

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 179**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/04** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 31/4375** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2013 PCT/GB2013/051428**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2013 WO13179034**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2013 E 13731851 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 2861584**

54 Título: **Derivados de piridopirazina y naftiridina para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

**30.05.2012 GB 201209609**

**30.05.2012 US 201261653140 P**

**14.03.2013 US 201361782210 P**

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

**03.11.2020**

73 Titular/es:

**ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)**

**436 Cambridge Science Park**

**Milton Road, Cambridge CB4 0QA, GB**

72 Inventor/es:

**ANGIBAUD, PATRICK RENÉ;**

**PILATTE, ISABELLE NOËLLE CONSTANCE y**

**QUEROLLE, OLIVIER ALEXIS GEORGES**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 791 179 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**

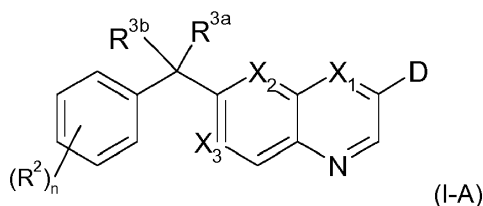
Derivados de piridopirazina y naftiridina para el tratamiento del cáncer

Campo de la invención

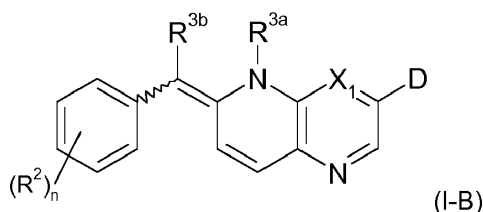
5 La invención se refiere a nuevos compuestos derivados de piridopirazina y naftiridina, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y a dichos compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades, por ejemplo cáncer.

Resumen de la invención

Se divulgan compuestos de fórmula (I-A) o (I-B):



10 o



que incluye cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo, en el que para (I-A)

X<sub>1</sub> es N, X<sub>2</sub> es N y X<sub>3</sub> es CH; o

15 X<sub>1</sub> es CR<sup>3d</sup>, X<sub>2</sub> es N y X<sub>3</sub> es CH; o

X<sub>1</sub> es CR<sup>3d</sup>, X<sub>2</sub> es CR<sup>3d</sup> y X<sub>3</sub> es N;

para (I-B)

X<sub>1</sub> es N o CR<sup>3d</sup>;

20 cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxihaloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub> en donde cada alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihaloalcoxi C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, R<sup>13</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con R<sup>13</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -C(=O)-R<sup>13</sup>, alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido con R<sup>13</sup>, alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido con -C(=O)-R<sup>13</sup>, -C(=O)-R<sup>13</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con

25 -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido con -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; o cuando dos grupos R<sup>2</sup> están unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden tomarse en conjunto para formar un radical de fórmula:

-O-(C(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-;

-X-CH=CH-; o

30 -X-CH=N-; en donde R<sup>17</sup> representa hidrógeno o flúor, p representa 1 o 2 y X representa O o S;

D representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros de anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros de anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde 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>;

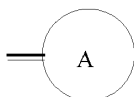
R<sup>1</sup> representa hidrógeno, halo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(=O)-O- alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6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

R<sup>3a</sup> representa -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialqueno C<sub>2-6</sub>, hidroxialqueno C<sub>2-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con carboxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub> alquilo C<sub>1-6</sub>-O-C(=O)-, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub> alquilo C<sub>1-6</sub>-C(=O)-, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> en donde cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente 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 y R<sup>9</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo y -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o dos halógenos y -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-C(R<sup>12</sup>)=N-O-R<sup>12</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -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>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>13</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(OH)<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(Oalquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>; con la condición de que para un compuesto de fórmula (I-B), R<sup>3a</sup> no puede representar -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;

R<sup>3b</sup> representa hidrógeno o hidroxilo; con la condición de que si R<sup>3a</sup> representa -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, entonces R<sup>3b</sup> representa hidrógeno; o

para un compuesto de fórmula (I-A), R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> también pueden tomarse en conjunto 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



en donde el anillo A es un heterociclo saturado monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N, O o S, dicho heteroátomo no siendo posicionado en la posición alfa del doble enlace, en donde el anillo A está opcionalmente siendo sustituido con ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo 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>;

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>;

R<sup>3d</sup> representa hidrógeno, cloro, hidroxilo, o alcoxi C<sub>1-6</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>, 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 donde cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar 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>;

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 siendo cada uno independientemente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, siendo cada sustituyente seleccionado independientemente de ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>,

5 alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>-O-C(=O)-, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

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

10 R<sup>9</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquenilo 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>, cicloalquenilo C<sub>3-8</sub>, fenilo, naftilo, o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros, cada uno opcionalmente y cada uno independientemente sufriendo sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, siendo cada sustituyente seleccionado independientemente de =O, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>-O-C(=O)-, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>-O-C(=O)-, alquilo C<sub>1-4</sub>-C(=O)-, alcoxi C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub> en donde cada alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar 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

15 -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 donde el fenilo está opcionalmente sustituido con R<sup>16</sup>, a 5 o heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R<sup>16</sup>;

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

25 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan cada uno independientemente 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 donde cada alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente 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>,

30 -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>;

35 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 donde dicho cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente 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>;

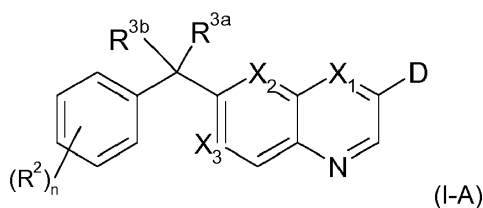
40 R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino o mono- o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino;

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>;

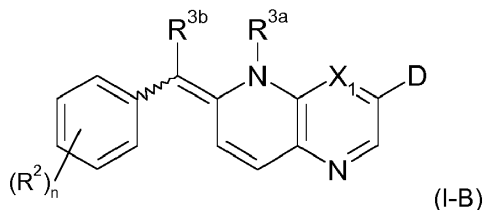
n representa independientemente un entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

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

45 De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B):



o



que incluye cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo, en el que para (I-A)

5  $X_1$  es N,  $X_2$  es N y  $X_3$  es CH; o

$X_1$  es  $CR^{3d}$ ,  $X_2$  es N y  $X_3$  es CH; o

$X_1$  es  $CR^{3d}$ ,  $X_2$  es  $CR^{3d}$  y  $X_3$  es N;

para (I-B)

$X_1$  es N o  $CR^{3d}$ ;

