracción del anillo D puede ser apropiado un grupo protector para que se lleven a cabo las reacciones. Por ejemplo, un grupo hidroxilo dentro de la definición de R<sup>1</sup> puede estar protegido con una fracción terc-butildimetilsililo; un grupo NH dentro de la definición de R<sup>1</sup> puede protegerse con un grupo -C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

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

Los compuestos de fórmula (Ib) en los que R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 5-amino-1,3,4-oxadiazolilo se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 13.

Esquema 13



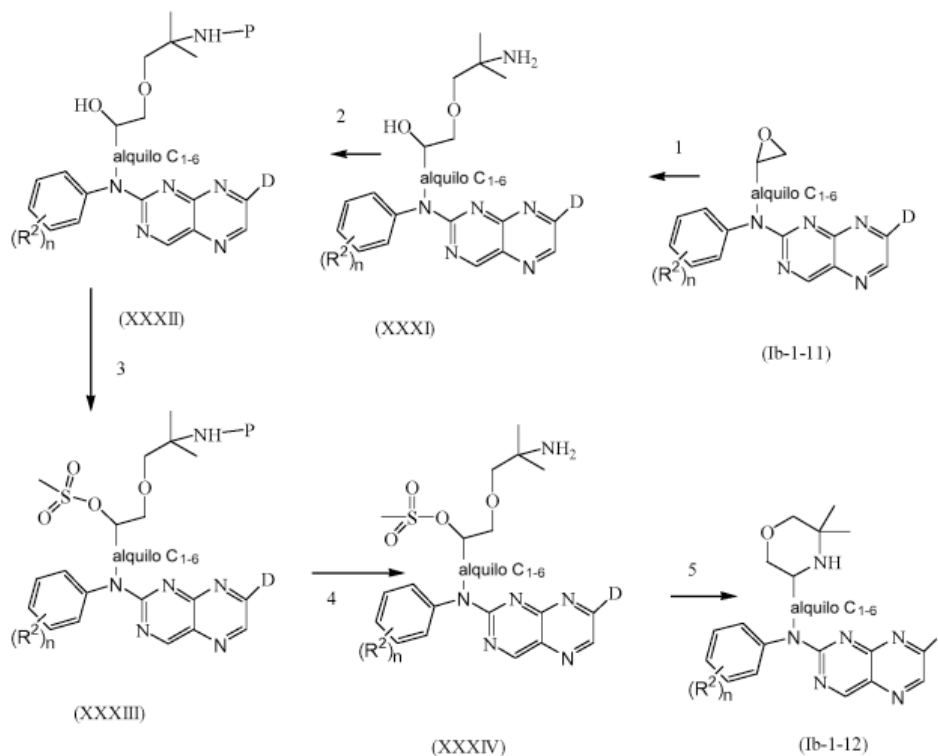
10 En el Esquema 13, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol;

2: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo  $NaHCO_3$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, agua o dioxano, y en el que  $W_{10}$  representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo, bromo.

15 Los compuestos de fórmula (Ib) en los que R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 3,3-dimetilmorfolina pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 14.

Esquema 14



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

1: reacción con 2-amino-2-metil-1-propanol en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, NaH y en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida;

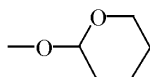
2: reacción con, por ejemplo, dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, dioxano, y una base adecuada, tal como por ejemplo,  $\text{NaHCO}_3$ , y en la que P es un grupo protector adecuado P, tal como por ejemplo  $-\text{C}(=\text{O})-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ;

3: reacción con cloruro de metanosulfonilo en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, y una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina;

4: reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano;

5: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-diisopropiletilamina y trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol.

Se considera que está dentro del conocimiento del experto en la técnica, reconocer en qué estado y en qué parte de la molécula puede ser apropiado un grupo protector. Por ejemplo, un grupo protector en el sustituyente  $\text{R}^1$  o en la fracción D, o un grupo protector en el sustituyente  $\text{R}^3$  o en el sustituyente  $\text{R}^2$  o combinaciones de los mismos. También se considera que la persona experta también es capaz de reconocer el grupo protector más factible, tal como por ejemplo,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$  o



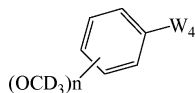
u  $\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$  o  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ . También se considera que el experto en la materia puede reconocer las condiciones de reacción de desprotección más factibles, tales como, por ejemplo, ácidos adecuados, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o sales adecuadas, tales como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio.

También se considera que la persona experta en la materia es capaz de reconocer que cuando  $\text{R}^1$  representa  $\text{C}(=\text{O})$ -morfolinilo, dicho  $\text{R}^1$  se puede preparar a partir de  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{SO}_2-4$ -metilfenilo, en presencia de hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida. O que cuando  $\text{R}^1$  representa  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ -morfolinilo, dicho  $\text{R}^1$  se puede preparar a partir de  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$  en presencia de morfolina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, 1-metil-2-pirrolidinona. O cuando  $\text{R}^1$  representa hidroxil-alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , por ejemplo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ , dicho  $\text{R}^1$  se puede preparar a partir del correspondiente compuesto intermedio de alcóxido, por ejemplo,  $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ , en presencia de Dibal-H 1M en hexano, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano.

La presente invención también comprende compuestos deuterados. Estos compuestos deuterados se pueden preparar utilizando los compuestos intermedios deuterados apropiados durante el proceso de síntesis. Por ejemplo, el siguiente compuesto intermedio



se puede convertir en el compuesto intermedio siguiente



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

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

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

Los compuestos de fórmula (I) en los que  $\text{R}^1$  o  $\text{R}^3$  representan monohaloalquilo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que  $\text{R}^1$  o  $\text{R}^3$  representan alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con una fracción de anillo como se define en el presente documento anteriormente y se une a la fracción alquilo  $\text{C}_{1-6}$  mediante el átomo de nitrógeno, por reacción con una fracción de anillo adecuada, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal 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.

5 Los compuestos de fórmula (I) en los que  $R^1$  o  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$ -OH, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^1$  o  $R^3$  representan alquilo  $C_{1-6}$ -F por reacción con el 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 trifluoruro de dietilaminosulfuro en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, diclorometano.

10 Los compuestos de fórmula (I) en los 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 pueden 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  $-CH_2-OH$ , por reacción con un agente reductor adecuado tal como por ejemplo,  $LiAlH_4$ , en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano.

15 Los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 1,3-dioxo-2H-isoindol-2-ilo, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con amino, por reacción con monohidrato de hidracina en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, un alcohol, por ejemplo etanol.

20 Los compuestos de fórmula (I) en los que  $R^1$  o  $R^3$  representan alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con amino, pueden convertirse 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, tal como por ejemplo, trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, diclorometano.

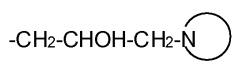
25 Los compuestos de fórmula (I) en el que  $R^1$  o  $R^3$  representan alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con halo, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^1$  o  $R^3$  representan alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $NR^4R^5$  o  $NR^{10}R^{11}$ , por reacción con  $NHR^4R^5$  o  $NHR^{10}R^{11}$ , ya sea utilizando tal amino en gran exceso o en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo,  $K_2CO_3$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, acetonitrilo, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-pirrolidinona.

30 Los compuestos de fórmula (I) en los que  $R^1$  representa hidrógeno, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^1$  representa polihalo-alquilo  $C_{1-6}$  o polihidroxi-alquilo  $C_{1-6}$  o alquilo  $C_{1-6}$  o  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$  o  $-S(=O)_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , por reacción con polihaloalquilo  $C_{1-6}-W$  o polihidroxi-alquilo  $C_{1-6}-W$  o alquilo  $C_{1-6}-W$  o  $WS(=O)_2-NR^{14}R^{15}$  o  $WS(=O)_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , en los que 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, hidruro de sodio o  $K_2CO_3$  o trietilamina o 4-dimetilamino-piridina o diisopropilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo o diclorometano.

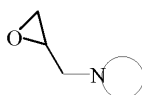
35 Los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^1$  representa hidrógeno también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^1$  representa alquilo  $C_{1-6}$ -OH, por reacción con  $W$ -alquilo  $C_{1-6}-O-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$  en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida. El experto en la materia se dará cuenta de que a esta etapa le sigue una reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo, ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano, o mediante reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano.

40 Los compuestos de fórmula (I) en los que  $R^1$  representa hidrógeno, también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^1$  representa etilo sustituido con  $-S(=O)_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , por reacción con alquilo  $C_{1-6}$ -vinilsulfona, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, un alcohol, por ejemplo metanol o por reacción con alquil  $C_{1-6}$ -2-bromoetilsulfona en presencia de un agente de desprotonación adecuado, tal como por ejemplo, NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, dimetilformamida.

45 Los compuestos de fórmula (I) en los que  $R^1$  representa hidrógeno también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^1$  representa



por reacción con





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



5 representa un anillo que contiene nitrógeno adecuado dentro de la definición de R<sup>6</sup>. Los 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 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> 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>, se puede convertir 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, tal como por ejemplo, HCl y un disolvente adecuado, tal 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, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que 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 para ejemplo, tetrahidrofurano.

15 Los 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> no está sustituido, pueden convertirse 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 anteriormente, 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 Los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> o R<sup>3</sup> representan hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, pueden convertirse en el correspondiente compuesto carbonilo, por reacción con dess-Martin-periodinano, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, diclorometano.

25 Los compuestos de fórmula (I) en los 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> está sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>-halo, pueden convertirse 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.

30 Compuestos de fórmula (I) en los 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 pueden 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, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano o un alcohol, por ejemplo, metanol.

35 Los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> contiene un sustituyente R<sup>6</sup> sustituido con OH o en los 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 alquilo C<sub>1-6</sub>, por reacción con W-alquilo C<sub>1-6</sub>, 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 los que R<sup>1</sup> contiene un sustituyente R<sup>6</sup> sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub> o en los que R<sup>3</sup> contiene un sustituyente R<sup>9</sup> sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, pueden convertirse 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 los que R<sup>1</sup> contiene un sustituyente R<sup>6</sup> sustituido con halo o en los 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 disolvente adecuado, tal como por ejemplo, 1-metil-pirrolidinona. Los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, pueden convertirse 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, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano.

45 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> representan 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>) 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, tal como por ejemplo, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, tal como por ejemplo, trietilamina y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, diclorometano o N,N-dimetilformamida.

50 Los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 4,5-dihidro-imidazol-2-ilo, por reacción bajo atmósfera de N<sub>2</sub> con etilendiamina y trimetilaluminio en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tolueno y heptano. Los compuestos de fórmula (I) en los 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, tal como por ejemplo, diclorometano.

Los compuestos de fórmula (I) en los 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, tal como por ejemplo, ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, dioxano o agua. Estos compuestos de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con



5 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, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida o un alcohol, por ejemplo, 1-butanol o etanol.

10 Los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, pueden convertirse 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, tal como por ejemplo, dietiléter o tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-5</sub> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -OH, por

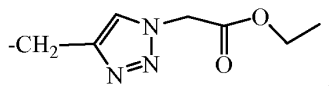
15 reacción con un agente reductor adecuado tal como por ejemplo, LiAlH<sub>4</sub>, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-5</sub> sustituido con -OH, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-5</sub> sustituido con -OC(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> mediante reacción con Cl-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano.

20 Los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>3</sup> representa -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa -CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH, por reacción con permanganato de potasio, y disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetona o agua. Los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, 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(alquilo C<sub>1-4</sub>)=N-OH, por 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.

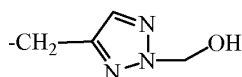
25 Los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NH<sub>2</sub>, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-C(=O)-R<sup>6</sup> o con -NH-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> o con -NH-C(=O)-polihidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub> o con -NH-C(=O)-polihalo-alquilo C<sub>1-6</sub> o con -NH-C(=O)-polihidroxipolihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, por reacción con el correspondiente análogo de COOH, por ejemplo R<sup>6</sup>-COOH o CF<sub>3</sub>-C(CH<sub>3</sub>)(OH)-COOH y similares, en presencia de reactivos de acoplamiento peptídicos adecuados, tales como 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina. Dichos compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NH<sub>2</sub>, también pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NH-C(=O)-CF<sub>3</sub>, por 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 fórmula (I) en los que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NH<sub>2</sub>, también pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, por reacción con polihaloalquil C<sub>1-6</sub>-W, con W como se definió anteriormente, por ejemplo, yodo-2-fluoroetano, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida o dioxano.

30 Los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con ciano, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con tetrazolilo por reacción con azida sódica, y NH<sub>4</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

35 Los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>3</sup> representa -CH<sub>2</sub>-C≡CH, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa



40 por 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 fórmula (I) en los que R<sup>3</sup> representa -CH<sub>2</sub>-C≡CH, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> representa



por reacción con azida sódica y formaldehído, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo,  $\text{CuSO}_4$  y L ascorbato de sodio, un ácido adecuado, tal como por ejemplo, ácido acético, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, dioxano.

5 Los compuestos de fórmula (I) en los que  $\text{R}^3$  representan alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que  $\text{R}^3$  representa alquinilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con  $\text{R}^9$ , por reacción con  $\text{W-R}^9$  en el que W es como se define anteriormente, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)paladio, un cocatalizador adecuado tal como  $\text{CuI}$ , una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dimetilsulfóxido.

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

15 Los compuestos de fórmula (I) en los que  $\text{R}^3$  comprende alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , pueden hidrogenarse en un compuesto de fórmula (I) en el que  $\text{R}^3$  comprenden alquilo  $\text{C}_{2-6}$  en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón vegetal, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, acetato de etilo.

Los compuestos de fórmula (I) en los que  $\text{R}^3$  comprende alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , pueden hidrogenarse en un compuesto de fórmula (I) en el que  $\text{R}^3$  comprende alqueno  $\text{C}_{2-6}$  en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo, catalizador de Lindlar, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, acetato de etilo.

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

Los compuestos de fórmula (I) en los que el sustituyente  $\text{R}^9$  está sustituido con  $=\text{O}$ , se pueden convertir en el correspondiente sustituyente  $\text{R}^9$  reducido por reacción con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo,  $\text{LiAlH}_4$  en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano.