10 cada  $R^2$  se selecciona independientemente de hidroxilo y alcoxi  $C_{1-4}$ ;

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

$R^1$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

15  $R^{3a}$  representa hidroxilo, hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-C(=O)-O$ -alquilo  $C_{1-6}$  o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $R^9$ ;

$R^{3b}$  representa hidrógeno o hidroxilo; o

para un compuesto de fórmula (I-A),  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  también pueden tomarse en conjunto para formar  $=O$ , o para formar  $=CH-C_{0-4}$  alquilo sustituido con  $R^{3c}$ ;

20  $R^{3c}$  representa hidroxilo,  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$  o ciano;

$R^{3d}$  representa hidrógeno;

$R^9$  representa un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido con  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ;

$R^{14}$  y  $R^{15}$  representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

n representa independientemente un entero igual a 1 o 2;

25 un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo. Los documentos WO1999/17759, WO2006/092430, WO2008/003702, WO01/68047, WO2005/007099, WO2004/098494, WO2009/141386, WO 2004/030635, WO 2008/141065, WO 2011/026579, WO 2011/028947, WO 00/42026, WO2008/138878, WO2004/104003, WO2004/104002, WO2007/079999, WO2007/054556, WO2010/084152, US2005/0272736, US2005/0272728, US2007/0123494, WO2011/135376, WO2012/073017, WO2013/061074, 30 WO2013/061081, WO2013/061077 y WO2013/061080 cada uno de los cuales divulga una serie de derivados de heterociclilo.

Descripción detallada de la invención

A menos que el contexto indique otra cosa, 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, IB, IC, ID, IE, IF, IG), subgrupos, preferencias, realizaciones y ejemplos como se definen aquí.

El prefijo " $C_{x-y}$ " (donde x y y son enteros) como se usa en este documento se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Por lo tanto, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$  contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi  $C_{1-4}$  contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y así sucesivamente.

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

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

- 5 El término 'alqueno C<sub>2-4</sub>' o 'alqueno C<sub>2-6</sub>', como se usa en el presente 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.

10 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.

El término 'alcoxi C<sub>1-4</sub>' o 'alcoxi C<sub>1-6</sub>' como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo -O-alquilo C<sub>1-6</sub> en donde alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> son como se definen en el presente documento. Ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares.

- 15 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 aquí como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> son como se definen en el presente documento. Ejemplos de tales grupos incluyen metoxietilo, etoxietilo, propoximetilo, butoxipropilo y similares.

20 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. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo y similares.

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

- 25 El término 'hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>' o 'hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>' como se usa en el presente 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 se reemplaza con un grupo hidroxilo. Los términos 'hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>' o 'hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>' por lo tanto incluyen monohidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, monohidroxialquilo C<sub>1-6</sub> y también polihidroxialquilo C<sub>1-4</sub> y polihidroxialquilo C<sub>1-6</sub>. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados por un grupo hidroxilo, por lo que el hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> o hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> puede tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Ejemplos de tales grupos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y similares.

- 30 El término 'haloalquilo C<sub>1-4</sub>' o 'haloalquilo C<sub>1-6</sub>' como se usa en el presente 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 se reemplaza con 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 con un halógeno, por lo que el haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub> puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetilo, fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

- 40 El término 'hidroxilalquilo C<sub>1-4</sub>' o 'hidroxilalquilo C<sub>1-6</sub>' como se usa en el presente 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 se reemplaza con un grupo hidroxilo y uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. El término 'hidroxilalquilo C<sub>1-4</sub>' o 'hidroxilalquilo C<sub>1-6</sub>' se refiere, por lo tanto, a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> en el que uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un halógeno.

- 45 El término 'hidroxialcoxi' o 'hidroxialcoxi 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> en el que el grupo alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> es como se definió anteriormente y uno o más de un átomo de hidrógeno del grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> se reemplaza con un grupo hidroxilo. El término 'hidroxialcoxi C<sub>1-4</sub>' o 'hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>' incluye, por lo tanto, monohidroxialcoxi C<sub>1-4</sub>, monohidroxialcoxi C<sub>1-6</sub> y también polihidroxialcoxi y polihidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados con un grupo hidroxilo, por lo que el hidroxialcoxi C<sub>1-4</sub> o hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub> puede tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Ejemplos de tales grupos incluyen hidroximetoxi, hidroxietoxi, hidroxipropoxi y similares.

- 50 El término 'haloalcoxi C<sub>1-4</sub>' o 'haloalcoxi C<sub>1-6</sub>' como se usa en el presente 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>' incluyen, por lo tanto, 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 el haloalcoxi C<sub>1-6</sub> puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetiloxi, difluorometoxi o trifluorometoxi y similares.

- 5 El término 'hidroxihaloalcoxi C<sub>1-4</sub>' como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-alquilo C<sub>1-4</sub> en el que el grupo alquilo C<sub>1-4</sub> es como se define en 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>' se refiere, por lo tanto, 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.
- 10 El término 'haloalcoxi C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>' como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub> en el que el alquilo C<sub>1-4</sub> es como se define en el presente documento y 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>' se refiere, por lo tanto, a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub> en el que en uno o en ambos grupos alquilo C<sub>1-4</sub>, uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un halógeno y en donde el alquilo C<sub>1-4</sub> es como se define aquí. Preferiblemente, en uno de los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. Preferiblemente, haloalcoxi C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub> significa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.
- 15 El término 'hidroxihaloalcoxiC<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>' como se usa en este 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 aquí y en donde en uno o ambos grupos alquilo C<sub>1-4</sub> uno o más de uno el 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 'hidroxihaloalcoxiC<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>' se refieren, por lo tanto, 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 grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un halógeno y en el que el alquilo C<sub>1-4</sub> es como se define aquí.
- 20 El término "hidroxialquenilo C<sub>2-6</sub>" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub> en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo y en el que el alquenilo C<sub>2-6</sub> es como se define en el presente documento.
- 25 El término 'hidroxialquinilo C<sub>2-6</sub>' como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub> en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo y en el que el alquinilo C<sub>2-6</sub> es como se define en el presente documento.
- El término fenilalquilo C<sub>1-6</sub> 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.
- 30 El término cianoalquilo C<sub>1-4</sub> o cianoalquilo C<sub>1-6</sub> 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, incluirá, a menos que el contexto indique otra cosa, sistemas de anillos tanto aromáticos como no aromáticos. Así, por ejemplo, el término "grupo heterociclilo" incluye dentro de su alcance sistemas de anillos heterociclilo aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y totalmente saturados. En general, a menos que el contexto indique otra cosa, tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, de 3 a 12 miembros del anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros del anillo. La referencia a 4 a 7 miembros del anillo incluye 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo y la referencia a 4 a 6 miembros del anillo incluye 4, 5 o 6 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros del anillo, más usualmente 3 a 7, y preferiblemente 5, 6 o 7 miembros del anillo, más preferiblemente 5 o 6 miembros del anillo. Ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros del anillo, y más habitualmente 9 o 10 miembros del anillo. Cuando se hace referencia aquí a grupos heterociclilo, el anillo heterociclilo puede, a menos que el contexto indique otra cosa, estar opcionalmente sustituido (es decir, no sustituido o sustituido) por uno o más sustituyentes como se discute en el presente documento.
- 35 Los grupos heterociclilo pueden ser grupos heteroarilo que tienen de 5 a 12 miembros del anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros del anillo. El término "heteroarilo" se usa en el presente documento para denotar un grupo heterociclilo que tiene carácter aromático. El término "heteroarilo" abarca sistemas de anillos policíclicos (por ejemplo, bicíclicos) en los que uno o más anillos 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.
- 45 Ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros del anillo, y más usualmente de cinco a diez miembros del anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco o seis miembros o una estructura bicíclica formada por anillos fusionados de cinco y seis miembros o dos anillos fusionados de seis miembros, o dos anillos fusionados de cinco miembros. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cinco heteroátomos típicamente seleccionados 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 del anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el
- 50
- 55