25 Los compuestos de fórmula (I) en los que  $\text{R}^3$  comprende  $-\text{NHR}^{10}$  se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que  $\text{R}^3$  comprende alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido con  $-\text{NR}^{10}(\text{C}=\text{O})$ , por reacción con el correspondiente alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido con  $\text{W}(\text{C}=\text{O})-$  en el que 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.

30 Los compuestos de fórmula (I) en los que  $\text{R}^3$  representa alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con  $\text{NR}^{10}$  (bencilo) se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que  $\text{R}^3$  representa alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con  $\text{NHR}^{10}$ , por reacción con cloroformiato de 1-cloroetil en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, diclorometano

35 Los compuestos de fórmula (I) en los que  $\text{R}^1$  representa piperidina no sustituida, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que  $\text{R}^1$  representa 1-metil-piperidina, por reacción con yodometano en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo de carbonato de potasio y un solvente adecuado, tal como por ejemplo, acetonitrilo.

40 Los compuestos de fórmula (I) en los que  $\text{R}^1$  representa hidrógeno se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que  $\text{R}^1$  representa alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido, por reacción con alquilo  $\text{C}_{1-6}-\text{W}$  opcionalmente sustituido en el que 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.

Los compuestos de fórmula (I) en los que  $\text{R}^2$  representa halo, por ejemplo, el bromo se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que  $\text{R}^2$  representa ciano, por reacción con cianuro de zinc, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  y un ligando adecuado, tal como por ejemplo, 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

45 Dicho sustituyente  $\text{R}^2$  que es ciano se puede convertir en  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$  por hidrogenación en presencia de  $\text{NH}_3$  y níquel.

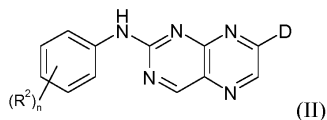
50 Los compuestos de fórmula (I) en los que  $\text{R}^2$  representa  $-\text{OCH}_3$  se pueden convertir en compuestos de fórmula (I) en los que  $\text{R}^2$  representa  $-\text{OH}$  por reacción con tribromuro de boro en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo, diclorometano. Los compuestos de fórmula (I) en los que  $\text{R}^2$  representa  $-\text{OH}$  se pueden convertir en compuestos de fórmula (I) en los que  $\text{R}^2$  representa  $-\text{OCH}_3$  por 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 fórmula (I) en los que  $\text{R}^2$  representa hidrógeno, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en el que  $\text{R}^2$  representa  $-\text{CHOH}-\text{CF}_3$  por reacción con hemicetal de metil trifluoroacetaldehído.

Se entiende que dentro del conocimiento del experto en la materia está reconocer las reacciones de conversión anteriores también aplicables al sustituyente R<sup>3a</sup>.

La memoria descriptiva proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento, cuyo proceso comprende:

- 5 (i) la reacción de un compuesto intermedio de fórmula



con

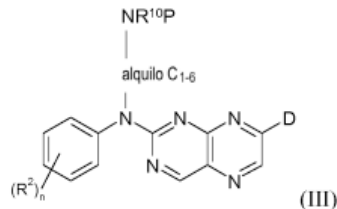
- 10 (a) W<sub>1</sub>-R<sup>3d</sup> en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, hidruro de sodio o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano o acetonitrilo y en el que W<sub>1</sub> representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo, cloro y similares, o -O-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, y R<sup>3d</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>; o

(b) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, hidruro de sodio, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o hidróxido de potasio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o acetonitrilo y en el que R' representa alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido y R'' representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido; o

- 15 (c) W<sub>1</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-NHR<sup>10</sup> en presencia de un reactivo de transferencia de fase adecuado tal como por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio, una base adecuada tal como por ejemplo, hidróxido de potasio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano y agua;

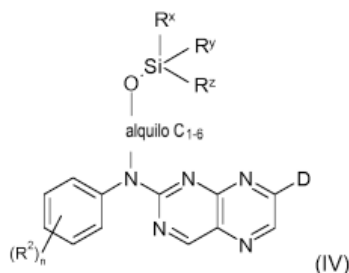
(d) W<sub>1</sub>-alquil C<sub>1-6</sub>-Nciclo en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida;

- 20 (ii) la desprotección de un compuesto intermedio de fórmula



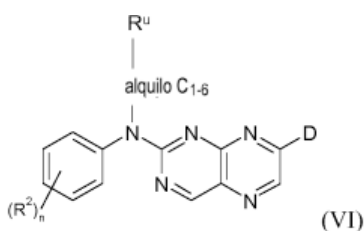
en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo, HCl o ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, diclorometano o un alcohol, por ejemplo, metanol;

- (iii) la reacción de un compuesto intermedio de fórmula



- 25 en el que R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> representan alquilo C<sub>1-4</sub>, y R<sup>z</sup> representan alquilo C<sub>1-4</sub> o fenilo, por ejemplo, R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> representan CH<sub>3</sub> y R<sup>z</sup> representa C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o fenilo, con fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano. Este tipo de reacción también se puede realizar en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo, ácido acético o HCl, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano o metanol.

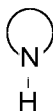
- 30 (iv) la reacción de un compuesto intermedio de fórmula



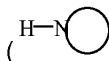
en el que R<sup>u</sup> es mesilato con

- 5 (a) NHR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, trietilamina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o hidruro de sodio, y opcionalmente un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida o 1- metil-pirrolidinona. Este tipo de reacción también se puede realizar con una sal adecuada de NHR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, por ejemplo, sal HCl de NHR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, o puede realizarse en presencia de yoduro de potasio. De esta manera, se pueden obtener compuestos en los que R<sup>3</sup> representa yodoalquilo C<sub>1-6</sub>; o

(b)



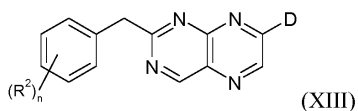
- 10 en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, acetonitrilo o 1-metil-2-pirrolidinona, opcionalmente en presencia de yoduro de potasio o una base adecuada, tal como por ejemplo, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o trietilamina. Esta reacción también se puede realizar con una sal adecuada del anillo que contiene nitrógeno adecuado dentro de la definición de R<sup>9</sup>



- 15 representa un anillo que contiene nitrógeno adecuado (no sustituido o sustituido) dentro de la definición de R<sup>9</sup>; o

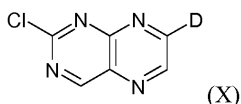
(c) NHR<sup>10</sup>P en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, dimetilacetamida y en el que P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo, -C(=O)-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, seguido de una adecuada reacción de desprotección;

(v) la reacción un compuesto intermedio de fórmula

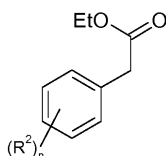


- 20 con W<sub>1</sub>-R<sup>3d</sup> en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, butil litio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano, y en el que W<sub>1</sub> representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo, halo, por ejemplo bromo y similares, y R<sup>3d</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. Esta reacción también se puede realizar con una forma protegida del reactivo, a saber W<sub>1</sub>-R<sup>3d</sup>-P, en el que P es un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo un grupo terc-butildimetilsililo seguido de una reacción de desprotección adecuada, tal como en presencia de un reactivo de desililación adecuado tal como fluoruro de tetrabutilamonio, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo tetrahidrofurano o en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol, o diclorometano;
- 25

(vi) la reacción de un compuesto intermedio de fórmula

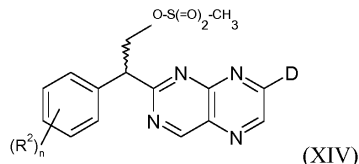


- 30 con



en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, butil litio o diisopropilamida de litio, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida;

(vii) la reacción de un compuesto intermedio de fórmula



5 con

(a)  $R^9-M$  en el que M es MgBr o Li en un disolvente adecuado tal como por ejemplo, tetrahidrofurano; o

(b)  $NHR^{10}R^{11}$  opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidruro de sodio, y opcionalmente un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida; o

10 (c)



opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, trietilamina, carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidruro de sodio, y opcionalmente un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida. Esta reacción también se puede realizar con una sal adecuada de

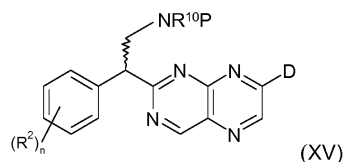
15



que es un anillo que contiene nitrógeno adecuado (no sustituido o sustituido) dentro de la definición de  $R^9$ ; o

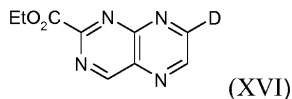
(d)  $NHR^{10}P$ : en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, dimetilacetamida y en el que P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo,  $-C(=O)-OC(CH_3)_3$ , seguido de una adecuada reacción de desprotección;

20 (viii) la desprotección de un compuesto intermedio de fórmula



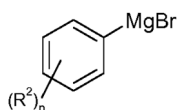
en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, diclorometano o un alcohol, por ejemplo, metanol;

(ix) la reacción de un compuesto intermedio de fórmula



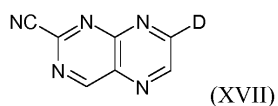
25

con

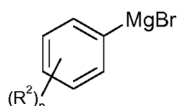


en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

(x) la reacción de un compuesto intermedio de fórmula

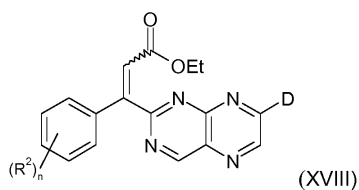


con



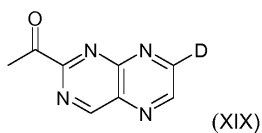
en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano;

5 (xi) la reacción de un compuesto intermedio de fórmula



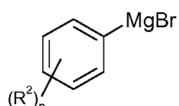
con  $\text{NHR}^{14}\text{R}^{15}$  en presencia de un ácido de lewis adecuado, tal como por ejemplo, trimetilaluminio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tolueno;

(xii) la reacción de un compuesto intermedio de fórmula



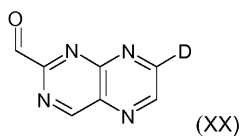
10

con



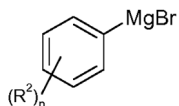
en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

(xiii) la reacción de un compuesto intermedio de fórmula



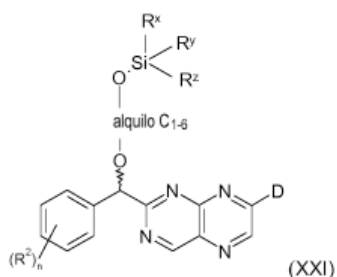
15

con



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

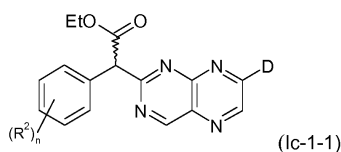
(xiv) la esprotección de un compuesto intermedio de fórmula



en presencia de un reactivo de desililación adecuado tal como fluoruro de tetrabutilamonio y en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano;

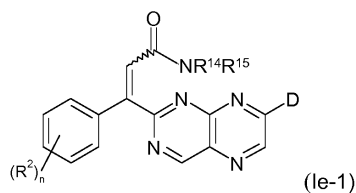
(xv) la conversión de un compuesto de fórmula

5



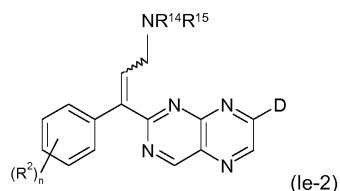
en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo  $\text{LiAlH}_4$  o  $\text{NaBH}_4$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano;

(xvi) la conversión de un compuesto de fórmula



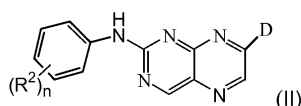
10 con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo,  $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$  o  $\text{NaBH}_4$  en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano;

(xvii) la conversión de un compuesto de fórmula



15 con Mg en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, y un alcohol, por ejemplo, metanol y similares;

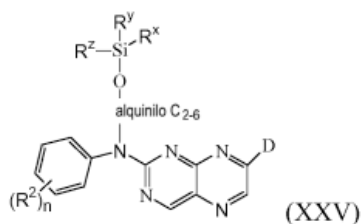
(xviii) la reacción de un compuesto intermedio de fórmula



20 con  $\text{W}_6\text{-R}^{3e}$  en el que  $\text{R}^{3e}$  representa alquililo  $\text{C}_{2-6}$  opcionalmente sustituido y  $\text{W}_6$  representa un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro o  $-\text{O-S(=O)}_2\text{-CH}_3$ , en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo,  $\text{NaH}$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida;

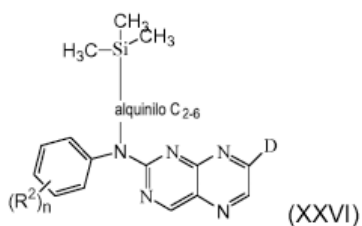
(xix) la reacción de un compuesto intermedio de fórmula





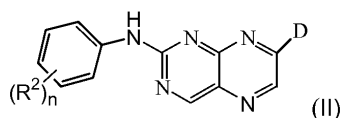
con un ácido adecuado, tal como por ejemplo, ácido trifluoroacético, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano. Esta reacción también se puede realizar con fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo, tetrahidrofurano;

- 5 (xx) la reacción de un compuesto intermedio de fórmula



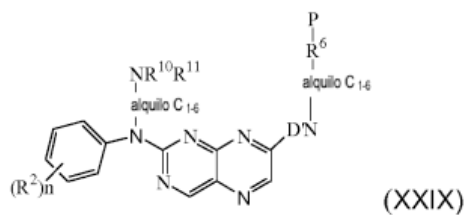
en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol y similares;

- (xxi) la reacción de un compuesto intermedio de fórmula



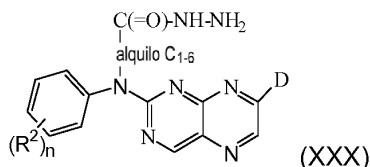
- 10 con di(alquil C<sub>1-6</sub>)vinilfosfonato en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tri-N-butilfosfina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, acetonitrilo;

- (xxii) la desprotección de un compuesto intermedio de fórmula



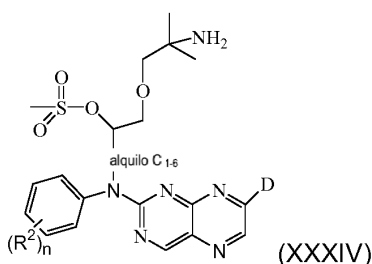
- 15 en el que el resto D'N representa una fracción -D en la que la fracción del anillo D contiene un átomo de nitrógeno, y P es un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo -OC(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, en presencia de una base, tal como por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, un alcohol, por ejemplo metanol y similares;

- (xxiii) la reacción de un compuesto intermedio de fórmula



- 20 con W<sub>10</sub>-CN en el que W<sub>10</sub> representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo, bromo, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, NaHCO<sub>3</sub>, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, agua o dioxano;

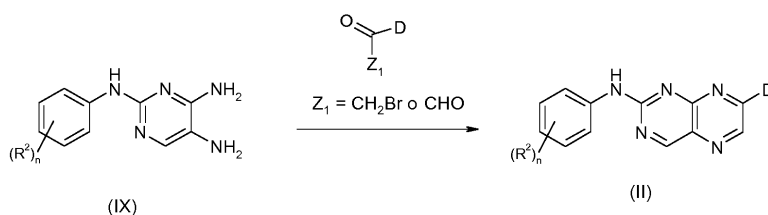
- (xxiv) la reacción de un compuesto intermedio de fórmula



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;

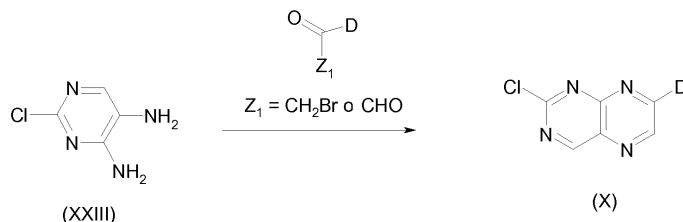
5 en el que las variables son como se definen en el presente documento; y opcionalmente a partir de entonces convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I).

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



10 un compuesto intermedio de fórmula (IX) se hace reaccionar con Z<sub>1</sub>-C(=O)-D en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o NaHCO<sub>3</sub>, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, dioxano y agua.

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



Un compuesto intermedio de fórmula (XXII) se hace reaccionar con Z<sub>1</sub>-C(=O)-D en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, acetonitrilo.

15 En una realización adicional, la memoria descriptiva proporciona un compuesto intermedio nuevo. En una realización, la memoria descriptiva proporciona cualquiera de los nuevos compuestos intermedios descritos anteriormente. En otra realización, la memoria descriptiva proporciona un nuevo compuesto intermedio de fórmula (II) o fórmula (X).

Sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos

20 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.

25 A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye formas iónicas, sales, solvatos, isómeros, tautómeros, N-óxidos e isótopos de los mismos, por ejemplo, como se describe a continuación; preferiblemente, las formas iónicas, o sales o tautómeros o isómeros o N-óxidos o solvatos de los mismos; y más preferiblemente, las formas iónicas, o sales o tautómeros o solvatos 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 este documento incluyen dentro de su alcance las sales o solvatos o tautómeros o N-óxidos de los compuestos.

5 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 Sales", J. Pharm. Sci., Vol. 66, páginas 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también pueden prepararse como formas de compuestos intermedios 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.

10 Las sales de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una fracción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales, tales como los métodos descritos en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, pasta dura 388 páginas, agosto de 2002, Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con la base o el 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 acetronitrilo. Los compuestos de la invención pueden existir como sales sencillas o dobles dependiendo del pKa del ácido a partir del cual se forma la sal.

15 Las sales de adición de ácido pueden formarse 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 en ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-aspartico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) alcanfórico, alcanfor-sulfónico, (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanesulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico),  $\alpha$ -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, 25 hidrobromico, clorhídrico, yodhídrico, isetiónico, láctico, (por ejemplo, (+)-L-láctico, ( $\pm$ )-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)- L-málico, malónico, ( $\pm$ )-DL-mandélico, metanosulfónico, naftalensulfónico (por ejemplo, naftaleno-2-sulfónico), naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxil-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, pirúvico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiociánico, toluensulfónico (por ejemplo, p-toluensulfónico), undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

30 Un grupo particular de sales consiste en sales formadas a partir de ácidos acético, clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, bencenosulfónico, toluensulfónico, metanosulfónico (mesilato), etanosulfónico, naftalensulfónico, valérico, acético, propanoico butanoico, malónico, glucurónico y lactobiónico. Otro grupo de sales de adición de ácido incluye sales formadas a partir de ácidos acético, 35 adípico, ascórbico, aspartico, cítrico, DL-láctico, fumárico, glucónico, glucurónico, hipúrico, clorhídrico, glutámico, DL-málico, metanosulfónico, sebácico, esteárico, succínico y tartárico.

40 Si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO<sup>-</sup>), 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 Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, cationes de metales alcalinotérreos tales como Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup>, y otros cationes tales como Al<sup>3+</sup>. Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ion amonio (es decir, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) y iones de amonio sustituido (por ejemplo, NH<sub>3</sub>R<sup>+</sup>, NH<sub>2</sub>R<sup>2+</sup>, NHR<sup>3+</sup>, NR<sup>4+</sup>).

45 Los ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina, y trometamina, así como aminoácidos tales como, lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es N(CH<sub>3</sub>)<sup>4+</sup>.

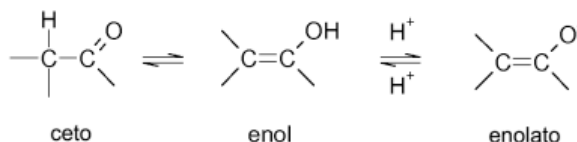
50 Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen una función amina, estos pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo, por reacción con un agente alquilante de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos. Tales compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la fórmula (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 amina, 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. 55 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, cuarta edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos se pueden obtener mediante el procedimiento de LW Deady (Syn. Comm. (1977), 7, 509-514) en el que el compuesto de amina reacciona con ácido m-cloroperoxibenzoico (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 solvatos tanto en fase de solución como 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 purificación de una síntesis química. Un experto en la técnica puede determinar mediante 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 utilizadas 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 de polvo) y RMN de estado sólido (SS-RMN, también conocida como RMN de giro de ángulo mágico o MAS-RMN). Tales técnicas son una parte tan importante del kit de herramientas analíticas estándar del químico experto como la RMN, IR, HPLC y MS. Alternativamente, el experto en la materia puede formar un solvato de forma deliberada usando 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.

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


Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en una serie de formas isoméricas geométricas diferentes, y las formas tautoméricas y las referencias a compuestos de 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.



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 isómeras 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 lo contrario. Los isómeros ópticos pueden caracterizarse e identificarse por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y - o isómeros d y l) o pueden caracterizarse en términos de su estereoquímica absoluta 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 producir el enantiómero individual de la base libre.

Cuando los compuestos de la fórmula (I) existen como dos o más formas isómeras 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 el que 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, la configuración S, o el isómero E), esto significa que dicha forma isomérica está sustancialmente libre del otro u otros isómeros, es decir, dicha forma isomérica está presente en al menos el 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.

- 5 Antes o en lo sucesivo, algunos compuestos incluyen el siguiente enlace . Esto indica que el compuesto es un solo estereoisómero con configuración desconocida o una mezcla de estereoisómeros.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos con una o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su 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 contienen isótopos no 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.

15 También se describen ésteres tales como ésteres de ácido carboxílico y ésteres de aciloxi de los compuestos de fórmula (I) que portan un grupo de ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. Se describe la fórmula (I) que incluye dentro de su alcance los ésteres de los compuestos de fórmula (I) que porta un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. Se describe la fórmula (I) que no incluye dentro de su alcance los ésteres de los compuestos de fórmula (I) que porta un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. Ejemplos de ésteres son compuestos que contienen el grupo -C(=O)OR, en el que 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<sub>3</sub>, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, y -C(=O)OPh. Los ejemplos de grupos aciloxi (éster inverso) están representados por -OC(=O)R, en los que R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ . Los ejemplos particulares de grupos aciloxi incluyen, pero no se limitan a, -OC(=O)CH<sub>3</sub> (acetoxi), -OC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OC(=O)Ph, y -OC(=O)CH<sub>2</sub>Ph.

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 la fórmula (I). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se escinde para producir el fármaco activo. Dichos ésteres pueden formarse por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos ácido carboxílico (-C(=O)OH) en el compuesto original, con, cuando sea apropiado, protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto original, seguido de desprotección si es necesario.

Los ejemplos de tales ésteres metabólicamente lábiles incluyen los de la fórmula -C(=O)OR en la que R es: alquilo  $\text{C}_{1-6}$  (por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu); aminoalquilo  $\text{C}_{1-6}$  [por ejemplo, aminoetilo; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo]; y aciloxi-alquilo  $\text{C}_{1-7}$  [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 con enzima dirigida al antígeno (ADEPT)), terapia de profármaco con enzima dirigida a genes (GDEPT) y terapia de profármaco con enzima dirigida al ligando (LIDEPT) etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glicósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

#### Proteínas tirosina quinasas (PTK)

45 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

50 La familia de factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) de receptores de proteína tirosina quinasa (PTK) regula una amplia gama de funciones fisiológicas que incluyen mitogénesis, cicatrización 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 esteroideas 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)).

5 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 tirosina-quinasa transmembrana de alta afinidad (FGFR) numerados del 1 al 4 (FGFR1 a FGFR4).

10 La interrupción de la vía del 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 del FGFR1 en la vasculatura asociada a tumores ha sugerido un papel para estas moléculas en la angiogénesis tumoral.

15 Un estudio reciente ha demostrado un vínculo entre la expresión del FGFR1 y la tumorigenicidad en los carcinomas lobulares clásicos (CLC). Los 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 el 50% de los casos de CLC y se demostró que esto estaba relacionado con un aumento de la expresión del FGFR1. Los estudios preliminares con ARNpi 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 vía 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 rhabdomyosarcoma primarios y se asocia con hipometilación de una isla CpG en 5' y expresión anormal de los genes AKT1, NOG y BPF4. 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.

25 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 del FGFR en la formación ósea intramembranosa. Por ejemplo, en el síndrome de Apert (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 el número de mutaciones del FGFR2 recurrentes explica las formas graves del síndrome de Pfeiffer. Las mutaciones particulares del FGFR2 incluyen W<sub>290</sub>C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641R en FGFR2,

35 Varias anomalías graves en el desarrollo del esqueleto humano, incluidos los síndromes de Apert, Crouzon, Jackson-Weiss, cutis gyrata de Beare-Stevenson y síndromes de Pfeiffer, están asociados con la aparición de mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos. En la mayoría de los casos, si no en todos del síndrome de Pfeiffer (PS) también son causados por la nueva mutación 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 rigen 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.

45 Las aberraciones genéticas de la tirosina quinasa del receptor FGFR3, tales como translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales, dan como resultado receptores FGFR3 constitutivamente activos, expresados ectópicamente o desregulados. Dichas anomalías están vinculadas a un subconjunto de mielomas múltiples y en los carcinomas vesical, hepatocelular, de carcinoma oral de células escamosas y cervicales. Por consiguiente, los inhibidores del FGFR3 serían útiles en el tratamiento de mieloma múltiple, carcinomas de vejiga y cervical. 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 endometrial y de tiroides.

55 La sobreexpresión del FGFR4 se ha relacionado con un pronóstico desfavorable tanto en carcinomas de próstata como de 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 del 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 del 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 astrocitomas, rhabdomiocarcinoma.

Las condiciones fibróticas son un problema médico importante que resulta de la deposición anormal o excesiva de tejido fibroso. Esto ocurre en muchas enfermedades, que incluye cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como el proceso natural de cicatrización de heridas. Los mecanismos de la fibrosis patológica no se entienden completamente, pero se piensa 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 las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante beta. TGF $\beta$ ) involucrados en la proliferación de fibroblastos y la deposición de proteínas de la matriz extracelular (incluido el colágeno y la fibronectina). Esto da como resultado la alteración de la estructura y función del tejido y la patología posterior.

Varios estudios preclínicos han demostrado la sobreexpresión de los factores de crecimiento de fibroblastos en modelos preclínicos de fibrosis pulmonar. Se ha informado que TGF $\beta$ 1 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 un aumento de TGF $\beta$ 1. El beneficio potencial terapéutico de direccionar el mecanismo fibrótico en afecciones como la fibrosis pulmonar idiopática (IPF) es sugerida por el efecto clínico reportado del agente antifibrótico pirfenidona. 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 condición es extremadamente grave con aproximadamente 50% de mortalidad después de 5 años.

Como tales, los compuestos que inhiben la 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 sobreexpresión de las tirosina 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.

#### Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR)

Las enfermedades proliferativas crónicas suelen ir acompañadas 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.

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 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.

El reconocimiento de la implicación de la angiogénesis en enfermedades importantes 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, tales como la activación de células endoteliales por una señal angiogénica; síntesis y liberación de enzimas degradativas; migración de células endoteliales; proliferación de células endoteliales; y formación de túbulos capilares. Por lo tanto, la angiogénesis 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 por diversos mecanismos, son beneficiosos en enfermedades como el cáncer y la metástasis, las enfermedades oculares, la artritis y el hemangioma.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un polipéptido, es mitogénico para las células endoteliales *in vitro* y estimula las respuestas angiogénicas *in vivo*. VEGF también se ha relacionado con la angiogénesis inadecuada. El o los VEGFR son proteínas tirosina quinasas (PTK). Las PTK catalizan la fosforilación de residuos de tirosina 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 sobrerregulada en respuesta a ciertos estímulos. Uno de estos estímulos es la hipoxia, donde la expresión de VEGF se sobrerregula tanto en el tumor como en los tejidos huésped asociados. El ligando de VEGF activa VEGFR-2 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 quinasa intracelular de VEGFR-2. El dominio quinasa opera para transferir un fosfato de ATP a los residuos de tirosina, proporcionando así sitios de unión para las proteínas de señalización secuencia abajo de VEGFR-2, lo que conduce en última instancia, a la iniciación de la angiogénesis.