número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluidos los sustituyentes del grupo amino del anillo, será inferior a cinco.

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

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

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

- 30 Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, 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).

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

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

- 40 Un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno debe contener al menos un átomo de nitrógeno del 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 usualmente hasta 2 nitrógenos, por ejemplo un solo nitrógeno. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno 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.
- 45



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

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

El término "grupo no aromático" abarca, a menos que el contexto indique otra cosa, sistemas de anillo insaturados sin carácter aromático, sistemas de anillo heterocíclico parcialmente saturados y totalmente saturados. Los términos "insaturado" y "parcialmente saturado" se refieren a anillos en los que las 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 "completamente saturado" se refiere a los anillos donde no hay enlaces múltiples entre los átomos del anillo. Los grupos heterocíclico saturados incluyen piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina. Los grupos heterocíclico parcialmente saturados incluyen pirazolininas, por ejemplo 2-pirazolina y 3-pirazolina.

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

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

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

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

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

El término "carbocíclico", como se usa en el presente documento, incluirá, a menos que el contexto indique otra cosa, que incluya sistemas de anillos aromáticos y no aromáticos. Así, por ejemplo, el término "grupo carbocíclico" incluye dentro de su alcance sistemas de anillos carbocíclico aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y totalmente saturados. En general, a menos que el contexto indique otra cosa, tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, de 3 a 12 miembros del anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros del anillo. La referencia a 4 a 7 miembros del anillo incluye 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo y la referencia a 4 a 6 miembros del anillo incluye 4, 5 o 6 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros del anillo, más usualmente 3 a 7, y preferiblemente 5, 6 o 7 miembros del anillo, más preferiblemente 5 o 6 miembros del anillo. Ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros del anillo, y más usualmente 9 o 10 miembros del anillo. Cuando se hace referencia en el presente documento a grupos

carbociclilo, el anillo de carbociclilo puede, a menos que el contexto indique otra cosa, estar opcionalmente sustituido (es decir, no sustituido o sustituido) por uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento.

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

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

Siempre que se use aquí anteriormente o de aquí en adelante, que los sustituyentes pueden seleccionarse cada uno independientemente de una lista de numerosas definiciones, se pretende que todas las combinaciones posibles sean químicamente posibles. Siempre que se use aquí anteriormente o de aquí en adelante que un sustituyente particular se sustituye adicionalmente con dos o más grupos, tales como, por ejemplo, hidroxihaloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxihaloalcoxi C<sub>1-4</sub>, se pretende que todas las combinaciones posibles sean químicamente posibles.

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

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

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A) en la que X<sub>1</sub> es N, X<sub>2</sub> es N y X<sub>3</sub> es CH.

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

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

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), en la que X<sub>1</sub> es CR<sup>3d</sup>.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), en la que X<sub>1</sub> es N.

20 Se divulga que D representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros de anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros de 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 sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

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

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

Se divulga que D representa fenilo o naftilo, en donde 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>.

35 Se divulga que D representa un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros de 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 divulga que D representa un heterociclilo monocíclico de 5 a 12 miembros aromáticos 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>.

40 En una realización, D representa un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros de 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 de 5 o 6 miembros aromáticos 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>.

45 En una realización, D representa un heterociclilo monocíclico de 5 miembros de 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 En una realización, D representa un heterociclilo aromático monocíclico de 5 miembros de 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 pirazolilo (por ejemplo, pirazol-4ilo), 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>.

5 En una realización, D representa un heterociclilo monocíclico de 6 anillos 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>.

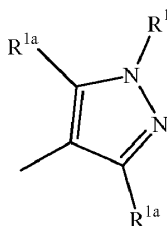
En una realización, D representa un heterociclilo aromático monocíclico de 6 anillos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

10 En una realización, D representa un heterociclilo monocíclico totalmente saturado de 6 anillos 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 divulga que D representa un heterociclilo bicíclico de 12 miembros de 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>.

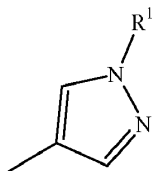
15 Se divulga que D representa un heterociclilo aromático bicíclico de 12 miembros de anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>1</sup>.

Se divulga que D representa



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

Se divulga que, D representa



35 en donde R<sup>1</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> en donde 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 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-R<sup>6</sup>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(OH)<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(Oalquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>.

Se divulga que, D es distinto de pirazolilo, en particular D es piridinilo, fenilo, pirolilo, pirimidinilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos. Dichos sustituyentes opcionales pueden representar halo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -

C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -O-C(=O)- alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>.

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

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

En una realización, D es pirazolilo opcionalmente sustituido.

En una realización, D es morfolinilo.

- 10 Se divulga que R<sup>1</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> en donde 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 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-R<sup>6</sup>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(OH)<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -P(=O)(Oalquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>.

- 20 Se divulga que R<sup>1</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> en donde 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 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-R<sup>6</sup>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

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

En una realización, R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>. En una realización, R<sup>1</sup> representa metilo.