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 varias 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, tal como 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 la "interrupción angiogénica", 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 marcadamente la interrupción 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 la normalización de los vasos sanguíneos de glioblastoma en pacientes tratados con un inhibidor del receptor de tirosina quinasa pan-VEGF, AZD2171, en un estudio de fase 2. La determinación de la IRM de la normalización de los vasos 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 del FGFR con un perfil de selectividad diferenciado proporciona una nueva oportunidad para usar estos agentes dirigidos en subgrupos de pacientes cuya enfermedad está impulsada por 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 actividad inhibitoria o moduladora del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), y que será útil para prevenir o tratar estados de enfermedad o afecciones descritas en el presente 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 condición de enfermedad tal como el cáncer incluyen, dentro de su alcance, el alivio o la reducción de la incidencia de cáncer.

Como se usa en este documento, el término "modulación", aplicado 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 puede ser descrita 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 hiperactividad (o hipoactividad) y (des)activación de la proteína o proteínas quinasa (incluida la (des)activación) mediante una mutación o mutaciones. Los términos "modulado", "que modula" y "modulación" se deben interpretar en consecuencia.

Como se usa en el presente 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, enfermedades, estados, afecciones, terapias, tratamientos o intervenciones fisiológicos) tiene la intención de operar de manera limitativa para que los diversos procesos, enfermedades, estados, afecciones, tratamientos e intervenciones a los cuales se aplica el término 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 condición, el papel biológico desempeñado por una quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la manifestación de los síntomas de la enfermedad, estado o condición (o su etiología o progresión). Por lo tanto, la actividad de 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 condición: 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 condición de enfermedad mediada por una quinasa incluye el desarrollo de resistencia a cualquier medicamento o tratamiento contra el cáncer en particular.

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

Los compuestos preferidos son compuestos que inhiben uno o más FGFR seleccionados del FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4. Los compuestos preferidos de la invención son aquellos que tienen valores de IC<sub>50</sub> inferiores a 0,1 μM.

Los compuestos de la invención también tienen actividad contra VEGFR.

Además, muchos de los compuestos de la invención exhiben selectividad por 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 PDGFR B. En particular, se prefiere que los compuestos de la invención tengan una actividad al menos 10 veces mayor contra o la inhibición del 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 del FGFR en particular FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4 que VEGFR2. Esto se puede determinar utilizando los métodos descritos en este documento.

Como consecuencia de su actividad en la modulación o inhibición del FGFR y/o VEGFR quinasas, 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.

En particular, los tumores con mutantes activadores de VEGFR o la sobreexpresión de VEGFR y los pacientes con niveles elevados de lactato deshidrogenasa en suero 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 sobreexpresión de cualquiera de las isoformas del FGFR, tales como FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4, pueden ser particularmente sensibles a los compuestos de la invención y, por lo tanto, los pacientes como se discute en este documento con tales tumores particulares también pueden encontrar tratamiento con los compuestos de la invención particularmente beneficiosos. Puede preferirse que el tratamiento esté relacionado o dirigido a una forma mutada de una de las tirosina quinasas receptoras, tal como se describe 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, tal como RTPCR y FISH.

Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse (o inhibirse) incluyen, entre otros, 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) cáncer de estómago, 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 linfocítico, 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 células pilosas, o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mielocítico, por ejemplo, leucemias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), trastorno mieloproliferativo, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular de la tiroides; cáncer hepatocelular, un tumor de origen mesenquimal (por ejemplo, sarcoma de Ewing), por ejemplo, fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma (tal 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 endometrial, cáncer urotelial, cáncer de colon, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándula pituitaria.

Ciertos cánceres son resistentes al tratamiento con fármacos particulares. Esto puede ser debido al tipo de tumor o puede surgir debido al tratamiento con el compuesto. En este sentido, las referencias 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 mielocítica 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 relacionadas 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 pueden usarse para cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico), por ejemplo, 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.

5 Por lo tanto, en las composiciones farmacéuticas o usos 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 mieloma múltiple, carcinomas de vejiga, cuello uterino, próstata y tiroides, cánceres de pulmón, mama y colon.

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

10 El compuesto de la invención, que tiene FGFR tal como la actividad inhibidora del 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 del FGFR4, también serán útiles en el tratamiento de cánceres de próstata o pituitaria, o serán útiles en el tratamiento de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de hígado (HCC) o cáncer de pulmón.

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

Otros subconjuntos de cáncer son mieloma múltiple, cáncer de endometrio, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal y carcinomas de tiroides.

20 En particular, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de mieloma múltiple (en particular mieloma múltiple con translocación de t(4;14) o sobreexpresión del FGFR3), cáncer de próstata (carcinoma de próstata refractario a la hormona), cáncer de endometrio (en particular tumores endometriales con mutaciones activadoras en FGFR2) y cáncer de mama (en particular cáncer de mama lobular).

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

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

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

30 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.

35 Como los compuestos tienen actividad contra FGFR2, serán útiles en el tratamiento de cánceres endometrial, ovario, gástrico, hepatocelular, uterino, cuello uterino y colorrectal. 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, tal como el cáncer de ovario epitelial.

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).

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 de tiroides y renales, por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de carcinomas de células de tiroides y renales resistentes a VEGFR2.

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

Se puede determinar si un cáncer en particular es o no sensible a la inhibición de la señalización del FGFR o VEGFR 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".

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

- 5 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.

Se ha descubierto que algunos inhibidores del FGFR se pueden usar en combinación con otros agentes anticancerígenos. 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 las características del desarrollo del cáncer. Los ejemplos de tales combinaciones se exponen a continuación.

10 Los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar otras afecciones que resultan de trastornos en 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 neuronal de motricidad, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y enfermedad de Pick, por ejemplo, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.

15 Un subgrupo de estados de enfermedad y afecciones en que los compuestos de la invención pueden ser útiles consiste en enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y cicatrización 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 también 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 del 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 cutis gyrate de Beare-Stevenson y síndrome de Pfeiffer.

El compuesto de la invención, que tiene FGFR tal como la actividad inhibidora del 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 FGFR1, FGFR2 o actividad inhibidora del 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 heridas. En particular, los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de la fibrosis pulmonar, en particular en la fibrosis pulmonar idiopática.

La sobreexpresión y activación del 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 del prematuro (ROP) y retinopatía diabética, artritis reumatoide y hemangioma.

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores del FGFR1-4, VEGFR y/o PDGFR A/B puede medirse usando los ensayos expuestos en los ejemplos a continuación y el nivel de actividad exhibido por un compuesto dado puede ser definido en términos del valor de  $IC_{50}$ . Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos que tienen un valor de  $IC_{50}$  inferior a 1  $\mu M$ , más preferiblemente inferior a 0,1  $\mu M$ .

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

5 De este modo, 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 del 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 una quinasa del FGFR.

En consecuencia, la presente memoria descriptiva proporciona:

- Un método para la profilaxis o el tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediado por una quinasa del 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 condición 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.
- 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.
- 20 - Un método para aliviar o reducir la incidencia de un estado de enfermedad o afección mediada por una quinasa del FGFR, método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento.
- Un método para inhibir una quinasa del 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.
- 25 - Un método para modular un proceso celular (por ejemplo, la división celular) mediante la inhibición de la actividad de una quinasa del FGFR utilizando un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento.
- 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 del FGFR.
- 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.
- 30 - Un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para uso como un modulador (por ejemplo, un inhibidor) del 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 un estado de enfermedad o afección mediada por una quinasa del FGFR, el compuesto que tiene la fórmula (I) como se define en el presente documento.
- 35 - 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.
- 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.
- 40 - 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 del 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 del FGFR.
- 45 - 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 sobreexpresión de una quinasa del 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 de un cáncer, siendo el cáncer uno que se caracteriza por la sobreexpresión de una quinasa del FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).
- 50

- 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 del 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 del FGFR3.
- Un método para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por la sobreexpresión de una quinasa del FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), comprendiendo el método administrar un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento.
- 10 - Un método para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o afección caracterizada por la sobreexpresión de una quinasa del FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento.
- 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 del FGFR3.
- 15 - Un método para la profilaxis o el tratamiento de (o aliviar o reducir la incidencia de) un estado o condición de enfermedad caracterizada por la sobreexpresión de una quinasa del 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 sobreexpresión de una quinasa del FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4) y (ii) donde la prueba diagnóstica es indicativa de una sobreexpresión de una quinasa del FGFR, posteriormente se administra al paciente un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento que tiene actividad inhibidora de la quinasa del FGFR.
- 20 En una realización, la enfermedad mediada por las quinasas del FGFR es una enfermedad relacionada con oncología (por ejemplo, cáncer). En una realización, la enfermedad mediada por las quinasas del FGFR es una enfermedad no relacionada con oncología (por ejemplo, cualquier enfermedad descrita en el presente documento que excluye el cáncer). En una realización, la enfermedad mediada por las quinasas del FGFR es una afección descrita en el presente documento. En una realización, la enfermedad mediada por las quinasas del FGFR es una condición 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 cutis gyrate de Beare-Stevenson, el síndrome de Pfeiffer, la acondroplasia y el enanismo tanatofórico (también conocido como displasia tanatofórica).
- 25
- 30

#### Quinasas mutadas

- 35 Las mutaciones de quinasa resistentes a fármacos pueden surgir en poblaciones de pacientes tratadas con inhibidores de 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 al objetivo. 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.
- 40

Un estudio en muestras de pacientes con cáncer gástrico mostró la presencia de dos mutaciones en FGFR2, Ser167Pro en el exón IIIa y una mutación del sitio de empalme 940-2A-G en el exón IIIc. Estas mutaciones son idénticas a las mutaciones activadoras de la línea germinal que causan 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 del FGFR se ha correlacionado con un mal pronóstico en este grupo de pacientes.

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

- 50 Los compuestos de la invención, por lo tanto, encontrarían una aplicación particular en relación con los cánceres que expresan un objetivo molecular mutado 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, tales como RTPCR y FISH.

Se ha sugerido que las mutaciones de un residuo de treonina conservado en el sitio de unión de ATP del FGFR darían como resultado resistencia a 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

55

demostrado que confieren resistencia a inhibidores selectivos. Los datos del ensayo para FGFR1 V561M mostraron que esta mutación confirió resistencia a un inhibidor de la tirosina quinasa en comparación con la del tipo silvestre.

#### Métodos de diagnóstico

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

10 Por ejemplo, una muestra biológica tomada de un paciente puede analizarse para determinar si una condición o enfermedad, como el cáncer, que el paciente padece o puede estar sufriendo es una que se caracteriza por una anomalía genética o una expresión proteica anormal que conduce a una sobreexpresión de los niveles o actividad del FGFR, y/o VEGFR o a la sensibilización de una vía para la actividad de FGFR y/o de VEGFR normal, o a la sobreexpresión de estas vías de señalización del factor de crecimiento, tal como los niveles de ligando del factor de crecimiento o actividad del ligando del factor de crecimiento o de sobreexpresión de una ruta bioquímica secuencia debajo de la activación del FGFR, y/o del VEGFR.

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

20 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.

25 Además, se identificaron aberraciones genéticas de la tirosina quinasa del receptor del FGFR3, tales como translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales que resultan en receptores del FGFR3 expresados ectópicamente o desregulados, constitutivamente activos, y están vinculados a un subconjunto de carcinomas de mieloma múltiple, vesícula y cervical. 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 el 50% de los casos de cáncer de mama lobular (CLC) y se demostró que esto estaba relacionado con un aumento de la expresión del FGFR1. Los estudios preliminares con ARNpi 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 vía de señalización.

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

40 El término sobreexpresión incluye expresión elevada o sobreexpresión, incluida la amplificación génica (es decir, múltiples copias de genes) y expresión incrementada 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 sobreexpresión del FGFR y/o VEGFR. El término diagnóstico incluye la detección. Por marcador se incluyen marcadores genéticos que incluyen, por ejemplo, la medición de la composición del ADN para identificar mutaciones del FGFR y/o VEGFR. El término marcador también incluye marcadores que son característicos de la sobreexpresión del 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 detección 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.

50 Los expertos en la técnica conocen los métodos de identificación y análisis de mutaciones y sobreexpresión de proteínas. Los métodos de selección podrían incluir, entre otros, métodos estándar, como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o la hibridación *in situ*, tal como la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH).

55 La identificación de un individuo portador de una mutación en FGFR y/o VEGFR puede significar que el paciente sería particularmente adecuado para el tratamiento con un inhibidor de FGFR y/o de VEGFR. Los tumores pueden ser examinados preferentemente para detectar la presencia de una variante de FGFR y/o de VEGFR antes del tratamiento. El proceso de detección generalmente implicará secuenciación directa, análisis de microarreglos de oligonucleótidos o un anticuerpo específico mutante. Además, el diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría realizarse

utilizando técnicas conocidas por un experto en la materia y como se describe en este documento, tal como RT-PCR y FISH.

Además, las formas mutantes, por ejemplo, de FGFR o VEGFR2, se pueden identificar mediante secuenciación directa, por ejemplo, de 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 detección 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 ácido nucleico 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) *PCR Protocols: 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 edición, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Alternativamente, se puede usar un kit disponible comercialmente para RT-PCR (por ejemplo, Roche Molecular Biochemicals), o la metodología como se establece en las patentes de los Estados Unidos Nos. 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659; 5,272,057; 5,882,864 y 6,218,529. Un ejemplo de una técnica de hibridación *in situ* para evaluar la expresión del ARNm sería la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) (véase Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, 152: 649).

En general, la hibridación *in situ* comprende las siguientes etapas principales: (1) fijación del tejido a analizar; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico objetivo 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 post-hibridación para eliminar los fragmentos de ácido nucleico no unidos en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridados. Las sondas utilizadas en tales aplicaciones suelen estar etiquetadas, por ejemplo, con radioisótopos o informadores fluorescentes. Las sondas preferidas son lo suficientemente largas, por ejemplo, desde aproximadamente 50, 100 o 200 nucleótidos hasta aproximadamente 1,000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación específica con el ácido o ácidos nucleicos objetivo 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 halógeno Fluorescence *In Situ Hybridization: Technical Overview* por John M. S. Bartlett en *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2ª ed.; ISBN: 1-59259-760-2; Marzo de 2004, páginas 077-088; Serie: *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)<sub>24</sub> para cebar la síntesis de ADNc de la primera cadena, seguido de la síntesis de ADNc de la segunda cadena con cebadores hexaméricos aleatorios. El cDNA de doble cadena se utiliza como plantilla para la transcripción *in vitro* de ARNc utilizando ribonucleótidos biotinilados. El ARNc está químicamente fragmentado de acuerdo con los protocolos descritos por Affymetrix (Santa Clara, CA, EE. UU.) y luego se hibrida durante la noche en Arreglos de Genoma Humano.