- 25 Se divulga que cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, R<sup>13</sup>, alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido con R<sup>13</sup>, -C(=O)-R<sup>13</sup>,

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido con NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; o cuando dos grupos R<sup>2</sup> están unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden tomarse en conjunto para formar un radical de fórmula -O-(C(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O- en donde R<sup>17</sup> representa hidrógeno o flúor y p representa 1 o 2.

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

Se divulga que uno o más R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1-4</sub>, por ejemplo CH<sub>3</sub>O-, o halógeno, por ejemplo flúor.

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

- 35 Se divulga que n es igual a 0. En una realización, n es igual a 1. En una realización, n es igual a 2. Se divulga que n es igual a 3. Se divulga que n es igual a 4.

Se divulga que 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.

- 40 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-.

Se divulga que 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.

- 45 Se divulga que 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.

Se divulga que 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.

Se divulga que 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



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)(Oalquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, para un compuesto de fórmula (I-B).

10 Se divulga que, R<sup>3a</sup> es -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo 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 donde 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

15 -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -O-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 -O-C(=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>)=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 -C(=O)-R<sup>9</sup>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno 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)-.

20 Se divulga que R<sup>3a</sup> es -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo 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>.

En una realización R<sup>3a</sup> es hidroxilo; alquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialcoxi 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>, en particular alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con opcionalmente imidazolilo sustituido, en particular con imidazol-2-ilo opcionalmente sustituido. En particular para un compuesto de fórmula (I-A).

En una realización, R<sup>3a</sup> es hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>. En particular para un compuesto de fórmula (I-B).

25 En una realización, R<sup>3a</sup> es hidroxietilo.

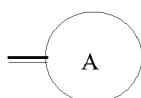
En una realización, R<sup>3a</sup> representa hidroxilo.

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

En una realización, R<sup>3b</sup> representa hidroxilo.

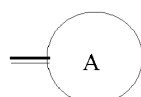
En una realización, R<sup>3a</sup> representa hidroxilo y R<sup>3b</sup> representa hidrógeno.

30 Se divulga que R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se toman en conjunto 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



35 en donde el anillo A es un heterociclo saturado monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N, O o S, dicho heteroátomo no siendo posicionado en la posición alfa del doble enlace, en donde el anillo A está opcionalmente siendo sustituido con ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo 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 divulga que R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se toman en conjunto 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



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

En una realización, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se toman en conjunto para formar =O.

45 Se divulga que R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se toman en conjunto para formar ciclopropilo junto con el átomo de carbono al que están unidos.

En una realización, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se toman en conjunto para formar =CH-alquilo C<sub>0-4</sub> sustituido con R<sup>3c</sup>.

En una realización, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se toman en conjunto para formar =CH-alquilo C<sub>0-4</sub> sustituido con R<sup>3c</sup> en el que R<sup>3c</sup> representa ciano.

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

- 5 Se divulga 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>.

Se divulga 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>.

En una realización, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se toman en conjunto para formar =CH-alquilo C<sub>0-4</sub> 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>.

- 10 En una realización, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se toman en conjunto para formar = CH-alquilo C<sub>1-4</sub> en la configuración Z.

En una realización, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se toman en conjunto para formar = CH-alquilo C<sub>1-4</sub> en la configuración E.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B) en la que R<sup>3b</sup> representa hidroxilo y R<sup>3a</sup> representa hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>.

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

- 15 Se divulga 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 saturado de 6 miembros 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,

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

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

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

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 en el 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 en conjunto 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 heteroátomo de azufre y un nitrógeno,

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

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

- 40 un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros que contiene un heteroátomo de oxígeno y dos 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 uno de oxígeno,

un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno y uno de 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 uno de oxígeno, y fenilo o naftilo, en particular fenilo.

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

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

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

15 Se divulga que,  $R^9$  representa un heterociclo aromático o saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo, piroldinilo, oxazolidinilo. Se divulga que, 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 donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con  $R^{16}$ ; o  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ .

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

25 Se divulga que  $R^{10}$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ .

Se divulga que  $R^{10}$  es hidrógeno.

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

Se divulga que  $R^{10}$  y  $R^{11}$  representan hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ .

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

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

Se divulga que  $R^{12}$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-4}$ .

Se divulga que  $R^{13}$  representa un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N u O.

40 En una realización,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ .

45 En una realización de la invención, n representa un entero igual a 2; y cada  $R^2$  representa alcoxi  $C_{1-4}$ , por ejemplo  $CH_3O-$ ;  $R^{3a}$  representa hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $R^9$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-C(=O)-O-$ alquilo  $C_{1-6}$ ; o  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se toman en conjunto para formar =O, o para formar =CH-alquilo  $C_{0-4}$  sustituido con  $R^{3c}$ ;  $R^{3c}$  representa hidroxilo o  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ ;  $R^{3b}$  representa hidrógeno o hidroxilo;  $R^{3d}$  representa hidrógeno; D representa pirazolilo sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^9$  representa un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ .

En una realización de la invención, n representa un entero igual a 1 o 2; y cada  $R^2$  representa hidroxilo o alcoxi  $C_{1-4}$ , por ejemplo  $CH_3O-$ ;  $R^{3a}$  representa hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido



con R<sup>9</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>; o R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se toman en conjunto para formar =O, o para formar =CH-alquilo C<sub>0-4</sub> sustituido con R<sup>3c</sup>; R<sup>3c</sup> representa hidroxilo, ciano o -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>; R<sup>3b</sup> representa hidrógeno o hidroxilo; R<sup>3d</sup> representa hidrógeno; D representa morfolinilo o pirazolilo sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>9</sup> representa un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, como por ejemplo imidazolilo, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>.

En una realización de la invención, el compuesto es un compuesto de fórmula (I-A), en la que n representa un entero igual a 2; y cada R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1-4</sub>, por ejemplo CH<sub>3</sub>O-; R<sup>3a</sup> representa hidroxilo; hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> tal como, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH; hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub> tal como, por ejemplo, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo CH<sub>3</sub>-; alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo -CH<sub>3</sub>, sustituido con R<sup>9</sup>, por ejemplo imidazolilo o imidazolilo sustituido; 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>; o R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se toman en conjunto para formar =O, o para formar =CH-alquilo C<sub>0-4</sub>, por ejemplo =CH-CH<sub>2</sub>-, sustituido con R<sup>3c</sup>; R<sup>3c</sup> representa hidroxilo o -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>; R<sup>3b</sup> representa hidrógeno o hidroxilo; R<sup>3d</sup> representa hidrógeno; D representa pirazolilo sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub> tal como, por ejemplo, -CH<sub>3</sub>; R<sup>9</sup> representa un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, -S(=O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, por ejemplo CH<sub>3</sub>-. En particular, en el compuesto de fórmula (I-A), X<sub>1</sub> es N, X<sub>2</sub> es N y X<sub>3</sub> es CH, o X<sub>1</sub> es CR<sup>3d</sup>, X<sub>2</sub> es N y X<sub>3</sub> es CH.