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

Los métodos alternativos para la medición de la sobreexpresión o activación del FGFR o VEGFR, incluidas las isoformas de los mismos, incluyen la medición de la densidad de los 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,

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

Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de un paciente que tiene un FGFR mutado. La mutación G697C en FGFR3 se observa en el 62% de las carcinomas de células escamosas orales y provoca la



5 activación constitutiva de la actividad de la quinasa. Las mutaciones de activación del 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 del cáncer de próstata, colon, pulmón, hígado (HCC) y de mama.

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 de enfermedad o afección en un paciente que ha sido examinado y se ha determinado que padece, o está en riesgo de padecer, una enfermedad o afección que sería susceptible de ser tratada con un compuesto que tenga actividad contra el FGFR.

10 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.

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, la mutación G697C en FGFR3 y el polimorfismo Gly388Arg en FGFR4).

15 La determinación de la IRM de la normalización de los vasos (por ejemplo, utilizando eco de gradiente de 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, SDF y FGF2) también se pueden usar para identificar tumores resistentes a VEGFR2 para el tratamiento con un compuesto de la invención.

20 Composiciones farmacéuticas y combinaciones

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

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

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

40 Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo usualmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes para ayudar a la solubilidad, por ejemplo. 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 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 varias maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un punto de aplicación, tal 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, empaques en polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y los múltiplos 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, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de unidades de dosificación son comprimidos (incluidos comprimidos marcados o recubiertos), cápsulas, píldoras, empaques 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 técnica 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 anticancerígeno, 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 de otros agentes medicinales, más particularmente, con otros agentes anticancerígenos o adyuvantes en la terapia del cáncer. Los ejemplos de agentes contra el cáncer o adyuvantes (agentes de apoyo en la terapia) incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino opcionalmente combinado con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;
- compuestos de taxano, por ejemplo, paclitaxel, partículas unidas a proteína de paclitaxel (Abraxane<sup>MR</sup>) o docetaxel;
- inhibidores de topoisomerasa I, tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo irinotecano, SN-38, topotecano, topotecano hcl;
- inhibidores de la topoisomerasa II, tales como epipodofilotoxinas antitumorales o derivados de podofilotoxinas, por ejemplo, etopósido, fosfato de etopósido 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 tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina, tiotepa, mefalan (melfalán), lomustina, altretamina, busulfano, dacarbacina, estramustina, ifosfamida opcionalmente en combinación con mesna, pipobromano, procarbacina, estreptozocina, telozolomida, uracilo;
- derivados antitumorales de antraciclina, por ejemplo, daunorrubicina, doxorrubicina opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxil, idarrubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina hcl, valrubicina;
- moléculas que se dirigen al receptor de IGF-1, por ejemplo picropodofilina;
- derivados de tetracarcina, por ejemplo, tetrocarcina A;
- glucocorticoides, por ejemplo, prednisona;
- anticuerpos, por ejemplo, trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
- 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 aromatasas tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
- 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;
- 5 - antifolatos, por ejemplo, premetexed disódico;
- antibióticos, por ejemplo, antinomina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina, arabinósido de citosina o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- 10 - agentes inductores de apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo YC 137, BH 312, ABT 737, gosipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
- agentes de unión a tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- inhibidores de la quinasa (por ejemplo, inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores de la quinasa objetivo múltiple), inhibidores de mTOR), por ejemplo flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, ginitinib, dasatinib, lapatinib, ditosilato de lapatinib, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus;
- 15 - 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;
- inhibidores de la vía de la ubiquitina-proteasoma, por ejemplo, PS-341, MLN.41 o bortezomib;
- 20 - Yondelis;
- inhibidores de la telomerasa, por ejemplo, telomestatina;
- inhibidores de la metaloproteínasa de matriz, por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o metastat.
- interleuquinas recombinantes, por ejemplo, aldesleuquina, denileuquina diftotox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b
- 25 - inhibidores de MAPK
- retinoides, por ejemplo, alitretinoína, bexaroteno, tretinoína
- trióxido de arsénico
- asparaginasa
- esteroides, por ejemplo, propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona
- 30 - agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida
- talidomida, lenalidomida
- mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa
- 35 - miméticos de BH<sub>3</sub>, por ejemplo, ABT-737
- 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, darbepoetina alfa); interleuquina 11; oprelvekin; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermin
- 40 - un inhibidor de 17 alfa-hidroxilasa-17,20-liasa de citocromo P450 esteroideo (CYP17), por ejemplo, abiraterona, acetato de abiraterona.

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

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

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

10 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 compuestos quimioterapéuticos.

15 Se han sugerido varios mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores en la bibliografía que incluyen: radiosensibilizadores de células hipóxicas (por ejemplo, compuestos de 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriazina) que simulan oxígeno o alternativamente se comportan como agentes bioreductores bajo hipoxia; los radiosensibilizadores de células no hipóxicas (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 varios otros mecanismos potenciales de acción han sido hipotetizados para los radiosensibilizadores en el tratamiento de la enfermedad.

20 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 se limitan a, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicidina, fluorodeosxiuridina (FudR), hidroxurea, cisplatino, y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

25 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, feorborda-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc y análogos terapéuticamente eficaces y derivados de los mismos.

30 Los radiosensibilizadores pueden administrarse junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos, que incluyen, entre otros: compuestos que promueven la incorporación de radiosensibilizadores a las células objetivo; compuestos que controlan el flujo de productos terapéuticos, nutrientes y/o oxígeno a las células objetivo; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otras enfermedades.

35 Los quimiosensibilizadores pueden administrarse junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos, que incluyen, pero sin limitarse a: compuestos que promueven la incorporación de quimiosensibilizadores a las células objetivo; compuestos que controlan el flujo de productos terapéuticos, nutrientes y/o oxígeno a las células objetivo; 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 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.

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

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

La presente invención se refiere además al uso de una combinación de acuerdo con la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células tumorales.

55 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 sufren de cáncer.

Los 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, su ruta de administración, el tumor particular que esta 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.

El experto en la técnica puede determinar la relación en peso del compuesto de acuerdo con la presente invención y 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 otro agente o agentes contra el cáncer utilizados, 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.

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 ciclo de tratamiento.

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 ciclo de tratamiento.

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 irinotecano en una dosis de aproximadamente 100 a 350  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para topotecano en aproximadamente 1 a 2  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

El derivado antitumoral de 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, de 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 ciclo de tratamiento.

El alcaloide de la vinca antitumoral se administra ventajosamente en una dosis de 2 a 30 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, particularmente 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 ciclo de tratamiento.

El derivado de nucleósido antitumoral se administra ventajosamente en una dosis de 200 a 2.500 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, por ejemplo de 700 a 1.500  $\text{mg}/\text{m}^2$ , en particular para 5-FU en una dosis de 200 a 500  $\text{mg}/\text{m}^2$ , para gemcitabina en una dosis de aproximadamente 800 a 1.200  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para capecitabina en aproximadamente 1.000 a 2.500  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

Los agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea se administran ventajosamente en una dosis de 100 a 500 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de 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 clorambucilo en una dosis de aproximadamente 0,1 a 0,2 mg/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 ciclo de tratamiento.

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

El agente antiestrógeno se administra ventajosamente en una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg al día, dependiendo del agente particular y de 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.

- 5 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 ciclo de tratamiento.

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

- 10 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 propiedades diagnósticas valiosas 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.

- 15 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.

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

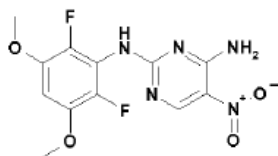
- 25 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención pero son solo ejemplos y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera.

- 30 En lo sucesivo, el término "salmuera" significa solución acuosa saturada de cloruro de sodio, " $\text{CO}_2$ " significa dióxido de carbono, " $\text{CH}_3\text{CN}$ " significa acetonitrilo, "DCM" significa diclorometano, "DiPE" significa diisopropil éter, "DMF" significa N,N-dimetilformamida, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, " $\text{Et}_2\text{O}$ " significa dietil éter, "EtOAc" significa acetato de etilo, "EtOH" significa etanol, " $\text{H}_2$ " significa hidrógeno, "HCl" significa ácido clorhídrico, " $\text{K}_2\text{CO}_3$ " significa carbonato de potasio, "NaH" significa hidruro de sodio, " $\text{NaHCO}_3$ " significa bicarbonato de sodio, " $\text{MgSO}_4$ " significa sulfato de magnesio, "MeOH" significa metanol, "PF" significa punto de fusión, " $\text{N}_2$ " significa nitrógeno, " $\text{NH}_4\text{OH}$ " significa hidróxido de amonio, "THF" significa tetrahidrofurano, " $\text{SiOH}$ " significa sílice, "rt" significa tiempo de retención, "DIPEA" significa diisopropiletilamina; "Pd/C" significa paladio sobre carbón vegetal.

A. Preparación de los compuestos intermedios.

- 35 Ejemplo A1

a) Preparación del compuesto intermedio 1



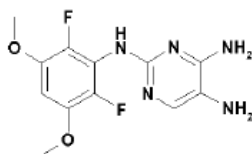
- 40 Se calentó 3,5-dimetoxi-2,6-difluoroanilina (9,21 g; 48,70 mmol) a 100 °C y se añadió rápidamente 2-cloro-5-nitropirimidin-4-amina (CAS 1920-66-7) (3,4 g; 19,48 mmol). El calentamiento se continuó durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se basificó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . El material insoluble se filtró, se lavó con agua, DCM/MeOH, luego con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se secó, produciendo 7,8 g (> 100%) del compuesto intermedio 1.

Este compuesto intermedio se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

MS ( $\text{E}3\text{I}^+$ ) m/z (%) (r.t. 5,21) 328 (100) [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ , 655 (15) [ $2\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  (método A2).

- 45 b) Preparación del compuesto intermedio 2

## ES 2 739 348 T3

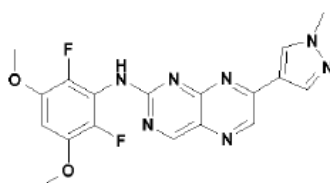


5 Se hidrogenó una mezcla del compuesto intermedio 1 (7,08 g; 19,48 mmol) y níquel Raney (7 g) en THF (150 mL) y MeOH (150 mL) a temperatura ambiente bajo 1 atmósfera de H<sub>2</sub> durante 18 horas. El catalizador se eliminó por filtración sobre una almohadilla de celite® y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN. El precipitado se filtró, se lavó con CH<sub>3</sub>CN, luego con Et<sub>2</sub>O y se secó, produciendo 2,33 g (40%) del compuesto intermedio 2.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,58 - 8,46 (m, 2H), 6,90 - 7,15 (m, 1H), 6,79 (t, J = 8,08 Hz, 1H), 6,47 (br s, 2H), 3,84 (s, 6H);

EM (ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 5,45) 298 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 595 (5) [2M + H]<sup>+</sup> (método A1).

10 c) Preparación del compuesto intermedio 3



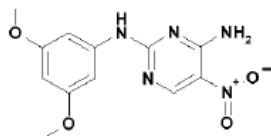
15 Se añadió 2-bromo-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etanona (CAS 706819-66-1) (820 mg; 4,04 mmol) a una mezcla del compuesto intermedio 2 (1 g); 3,36 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (930 mg; 6,73 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 40 g; fase móvil: 95% de DCM, 5% de MeOH, 0,5% de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 345 mg (25%) del compuesto intermedio 3.

20 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,78 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,01 (t, J = 7,88 Hz, 1H), 3,79 - 4,05 (m, 9H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 2,34) 400 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 799 (95) [2M + H]<sup>+</sup> (Método B1).

PF: 224 °C (Kofler).

Ejemplo A2

a) Preparación del compuesto intermedio 4

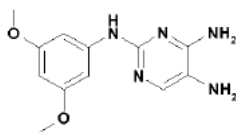


25 Se calentó 3,5-dimetoxianilina (59,9 g; 0,39 mol) a 100 °C (fusión) y se añadió rápidamente 2-cloro-5-nitropirimidin-4-amina (CAS 1920-66-7) (13,65 g; 78,20 mmol). El calentamiento se continuó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre DCM y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El material insoluble se filtró, se lavó con agua, DCM/MeOH, luego con Et<sub>2</sub>O y se secó, produciendo 20,2 g (88%) del compuesto intermedio 4. Este compuesto intermedio se usó tal como está para la siguiente etapa.

30 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,66 - 10,49 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,04 - 8,69 (m, 2H), 7,09 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,74 (s, 6H);

EM (ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 5,66) 292 (100) [M + H]<sup>+</sup> (método A2).

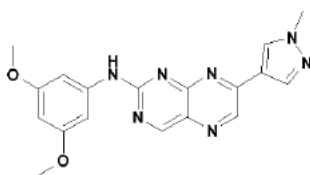
b) Preparación del compuesto intermedio 5



- 5 Una mezcla del compuesto intermedio 4 (3 g; 9,27 mmol) y níquel Raney (3 g) en THF (62,5 mL) y MeOH (62,5 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente bajo 1 atmósfera de H<sub>2</sub> durante 18 horas. El catalizador se eliminó por filtración sobre una almohadilla de celite® y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 80 g; fase móvil: 97% de DCM, 3% de MeOH, 0,1% de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 1,9 g (78%) del compuesto intermedio 5.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,35 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,00 (d, J = 2,02 Hz, 2H), 6,18 (s, 2H), 5,94 (t, J = 2,27 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,68 (s, 6H); EM (ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 4,16) 262 (100) [M+H]<sup>+</sup> (método A2).

c) Preparación del compuesto intermedio 6

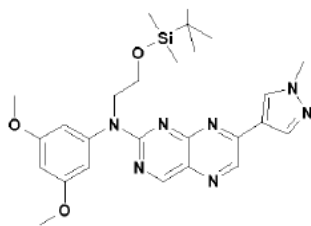


- 10 Una mezcla del compuesto intermedio 5 (990 mg; 3,79 mmol), 2-bromo-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etanona (CAS 706819-66-1) (1 g; 4,93 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (699 mg; 8,33 mmol) en dioxano (40 mL) y agua (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se calentó a reflujo durante 18 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con CH<sub>3</sub>CN, luego con Et<sub>2</sub>O y se secó, produciendo 640 mg (46%) del compuesto intermedio 6.