En una realización de la invención, el compuesto es un compuesto de fórmula (I-A), en la que n representa un entero igual a 1 o 2; y cada R<sup>2</sup> representa hidroxilo o alcoxi C<sub>1-4</sub>, por ejemplo CH<sub>3</sub>O-; R<sup>3a</sup> representa hidroxilo; hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> tal como, por ejemplo, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH; hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub> tal como, por ejemplo, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo CH<sub>3</sub>-; alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo -CH<sub>3</sub>, sustituido con R<sup>9</sup>, por ejemplo imidazolilo o imidazolilo sustituido; 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> o -CH<sub>2</sub>-C(=O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se toman en conjunto para formar =O, o para formar =CH-alquilo C<sub>0-4</sub>, por ejemplo =CH- o =CH-CH<sub>2</sub>-, sustituido con R<sup>3c</sup>; R<sup>3c</sup> representa hidroxilo, ciano o -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>; R<sup>3b</sup> representa hidrógeno o hidroxilo; R<sup>3d</sup> representa hidrógeno; D representa morfolinilo o pirazolilo sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub> tal como, por ejemplo, -CH<sub>3</sub>; R<sup>9</sup> representa un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, como por ejemplo imidazolilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, -S(=O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, por ejemplo CH<sub>3</sub>-. En particular, en el compuesto de fórmula (I-A), X<sub>1</sub> es N, X<sub>2</sub> es N y X<sub>3</sub> es CH, o X<sub>1</sub> es CR<sup>3d</sup>, X<sub>2</sub> es N y X<sub>3</sub> es CH, o X<sub>1</sub> es CR<sup>3d</sup>, X<sub>2</sub> es CH y X<sub>3</sub> es N.

En una realización de la invención, el compuesto es un compuesto de fórmula (I-B), en donde n representa un entero igual a 2; y cada R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1-4</sub>, por ejemplo CH<sub>3</sub>O-; R<sup>3a</sup> representa hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>3b</sup> representa hidroxilo; R<sup>3d</sup> representa hidrógeno; D representa pirazolilo sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>. En particular, en el compuesto de fórmula (I-B), X<sub>1</sub> es N.

En una realización, D es un heterociclilo aromático monocíclico de 5 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>, y en el que se aplica uno o más de los siguientes:

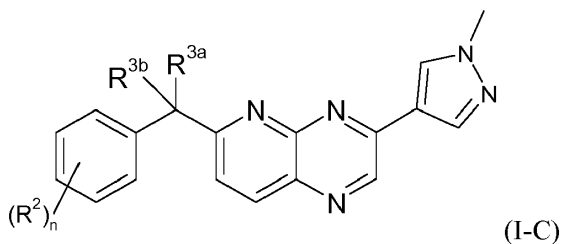
n es 2;

R<sup>2</sup> es alquilooxi C<sub>1-6</sub>;

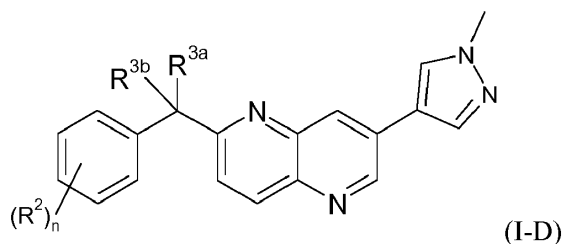
R<sup>2</sup> se coloca en las posiciones 3 y 5.

Se divulga que D es piridinilo, fenilo, pirrolilo, pirimidinilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos, más en particular D es piridinilo, fenilo, pirrolilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos y n es 2; incluso más en particular, D es piridinilo, fenilo, pirrolilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos; n es 2; R<sup>2</sup> es alquilooxi C<sub>1-6</sub>; incluso además en particular, D es piridinilo, fenilo, pirrolilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos; n es 2; R<sup>2</sup> es alquilooxi C<sub>1-6</sub> y dicho R<sup>2</sup> se coloca en la posición 3 y 5.

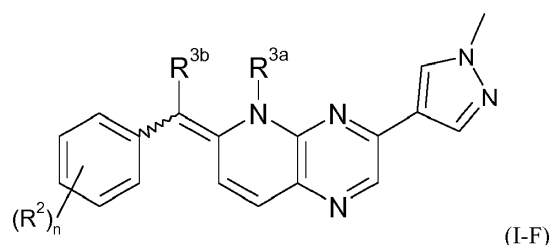
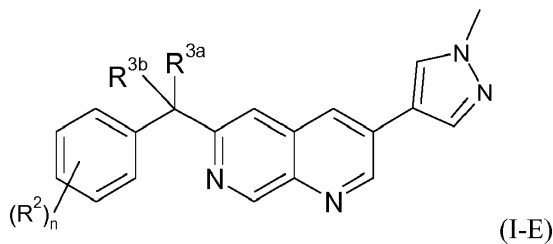
En una realización, se proporcionan compuestos de fórmula



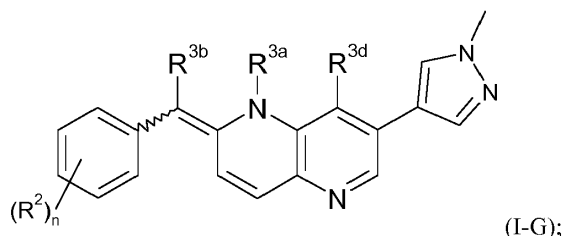
o



o



5 o



incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo;

en donde n, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>3d</sup> son como se definen aquí;

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

- 10 Se divulga compuestos de fórmula (I-C), (I-D), (I-E), (I-F) o (I-G) que incluyen cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica de los mismos, en donde:

R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1-4</sub> (por ejemplo CH<sub>3</sub>O-) o halógeno (por ejemplo fluoro); en particular alcoxi C<sub>1-4</sub> (por ejemplo CH<sub>3</sub>O-); y

- 15 R<sup>3a</sup> representa hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>) sustituido con R<sup>9</sup> (por ejemplo, en donde R<sup>9</sup> representa un heterocíclo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo imidazolilo, pirimidinilo o pirazinilo opcionalmente sustituidos), alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>) 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>);