15 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,23 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,26 (t, J = 2,05 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,77 (s, 6H); EM (ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (t.r. 2,46) 364 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 727 (35) [2M + H]<sup>+</sup> (Método B1).

PF: 240 °C (Kofler).

- 20 d) Preparación del compuesto intermedio 7



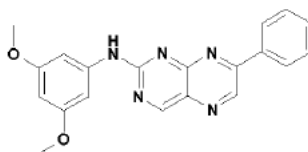
- 25 Se añadió NaH (22 mg; 0,55 mmol) en porciones a una solución del compuesto intermedio 6 (100 mg; 0,28 mmol) en DMF (2 mL) a 5 °C bajo flujo de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 30 minutos, luego se añadió (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (118 µL; 0,55 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 12 g; fase móvil: 95% de DCM, 5% de MeOH, 0,5% de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 63 mg (44%) del compuesto intermedio 7.

- 30 MS (ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 4,45) 522 (100) [M + H]<sup>+</sup> (método A1).

Ejemplo A3

- a) Preparación del compuesto intermedio 8





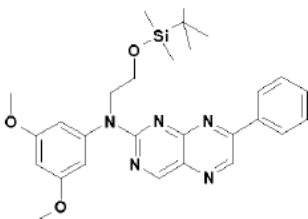
Se calentó a reflujo una mezcla del compuesto intermedio 5 (7 g; 26,79 mmol) en agua (400 mL), tolueno (200 mL) y MeOH (100 mL) y se añadió hidrato de fenil glioxal (3,59 g; 26,79 mmol). El reflujo se mantuvo durante 4 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se separó por filtración, se lavó con MeOH, luego con CH<sub>3</sub>CN y se secó, produciendo 6 g (62%) de producto del compuesto intermedio 8. El filtrado se lavó con agua, luego salmuera y la capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (3,25 g) se recogió con CH<sub>3</sub>CN caliente con agitación. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 2,2 g (23%) de residuo (no puro). Una parte del residuo (500 mg) se purificó mediante cromatografía de fluidos súpercríticos aquiral (AMINO 6 μm 150 x 21,2 mm; fase móvil: 90% de CO<sub>2</sub>, 10% de EtOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 415 mg (sólido amarillo) que se recogió con Et<sub>2</sub>O. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 379 mg adicionales (4%) del compuesto intermedio 8.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,35 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 2,84, 5,99 Hz, 2H), 7,54 - 7,76 (m, 3H), 7,34 (br s, 2H), 6,27 (s, 1H), 3,78 (s, 6H);

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 3,71) 360 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 719 (100) [2M + H]<sup>+</sup> (método A4);

M.P. : 198 °C (DSC).

b) Preparación del compuesto intermedio 9



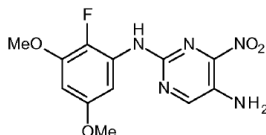
La reacción se realizó tres veces en las mismas cantidades (1 g; 2,78 mmoles): se añadió NaH (222 mg; 5,57 mmoles) en porciones a una solución del compuesto intermedio 8 (1 g; 2,78 mmoles) y (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (1,78 mL; 8,35 mmol) en THF (10 mL) y DMF (10 mL) a 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Todas las mezclas de reacción se combinaron para la elaboración. La mezcla resultante se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (8 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μm, 300 g; fase móvil: 96% de DCM, 4% de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 3 g (69%) del compuesto intermedio 9.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,12 - 9,40 (m, 2H), 8,27 - 8,42 (m, 2H), 7,46 - 7,67 (m, 3H), 6,59 (d, J = 2,21 Hz, 2H), 6,49 (t, J = 2,21 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 6,15 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,15 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 0,79 (s, 9H), 0,01 (s, 6H);

EM (ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 7,70) 518 (100) [M + H]<sup>+</sup> (método A3).

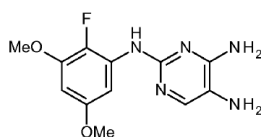
Ejemplo A4

a) Preparación del compuesto intermedio 10



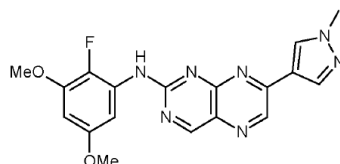
Se calentó 2-fluoro-3,5-dimetoxifenilamina (CAS: 651734-61-1) (30 g; 175,26 mmol) a 100 °C y se agregó rápidamente la 4-amino-2-cloro-5-nitropirimidina (15,3 g; 87,6 mmol) se añadió rápidamente. El calentamiento se continuó durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM. El material insoluble se separó por filtración, se lavó con agua, una mezcla de DCM/MeOH, DIPE y se secó para proporcionar 19 g (63%) del compuesto intermedio 10.

b) Preparación del compuesto intermedio 11



Una mezcla del compuesto intermedio 10 (19 g; 61,44 mmol) y Pd/C (19 g, 10% de carga) en THF (250 mL) y MeOH (250 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente durante la noche bajo 3,5 atmósferas de H<sub>2</sub>. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para producir 16,03 g (94%) del compuesto intermedio 11.

5 c) Preparación del compuesto intermedio 12



10 Se añadió 2-bromo-1-(1-metil-1-H-pirazol-4-il)-etanona (CAS: 706819-66-1) (2,6 g; 12,89 mmol) a una mezcla del compuesto intermedio 11 (3 g; 10,74 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 g; 21,48 mmol) en DMF (60 mL). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 18 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (3 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 40 g; fase móvil: 95% de DCM, 5% de MeOH, 0,1% de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad produciendo 280 mg (7%) del compuesto intermedio 12.

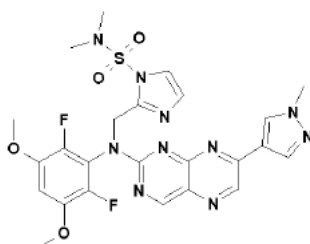
15 Como alternativa, el compuesto intermedio 12 también se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento: se calentó una mezcla del compuesto intermedio 11 (3 g; 10,74 mmol), 2-bromo-1-(1-metil-1-H-pirazol-4-il)-etanona (CAS: 706819-66-1) (2,2 g; 10,74 mmol) y DIPEA (3,7 mL; 21,48 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (40 mL) a 90 °C durante 18 horas.

20 La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (4 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g; fase móvil: 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 97% DCM, 3% MeOH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad produciendo 420 mg (10%) del compuesto intermedio 12.

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

Preparación del compuesto 1



25 Se añadió NaH (64 mg; 1,60 mmol) en porciones a una solución del compuesto intermedio 3 (319 mg; 0,80 mmol) en DMF (8 mL) a 5 °C bajo flujo de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 30 minutos, luego se añadió 2-(clorometil)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (CAS 935862-81-0) (343 mg; 1,53 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante todo el fin de semana. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (590 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice 5 µm 150 x 30,0 mm; fase móvil: gradiente de 0% NH<sub>4</sub>OH, 100% DCM, 0% MeOH a 0,7% NH<sub>4</sub>OH, 93% DCM, 7% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo (220 mg, 47%) se recogió con CH<sub>3</sub>CN y el precipitado se filtró y se secó, produciendo 190 mg (40%) del compuesto 1.

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,23 (br s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,00 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s, 6H), 2,99 (s, 6H);

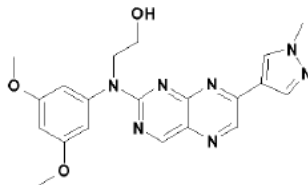
EM (ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 2,60) 587 (100) [M+ H]<sup>+</sup> (método B1);

## ES 2 739 348 T3

PF: 230 °C (Kofler).

### Ejemplo B2

#### Preparación del compuesto 3



- 5 Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (0,12 mL; 0,12 mmol) a una solución del compuesto intermedio 7 (63 mg; 0,12 mmol) en THF (6 mL) a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (76 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice 5 µm 150 x 30,0 mm; fase móvil: gradiente de 0,2% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH hasta 1,1% NH<sub>4</sub>OH, 89% DCM, 11% MeOH).
- 10 Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 15 mg (30%) de compuesto 3;

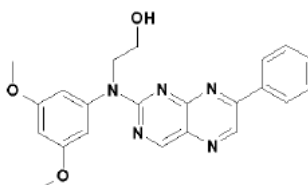
RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,15 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 6,58 (d, J = 2,21 Hz, 2H), 6,48 (t, J = 2,21 Hz, 1H), 4,84 (t, J = 5,20 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 6,46 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 3,67 - 3,73 (m, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 2,24) 408 (100) [M+ H]<sup>+</sup>, 815 (40) [2M + H]<sup>+</sup> (método B1).

PF: 200 °C (Kofler).

### 15 Ejemplo B3

#### Preparación del compuesto 4



- 20 Se agitó una mezcla del compuesto intermedio 9 (3 g; 5,80 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (6,95 mL; 6,95 mmol) en THF (90 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con agua. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta la cristalización. El precipitado se separó por filtración y se secó para producir 1,42 g (61%) del compuesto 4. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo (1,7 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 µm 300 g; fase móvil: 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 98,5% DCM, 1,5% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN/DiPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 308 mg adicionales (13%) de compuesto 4.
- 25

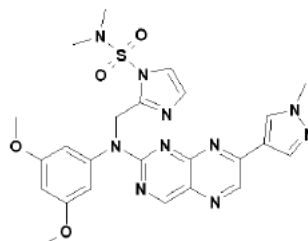
RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,16 - 9,41 (m, 2H), 8,34 (d, J = 4,41 Hz, 2H), 7,38 - 7,71 (m, 3H), 6,61 (d, J = 1,26 Hz, 2H), 6,49 (br s, 1H), 4,86 (t, J = 5,20 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 6,31 Hz, 2H), 3,65 - 3,84 (m, 8H);

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 3,47) 404 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 807 (30) [2M+ H]<sup>+</sup> (método B2);

M.P. : 210 °C (DSC).

### 30 Ejemplo B4

#### Preparación del compuesto 5



## ES 2 739 348 T3

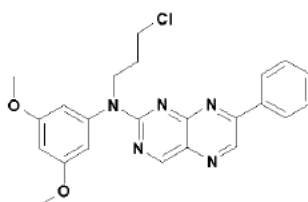
5 Se añadió NaH (110 mg; 2,75 mmol) en porciones a una solución del compuesto intermedio 6 (500 mg; 1,38 mmol) en DMF (10 mL) a 5 °C bajo flujo de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 30 minutos, luego se añadió 2-(clorometil)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (CAS 935862-81-0) (590 mg; 2,64 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante todo el fin de semana. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en CH<sub>3</sub>CN y el precipitado se filtró y se secó, dando 400 mg (23%) de compuesto 5.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,17 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,77 (d, J = 1,89 Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,73 (s, 6H), 3,04 (br s, 6H).

10 PF: 206 °C (Kofler).

Ejemplo B5

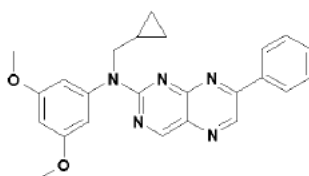
Preparación del compuesto 6



15 Se añadió NaH (33 mg; 0,84 mmol) en porciones a una solución del compuesto intermedio 8 (150 mg; 0,42 mmol) en THF (1,5 mL) y DMF (1,5 mL) a 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 20 minutos, luego se añadió 1-bromo-3-cloropropano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad, produciendo 195 mg (> 100%) del compuesto 6. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 6,58) 436 (100) [M+ H]<sup>+</sup>, 871 (30) [2M+ H]<sup>+</sup> (método A3).

20 Ejemplo B6

Preparación del compuesto 7



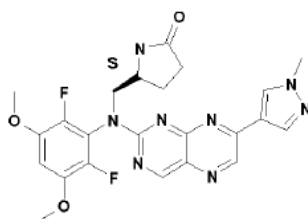
25 La reacción se realizó dos veces en las mismas cantidades (500 mg; 1,39 mmol): se añadió NaH (61 mg; 1,53 mmol) en porciones a una solución del compuesto intermedio 8 (500 mg; 1,39 mmol) y (bromometil)ciclopropano, en THF (5 mL) y DMF (5 mL) a 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Todas las mezclas de reacciones se combinaron para la elaboración. La mezcla resultante se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (1,1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15 - 40 μm 300 g; fase móvil: 95% de DCM, 5% de EtOAc). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 500 mg (43%) que se recogieron con Et<sub>2</sub>O/DiPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 454 mg (39%) del compuesto 7.

30 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,19 - 9,43 (m, 2H), 8,20 - 8,48 (m, 2H), 7,38 - 7,72 (m, 3H), 6,38 - 6,68 (m, 3H), 3,97 (d, J = 6,94 Hz, 2H), 3,76 (s, 6H), 1,12 - 1,31 (m, 1H), 0,38 - 0,54 (m, 2H), 0,09 - 0,28 (m, 2H);

EM (ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 4,59) 414 (100) [M+ H]<sup>+</sup>, 827 (70) [2M+ H]<sup>+</sup> (método B2);

35 Ejemplo B7

Preparación del compuesto 8



5 Se añadió NaH (85 mg; 2,13 mmol) a una solución del compuesto intermedio 3 (340 mg; 0,85 mmol) en DMF (6 mL) a 5 °C bajo flujo de N<sub>2</sub>. La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Se añadió una solución de p-toluensulfonato de (S)-5-(hidroxi-metil)-2-pirrolidinona (CAS 51693-17-5) (573 mg; 2,13 mmol) en DMF (2 mL) a 5 °C bajo flujo de N<sub>2</sub>, en un periodo de 2 horas. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (500 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40 µm; 30 g; fase móvil: 0,2% NH<sub>4</sub>OH, 97% DCM, 3% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo (200 mg) se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN. El precipitado se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó produciendo 170 mg (40%) de compuesto 8.

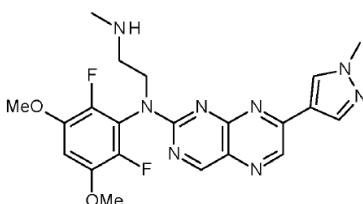
10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 360K) δ 9,22 (br s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,22 (br s, 1H), 7,07 (t, J = 8,08 Hz, 1H), 4,15 - 4,29 (m, 1H), 4,00 - 4,13 (m, 1H), 3,85 - 3,99 (m, 10H), 2,06 - 2,25 (m, 3H), 1,76-1,99 (m, 1H);

MS (E3I<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 2,24) 497 (100) [M+ H]<sup>+</sup>, 993 (35) [2M+ H]<sup>+</sup> (método B1);

15 PF: 248 °C (Kofler).

Ejemplo B8

Preparación del compuesto 9



20 Se añadieron el compuesto intermedio 3 (250 mg; 0,63 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (80,7 mg; 0,25 mmol) a temperatura ambiente a una solución de hidróxido de potasio (619,8 mg; 9,39 mmol) en THF (4,5 mL) y agua (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora y se añadió (2-cloroetil)-metilamina (81,4 mg; 0,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 50 °C. Se añadió 1 equivalente adicional de (2-cloroetil)-metilamina (81,4 mg; 0,62 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas más. Esta operación fue repetida.

25 La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en una solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 150 mL) y luego con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (350 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico; fase móvil: gradiente de 0,2%, NH<sub>4</sub>OH, 98% de DCM, 2% de MeOH hasta 1,2% de NH<sub>4</sub>OH, 88% de DCM, 12% de MeOH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad produciendo 29 mg (10%) de compuesto 9.

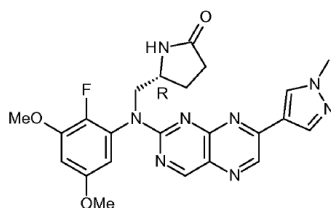
30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 360K) δ 9,21 (br s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,06 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 6H), 2,86 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H)

m/z (%) (t.r. 2,00) 457 (100) [M+ H]<sup>+</sup> (método B1).

M.P.: 106 °C (Kofler).

Ejemplo B9

35 Preparación del compuesto 10:



Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (42 mg; 1,05 mmol) a una solución del compuesto intermedio 12 (200 mg; 0,52 mmol) en DMF (4 mL) a 5 °C bajo flujo de N<sub>2</sub>. La reacción se agitó a 5 °C durante 30 min. Se añadió una solución de (R)-5-(hidroxi-metil)-2-pirrolidinona-p-toluenosulfonato (353 mg; 1,31 mmol) en DMF (1 mL) a 5 °C bajo flujo de N<sub>2</sub> durante un período de 2 horas. y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche.

La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (370 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 30 g; fase móvil: 0,2% de NH<sub>4</sub>OH, 97% de DCM, 3% MeOH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo resultante (115 mg) se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN. El precipitado se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó produciendo 92 mg (36%) del compuesto 10.

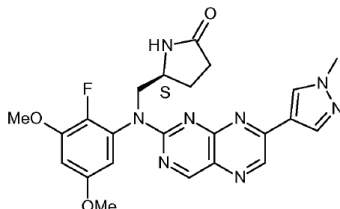
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,12 - 9,43 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,62 - 6,87 (m, 2H), 4,08 - 4,49 (m, 1H), 3,90 - 4,03 (m, 5H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,03 - 2,28 (m, 3H), 1,64 - 1,90 (m, 1H) m/z (%) (t.r. 2,83) 479 (100) [M+ H]<sup>+</sup> (Método C1).

[α]<sub>D</sub>: -14,11 ° (589 nm, c: 0.326% p/v, DMF, 20 °C)

PF =198 °C (Kofler).

Ejemplo B10

Preparación del compuesto 11



Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (42 mg; 1,05 mmol) a una solución del compuesto intermedio 12 (200 mg; 0,52 mmol) en DMF (4 mL) a 5 °C bajo flujo de N<sub>2</sub>. La reacción se agitó a 5 °C durante 30 min. Se añadió una solución de (S)-5-(hidroxi-metil)-2-pirrolidinona-p-toluenosulfonato (353 mg; 1,311 mmol) en DMF (1 mL) a 5 °C bajo flujo de N<sub>2</sub> durante un período de 2 horas y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche.

La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (356 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm 30 g; fase móvil: 0,2% NH<sub>4</sub>OH, 97% DCM, 3% MeOH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo resultante (210 mg) se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN. El precipitado se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó produciendo 90 mg (35%) del compuesto 11.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ =9,12 - 9,39 (m., 1 H), 9,09 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 6,63 - 6,87 (m, 2 H), 4,10 - 4,44 (m, 1 H), 3,90 - 4,05 (m, 5 H), 3,87 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 2,01 - 2,27 (m, 3 H), 1,66 - 1,88 ppm (m, 1 H).

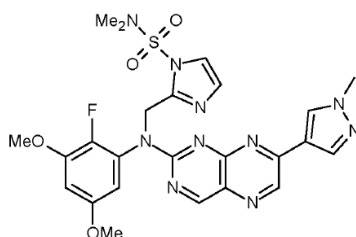
m/z (%) (t.r. 2,83)479 (100) [M+ H]<sup>+</sup> (Método C1)

[α]<sub>D</sub>: +13,43 ° (589 nm, c: 0.335% p/v, DMF, 20 °C)

PF: 211 °C (Kofler)

Ejemplo B11

Preparación del compuesto 12

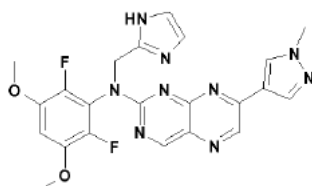


5 Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (56,6 mg; 1,42 mmol) en porciones a una solución del compuesto intermedio 12 (270 mg; 0,71 mmol) en DMF (5 mL) a 5 °C bajo flujo de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 30 min, luego se añadió 2-(clorometil)-N,N-dimetil-1H-imidazol-sulfonamida (CAS 935862-81-0) (303,6 mg; 1,36 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante todo el fin de semana. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad dando 415 mg (cuantitativo) del compuesto 12 que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin ningún tratamiento adicional.

### C. reacciones de conversión

#### 10 Ejemplo C1

##### Preparación del compuesto 2



15 Se añadió gota a gota HCl 4M en dioxano (234 µL; 0,93 mmol) a una solución del compuesto 1 (137 mg; 0,23 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante todo el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con DCM/MeOH (90/10) y se vertió en una solución al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40 µm 30 g; fase móvil: 0,3% de NH<sub>4</sub>OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). El residuo se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O. El precipitado se filtró y se secó, produciendo 75 mg (63%) de compuesto 2.

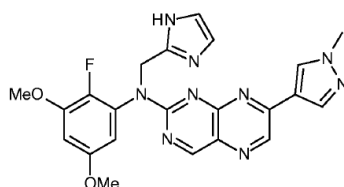
20 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,82 (br s., 1H), 9,19 - 9,49 (m, 1H), 9,10 - 9,18 (m, 1H), 8,66 - 8,82 (m, 1H), 8,26 - 8,46 (m, 1H), 6,93 - 7,09 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,19 - 5,30 (m, 2H), 3,83 - 3,99 (m, 9H);

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 2,22) 480 (100) [M+ H]<sup>+</sup>, 959 (20) [2M+ H]<sup>+</sup> (método B1);

PF: 158 °C (Kofler).

#### Ejemplo C2

##### Preparación del compuesto 13



25 Se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (708 µL; 2,83 mmol) a una solución del compuesto 12 (402 mg; 0,708 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (30 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Durante 18 horas.

30 La mezcla de reacción se diluyó con DCM/MeOH (90/10) y se vertió en una solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 50 g; fase móvil: 0,1% de NH<sub>4</sub>OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones que contenían el producto se mezclaron y concentraron. El residuo resultante (67 mg) se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O. El precipitado se filtró y se secó produciendo 40 mg (12%) del compuesto 13.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,84 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,75 - 6,65 (m, 1H), 6,62 - 6,49 (m., 1H), 4,90 - 5,65 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,68 (s, 3H).

EM (ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 2,20) 462 (100) [M+ H]<sup>+</sup> (método B1)

PF =199 °C (Kofler).

Parte analítica

LC/GC/RMN

#### 5 Procedimiento general A

La medición por HPLC se realizó utilizando un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de arreglo de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación. La columna se mantiene a una temperatura de 30 °C. El flujo de la columna se dividió en un espectrómetro de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electroaspersión. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 100 °C en el LCT (Espectrómetro de masas Zspray<sup>MR</sup> de tiempo de vuelo de Waters, para el método A4), y 3,15 kV a 110 °C en el ZQ<sup>MR</sup> (Espectrómetro de masas Zspray<sup>MR</sup> de cuadrupolo simple de Waters (para los métodos A1 a A3). Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

#### 15 Procedimiento general B

La medición por LC se realizó utilizando un sistema de adquisición UPLC (Cromatografía líquida de ultra rendimiento) (Waters) que comprende una bomba binaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de arreglo 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 de MS se configuró con una fuente de ionización por electroaspersión. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130 °C en el SQD2 (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.

Procedimiento general C

La medición por LC se realizó utilizando un sistema Clase H de UPLC (cromatografía líquida de ultra rendimiento) (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de arreglo 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 de MS se configuró con una fuente de ionización por electroaspersión. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130 °C en el SQD2 (espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo de Waters). Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método A1

Además del procedimiento general A: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Waters Atlantis C18 (5 µm, 3,9 x 100 mm) con un caudal de 0,8 mL/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo; fase móvil C: 0,2% de ácido fórmico + 99,8% de agua ultrapura) para realizar una condición de gradiente de 50% de A, 0% de B y 50% de C (mantenido durante 1,5 minutos) hasta 10% de A, 80% de B y 10% en 3,5 minutos, mantenido en estas condiciones durante 4 minutos y reequilibrado con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 µL. El voltaje del cono fue de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron mediante escaneo de 100 a 1.000 en 0,4 segundos utilizando un retardo entre escaneos de 0,3 segundos.

Método A2

Además del procedimiento general A: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna X-Bridge C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 0,8 mL/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo; para realizar una condición de gradiente desde 80% de A, 20% de B (mantener durante 0,5 minutos) hasta 10% de A, 90% de B en 4,5 minutos, mantenido a 10% de A y 90% de B durante 4 minutos y se reequilibrado con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µL. El voltaje del cono fue de 20 V para el modo de ionización positivo y negativo se adquirieron mediante escaneo de 100 a 1.000 en 0,4 segundos utilizando un retardo entre escaneos de 0,3 segundos.

Método A3

Además del procedimiento general A: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Kromasil C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 0,8 mL/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo; fase móvil C: 0,2% de ácido fórmico + 99,8% de agua ultrapura) para realizar una condición de gradiente de 35% de A, 30% de B y 35% de C (mantenido durante 1 minuto) hasta 100% de B en 4 minutos, 100% de B durante 4 minutos y se reequilibró con las condiciones iniciales durante 2 minutos.



Se utilizó un volumen de inyección de 10 µL. El voltaje del cono fue de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron mediante escaneo de 100 a 1.000 en 0,4 segundos utilizando un retardo entre escaneos de 0,3 segundos.

Método A4

- 5 Además del procedimiento general A: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Supelco Ascentis Express C18 (2,7 µm, 3,0 x 50 mm) con un caudal de 0,7 mL/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para realizar una condición de gradiente de 80% de A y 20% de B (mantenido durante 0,5 minutos) hasta 5% de A y 95 % de B en 2,5 minutos, mantenido durante 4,5 minutos y volver a las condiciones iniciales en 1,5 minutos y mantenido durante 1 minuto. Se utilizó un volumen de inyección de 5 µL. El voltaje del cono fue de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron mediante escaneo de 100 a 1.000 en 0,4 segundos utilizando un retardo entre escaneos de 0,3 segundos.

Método B1

- 15 Además del procedimiento general B: la UPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna de Waters Acquity BEH (híbrido de etilsiloxano/sílice puenteado) C18 (1,7 µm, 2,1 x 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 realizar una condición de gradiente de 84,2% de A y 15,8% de B (mantenido por 0,49 minutos) hasta 10,5 % de A y 89,5% de B en 2,18 minutos, mantenido durante 1,94 minutos y volver a las condiciones iniciales en 0,73 minutos, mantenido 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 escaneos de 0,1 segundos.

Método B2

- 25 Además del procedimiento general B: la UPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Waters Acquity BEH (híbrido de etilsiloxano/sílice puenteado) C18 (1,7 µm, 2,1 x 100 mm) con un caudal de 0,35 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 realizar una condición de gradiente de 90% de A y 10% de B (mantenido durante 0,5 minutos) hasta 8% de A y 92% de B en 3,5 minutos, mantenido durante 2 minutos y volver a las condiciones iniciales en 0,5 minutos, mantenido durante 1,5 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 1.000 en 0,2 segundos utilizando un retardo entre escaneos de 0,1 segundos.

Método C1

- 35 Además del procedimiento general C: La UPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Waters Acquity BEH (híbrido de etilsiloxano/sílice puenteado) C18 (1,7 µm, 2,1 x 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 realizar un estado de gradiente de 84,2% de A y 15,8% de B (sostenido por 0,49 minutos) hasta 10,5 % de A y 89,5% de B en 2,18 minutos, mantenido durante 1,94 minutos y volver a las condiciones iniciales en 0,73 minutos, mantenido 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 mediante escaneo de 100 a 1.000 en 0,15 segundos utilizando un retardo entre escaneos de 0,05 segundos.

40 Puntos de fusión

DSC:

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron con un DSC1 (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10 °C/minuto. La temperatura máxima fue de 350 °C. Los valores son los valores máximos.

- 45 Para varios compuestos, los puntos de fusión se obtuvieron con un banco caliente de Kofler, que consiste en una placa calentada con un gradiente de temperatura lineal, un indicador deslizante y una escala de temperatura en grados Celsius.