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

- 20 Se divulgan compuestos de fórmula (I-C) o Fórmula (I-D) que incluyen cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica de los mismos, en donde:

R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1-4</sub> (por ejemplo CH<sub>3</sub>O-) o halógeno (por ejemplo fluoro); y

5 R<sup>3a</sup> representa hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 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 (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CHOHCF<sub>3</sub>). alquilo C<sub>1-4</sub>(por ejemplo, metilo) sustituido con R<sup>9</sup> (por ejemplo, en donde R<sup>9</sup> representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo, imidazolilo no sustituido (por ejemplo, imidazol-2-ilo), pirimidinilo no sustituido (por ejemplo, pirimidin-2-ilo), pirazinilo no sustituido o imidazolilo sustituido con -S(O)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> en el que uno de R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-6</sub>, para ejemplo -CH<sub>3</sub> o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (por ejemplo, R<sup>3</sup> representa-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),

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

10 Se divulgan compuestos de fórmula (I-C) que incluyen cualquier forma isomérica tautomérica o estereoquímicamente de los mismos, en donde:

R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1-4</sub> (por ejemplo CH<sub>3</sub>O-) o halógeno (por ejemplo fluoro); y

15 R<sup>3a</sup> representa hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 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 (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), hidroxihaloalquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, CH<sub>2</sub>CHOHCF<sub>3</sub>). alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>) sustituido con R<sup>9</sup> (por ejemplo, en donde R<sup>9</sup> representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo imidazolilo, pirimidinilo o pirazinilo opcionalmente sustituido), alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>) sustituido con -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> en donde 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>),

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

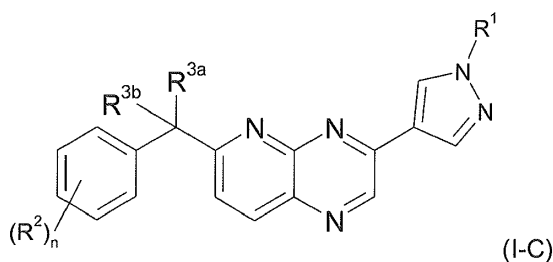
Se divulgan compuestos de Fórmula (I-D) que incluyen cualquier forma isomérica tautomérica o estereoquímicamente de los mismos, en donde:

R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1-4</sub> (por ejemplo CH<sub>3</sub>O-) o halógeno (por ejemplo fluoro); y

25 R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>) 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>) (por ejemplo, R<sup>3a</sup> representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

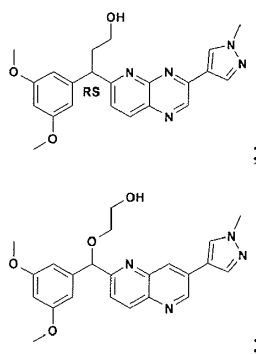
los N-óxidos de los mismos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos de los mismos.

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

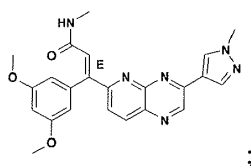


30 en LA QUE n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son como se definen aquí.

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

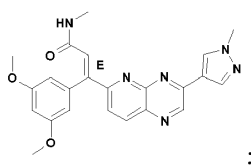
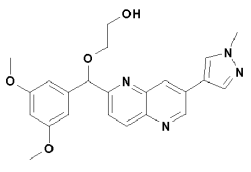
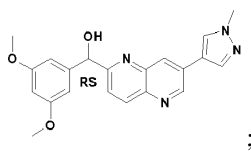
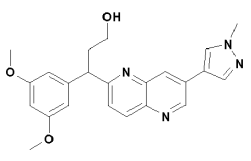
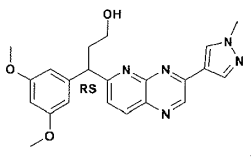


o



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

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



5

o

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

Para evitar dudas, debe entenderse que cada preferencia general y específica, realización y ejemplo para un sustituyente puede combinarse, 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 aquí y como están limitados por el alcance de las reivindicaciones y que todas de tales realizaciones están abarcadas por esta invención.

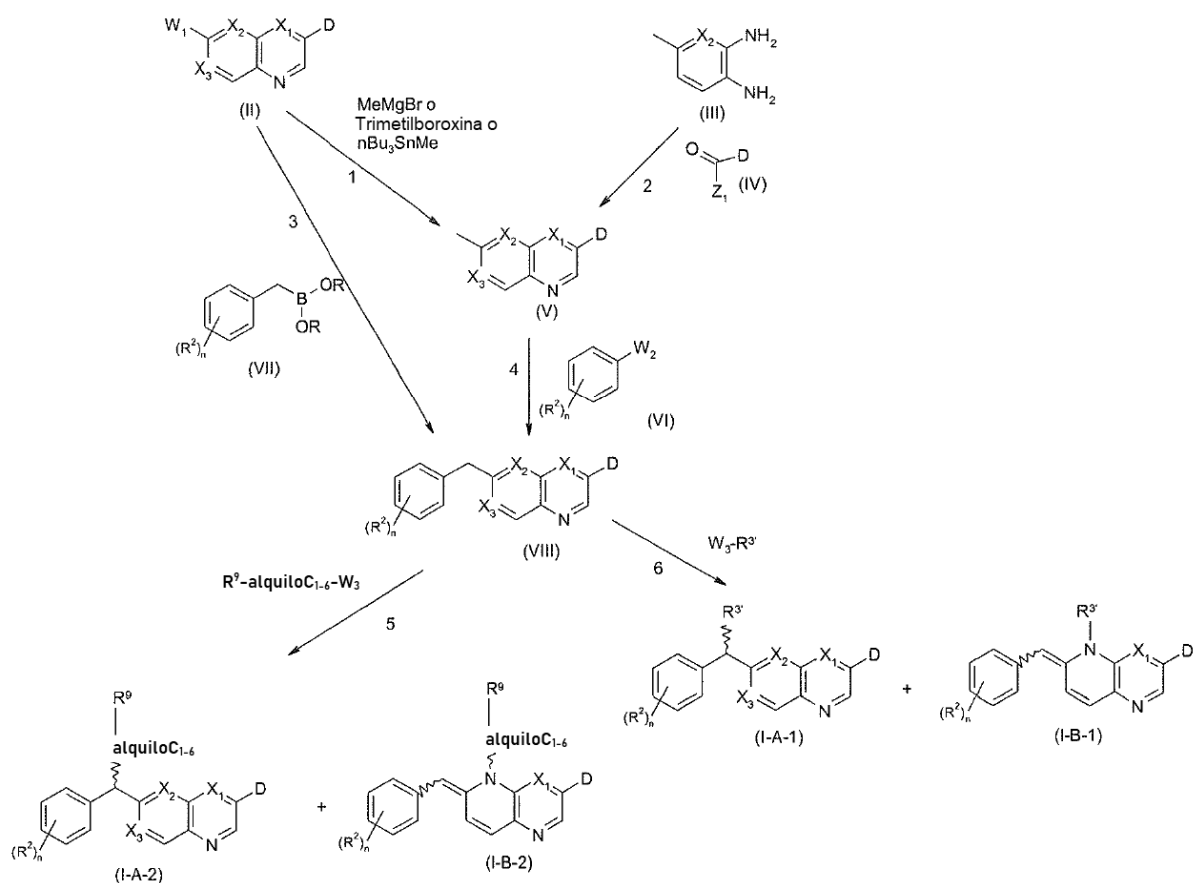
15 Siempre que se haga referencia aquí anteriormente o de aquí en adelante a un compuesto de fórmula (I), significa un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B).

Métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I)

20 En esta sección, como en todas las demás secciones de esta solicitud, a menos que el contexto indique otra cosa, las referencias a la fórmula (I) también incluyen todos los demás subgrupos y ejemplos de los mismos tal como se definen en el presente documento.

En general, los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1.

## Esquema 1

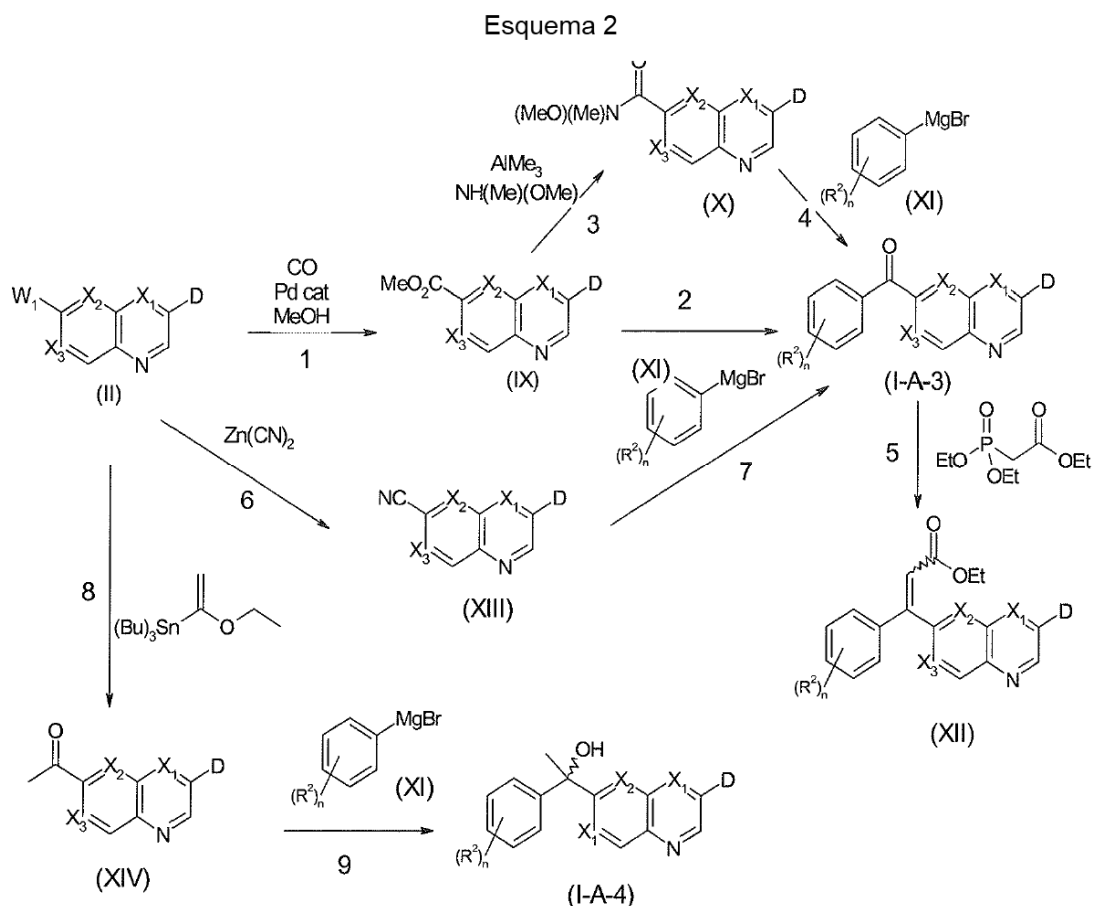


En el esquema 1, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 5 1: en presencia de un agente metilante 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 dioxano y agua; y opcionalmente una base adecuada, tal como por ejemplo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; y en donde W<sub>1</sub> es un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halógeno, por ejemplo cloro;
- 10 2: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo diisopropil etilamina; y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo y en el que Z<sub>1</sub> en el intermedio de fórmula (IV) es -CH<sub>2</sub>-Br o -CH(=O);
- 3: en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, una base adecuada tal como por ejemplo Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y un disolvente adecuado tal como por ejemplo dioxano y agua
- 15 4: en presencia de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd(3,5,3'-OMe-dba)<sub>2</sub>, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xantenos, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, y en el que W<sub>2</sub> en el intermedio de fórmula (VI) es un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halógeno, por ejemplo bromo;
- 20 5: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo butil-litio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, y en donde W<sub>3</sub> representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro y similares;
- 6: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo butil-litio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo -THF, y en donde W<sub>3</sub> representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, y R<sup>3'</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. Esta reacción también se puede realizar con una forma protegida del reactivo, concretamente W<sub>3</sub>-R<sup>3'</sup>-P, en donde P es un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo un grupo tert-

butildimetilsililo, seguido de una reacción de desprotección adecuada, tal como en presencia de un reactivo adecuado, tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio o un ácido adecuado, por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I-A) también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 2.