RMN

- 50 Los experimentos de RMN se llevaron a cabo utilizando un espectrómetro Bruker Avance 500 III y un Bruker Avance DRX 400 a temperatura ambiente, usando un bloqueo interno de deuterio y equipados con una cabeza de sonda de resonancia triple inversa (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N TXI) para 500 MHz y con una cabeza de 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).

Parte farmacológica

## Ensayos biológicos A

## FGFR1 (ensayo enzimático)

5 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<sub>2</sub> 6 mM, DTT 1 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,1 mM, Triton X-100 al 0,01%, Btn-Fit3 500 nM y ATP 5  $\mu$ M en presencia del compuesto (1% de DMSO final). Después de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con EU-anti P-Tyr 2,27 nM, EDTA 7 mM, SA-XL-665 31,25 nM y BSA al 0,02% que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después de eso, se midió la señal de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (excitación 340 nm, emisión 620 nm, emisión 655 nm) y los resultados se expresan en RFU (unidades de fluorescencia relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo 10  $\mu$ M a 0,1 nM) y se usó para calcular un valor de IC<sub>50</sub> (M) y pIC<sub>50</sub> (-logIC<sub>50</sub>).

## FGFR2 (ensayo enzimático)

15 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<sub>2</sub> 6 mM, DTT 1 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,1 mM, Triton X-100 al 0,01%, Btn-Fit3 500 nM 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 EU-anti P-Tyr 2,27 nM, EDTA 7 mM, SA-XL-665 31,25 nM y BSA al 0,02% que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después de eso, se midió la señal de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (excitación 340 nm, emisión 620 nm, emisión 655 nm) y los resultados se expresan en RFU (unidades de fluorescencia relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo 10  $\mu$ M a 0,1 nM) y se usó para calcular un valor de IC<sub>50</sub> (M) y pIC<sub>50</sub> (-logIC<sub>50</sub>).

## FGFR3 (ensayo enzimático)

25 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<sub>2</sub> 6 mM, DTT 1 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,1 mM, Triton X-100 al 0,01%, Btn-Fit3 500 nM y ATP 25  $\mu$ M en presencia del compuesto (1% de DMSO final). Después de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con EU-anti P-Tyr 2,27 nM, EDTA 7 mM, SA-XL-665 31,25 nM y BSA al 0,02% que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después de eso, se midió la señal de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (excitación 340 nm, emisión 620 nm, emisión 655 nm) y los resultados se expresan en RFU (unidades de fluorescencia relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo 10  $\mu$ M a 0,1 nM) y se usó para calcular un valor de IC<sub>50</sub> (M) y pIC<sub>50</sub> (-logIC<sub>50</sub>).

## FGFR4 (ensayo enzimático)

35 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<sub>2</sub> 6 mM, DTT 1 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,1 mM, Triton X-100 al 0,01%, Btn-Fit3 500 nM y ATP 5  $\mu$ M en presencia del compuesto (1% de DMSO final). Después de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con EU-anti P-Tyr 2,27 nM, EDTA 7 mM, SA-XL-665 31,25 nM y BSA al 0,02% que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después de eso, se midió la señal de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (excitación 340 nm, emisión 620 nm, emisión 655 nm) y los resultados se expresan en RFU (unidades de fluorescencia relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo 10  $\mu$ M a 0,1 nM) y se usó para calcular un valor de IC<sub>50</sub> (M) y pIC<sub>50</sub> (-logIC<sub>50</sub>).

## KDR (VEGFR2) (ensayo enzimático)

45 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<sub>2</sub> 6 mM, DTT 1 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,1 mM, Triton X-100 al 0,01%, Btn-Fit3 500 nM y ATP 3  $\mu$ M en presencia del compuesto (1% de DMSO final). Después de la incubación durante 120 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con EU-anti P-Tyr 2,27 nM, EDTA 7 mM, SA-XL-665 31,25 nM y BSA al 0,02% que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después de eso, se midió la señal de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (excitación 340 nm, emisión 620 nm, emisión 655 nm) y los resultados se expresan en RFU (unidades de fluorescencia relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo 10  $\mu$ M a 0,1 nM) y se usó para calcular un valor de IC<sub>50</sub> (M) y pIC<sub>50</sub> (-logIC<sub>50</sub>).

## Ba/F3-FGFR1 (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)

55 En una placa de 384 pozos, se rociaron 100 nL de la dilución del compuesto en DMSO antes de añadir 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 20.000 células por pozo de células transfectadas con Ba/F3-FGFR1. Las células se pusieron en una incubadora a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub>. Después de 24 horas, se agregaron 10  $\mu$ L de solución de Alamar Blue (K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>,

## ES 2 739 348 T3

0,5 mM  $K_4Fe(CN)_6$  0,5 mM, Resazurina 0,15 mM y regulador de fosfato 100 mM) a los pozos, se incubaron durante 4 horas a 37 °C y un 5% de  $CO_2$  antes de medir las RFU (unidades de fluorescencia relativas) (ejemplo, excitación 540 nm, emisión 590 nm) en un lector de placas de fluorescencia.

- 5 En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo de 10  $\mu M$  a 0,1 nM) y se usó para calcular un valor de  $IC_{50}$  (M) y  $pIC_{50}$  (-log $IC_{50}$ ). Como control, se realizó el mismo experimento en presencia de 10 ng/mL de IL3 murino.

Ba/F3-FGFR3 (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)

- 10 En una placa de 384 pozos, se rociaron 100 nL de la dilución del compuesto en DMSO antes de añadir 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 20.000 células por pozo de células transfectadas con Ba/F3-FGFR3. Las células se pusieron en una incubadora a 37 °C y 5% de  $CO_2$ . Después de 24 horas, se agregaron 10  $\mu L$  de solución de Alamar Blue ( $K_3Fe(CN)_6$ , 0,5 mM  $K_4Fe(CN)_6$  0,5 mM, Resazurina 0,15 mM y regulador de fosfato 100 mM) a los pozos, se incubaron durante 4 horas a 37 °C y un 5% de  $CO_2$  antes de medir las RFU (unidades de fluorescencia relativas) (ejemplo, excitación 540 nm, emisión 590 nm) en un lector de placas de fluorescencia.

- 15 En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo de 10  $\mu M$  a 0,1 nM) y se usó para calcular un valor de  $IC_{50}$  (M) y  $pIC_{50}$  (-log $IC_{50}$ ). Como control, se realizó el mismo experimento en presencia de 10 ng/mL de IL3 murino.

Ba/F3-KDR (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)

- 20 En una placa de 384 pozos, se rociaron 100 nL de la dilución del compuesto en DMSO antes de añadir 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 20.000 células por pozo de células transfectadas con Ba/F3-KDR. Las células se pusieron en una incubadora a 37 °C y 5% de  $CO_2$ . Después de 24 horas, se agregaron 10  $\mu L$  de solución de Alamar Blue ( $K_3Fe(CN)_6$ , 0,5 mM  $K_4Fe(CN)_6$  0,5 mM, Resazurina 0,15 mM y regulador de fosfato 100 mM) a los pozos, se incubaron durante 4 horas a 37 °C y un 5% de  $CO_2$  antes de medir las RFU (unidades de fluorescencia relativas) (ejemplo, excitación 540 nm, emisión 590 nm) en un lector de placas de fluorescencia.

25 En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo de 10  $\mu M$  a 0,1 nM) y se usó para calcular un valor de  $IC_{50}$  (M) y  $pIC_{50}$  (-log $IC_{50}$ ). Como control, se realizó el mismo experimento en presencia de 10 ng/mL de IL3 murino.

Ba/F3-FGFR4 (ensayo de proliferación celular)

- 30 En una placa de 384 pozos, se rociaron 100 nL de la dilución del compuesto en DMSO antes de añadir 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 20.000 células por pozo de células transfectadas con Ba/F3-FGFR4. Las células se pusieron en una incubadora a 37 °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, Resazurina 0,15 mM y regulador de fosfato 100 mM) a los pozos, se incubaron durante 4 horas a 37 °C y un 5% de  $CO_2$  antes de medir las RFU (unidades de fluorescencia relativas) (ejemplo, excitación 540 nm, emisión 590 nm) en un lector de placas de fluorescencia.

35 En este ensayo, se determinó el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo de 10  $\mu M$  a 0,1 nM) y se usó para calcular un valor de  $IC_{50}$  (M) y  $pIC_{50}$  (-log $IC_{50}$ ). Como control, se realizó el mismo experimento en presencia de 10 ng/mL de IL3 murino.

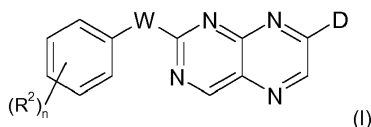
- 40 Los datos para los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se proporcionan en la Tabla A1,

Tabla A1

Compuesto No.	FGFR 1 pIC50	FGFR 2 pIC50	hFGFR3 pIC50	FGFR4 pIC50	VEGFR KDR pIC50	BAF3-FGFR1 (MENOS pIC50 DE IL3)	BAF3-FGFR1 (MAS pIC50 DE IL3)	BAF3-FGFR3 (MENOS pIC50 DE IL3)	BAF3-FGFR3 (MAS pIC50 DE IL3)	BAF3-KDR (MENOS pIC50 DE IL3)	BAF3-KDR (MAS pIC50 DE IL3)	BAF3-FGFR4 (pIC50)
1	8,1	8,0	7,4	7,0	7,0	7,0	5,0	<5	<5	5,1	<5	5,8
2	8,5	8,4	8,5	8,5	7,6	8,2	<5	<5	<5	~6,1	<5	7,6
3	7,1	7,5	7,6	7,0	<6	5,5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
4	7,0	6,8	7,1	6,5	<6	5,6	<5	<5	<5	<5	<5	~5,1
7	7,3	6,8	7,4	6,9	<6	5,8	<5	<5	<5	<5	<5	5,1
8	7,6	7,6	8,0	7,4	6,1	6,3	<5	<5	<5	<5	<5	6,0
9	7,5	7,6	7,6	7,1	6,4	6,7	<5	<5	<5	5,6	<5	6,2
10	6,8	6,7	6,9	~6,3	6,0	5,3	<5	<5	<5	<5	<5	5,3
11	6,7	6,5	7,0	6,5	<6	5,6	<5	<5	<5	<5	<5	5,3
13	8,4	8,1	8,4	8,1	6,6	7,4	<5	<5	<5	5,4	<5	6,7

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) :



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

5 W es -N(R<sup>3</sup>)-;

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de halógeno o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

D representa fenilo o un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros por anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho fenilo o heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>;

10 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>, hidroxil-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, -alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -OC(=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)-C<sub>1-6</sub>-alquil-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>, hidroxil-alquilo 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>;

20 R<sup>3</sup> representa hidroxil-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo 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>, alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, o alquilo C<sub>2-6</sub>;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, hidroxil-alquilo 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 el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar cada uno opcionalmente sustituido 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 -NH-S(=O)-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>;

30 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 contiene al 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 sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada sustituyente independientemente siendo seleccionado entre ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano-C<sub>1-6</sub>-alquilo, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquil 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) 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>;

40 R<sup>9</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un heterociclilo saturado de 3 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o un heterociclilo aromático o saturado de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, dicho heterociclilo saturado o aromático de 5 o 6 miembros, cada uno opcionalmente y cada uno independientemente estando sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada sustituyente independientemente siendo seleccionado entre =O, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, carboxilo, hidroxil-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>-OC(=O)-, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>-OC(=O)-, alquilo C<sub>1-4</sub>-C(=O)-, alcoxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> en el que cada alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar cada uno opcionalmente sustituido 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 está opcionalmente sustituido con R<sup>16</sup>, un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R<sup>16</sup>;

- R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> cada uno independientemente representan hidrógeno, carboxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano-alquilo 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 el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede opcionalmente estar sustituido 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>;
- 10 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 saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido 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>;
- 15 R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> cada uno independientemente representan hidrógeno, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre 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>;
- n representa independientemente un número entero igual a 2, 3 o 4;
- un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
- 20 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que D es pirazolilo opcionalmente sustituido.
3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sup>3</sup> representa hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>.
- 25 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que n es 2 o 4.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que W es -N(R<sup>3</sup>)-, D es fenilo o un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros, en el que dicho fenilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>; n es 2, 3 o 4; R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1-4</sub> o halo; R<sup>3</sup> es hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>; R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 30 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que D es fenilo o pirazolilo opcionalmente sustituido.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en terapia.
- 35 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para:
- (i) uso en la profilaxis o el tratamiento de cáncer mediado por una FGFR quinasa; o
- (ii) uso en la profilaxis o el tratamiento de cáncer; o
- (iii) 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
- 40 (iv) uso 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 oral de células escamosas; o
- (v) uso en el tratamiento de cáncer en el que el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, en particular NSCLC, carcinoma de células escamosas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de próstata; o
- 45 (vi) uso en el tratamiento de cáncer en el que el cáncer es mieloma múltiple; o
- (vii) uso en el tratamiento de cáncer en el que el cáncer es mieloma múltiple positivo para translocación t(4;14); o

- (viii) uso en el tratamiento de cáncer en el que el cáncer es cáncer de vejiga; o
- (ix) uso en el tratamiento de cáncer en el que el cáncer es cáncer de vejiga con una translocación cromosómica de FGFR3; o
- (x) uso en el tratamiento de cáncer en el que el cáncer es cáncer de vejiga con una mutación puntual de FGFR3; o
- 5 (xi) uso en el tratamiento de cáncer en el que el cáncer es un tumor con un mutante de FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4; o
- (xii) uso en el tratamiento de cáncer en el que el cáncer es un tumor con un mutante de ganancia de función de FGFR2 o FGFR3; o
- (xiii) uso en el tratamiento de cáncer en el que el cáncer es un tumor con sobreexpresión de FGFR1; o
- 10 (xiv) uso en el tratamiento de cáncer en el que dicho compuesto se usa en combinación con uno o más agentes anticancerígenos; o
- (xv) uso en el tratamiento de cáncer en el que dicho compuesto se usa en combinación con uno o más agentes anticancerígenos y en el que los uno o más agentes anticancerígenos comprenden un inhibidor de quinasa.
- 15 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
12. Una combinación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 con uno o más agentes anticancerígenos.
- 20 13. Un producto que contiene como primer ingrediente activo, un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 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.