5

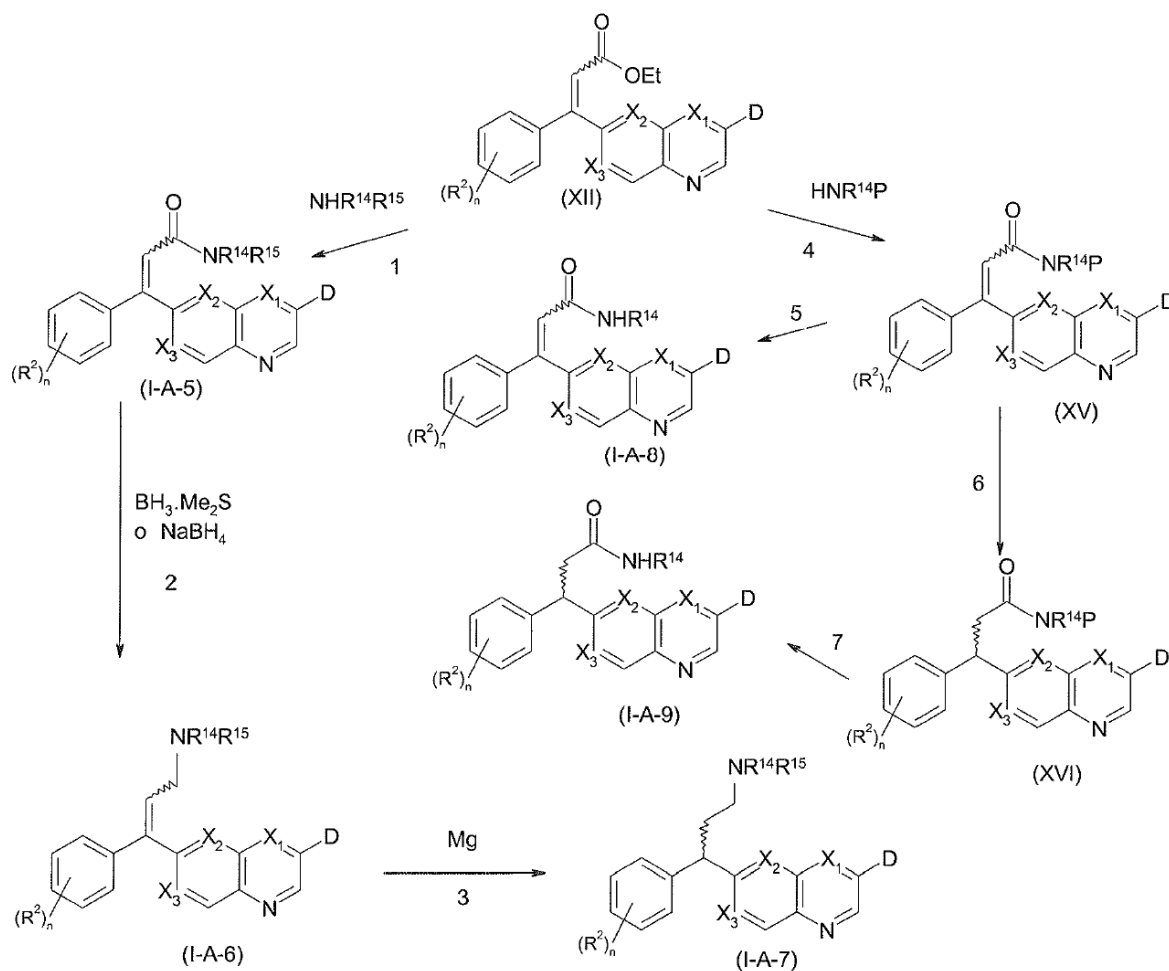
En el esquema 2, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 1: bajo atmósfera de CO, 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(difenilfosfino)propano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo acetato de potasio o trietilamina;
- 2: en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;
- 3: en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;
- 4: en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo 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 o tetrahidrofurano;
- 6: 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;
- 7: en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno;
- 8: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo  $Pd(PPh_3)_4$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno, y además en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico acuoso
- 9: en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

20

Los compuestos de fórmula (I-A) también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 3.

Esquema 3

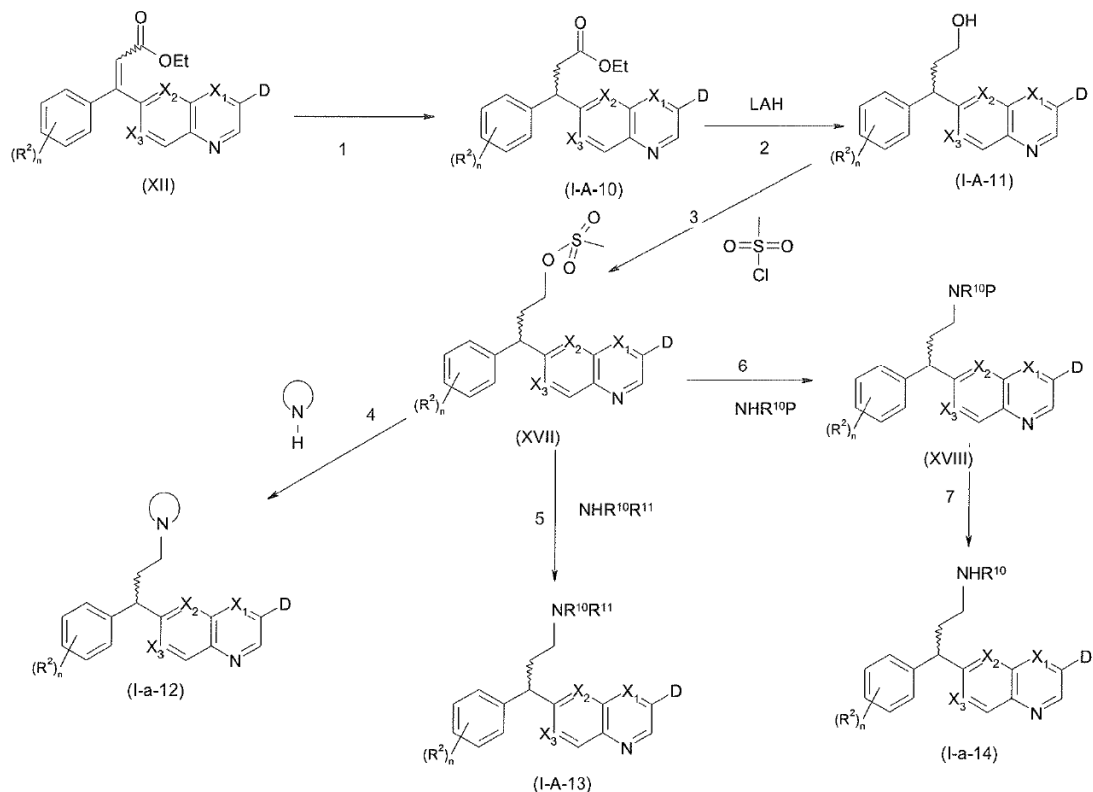


En el esquema 3, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 5 1: en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como por ejemplo trimetilaluminio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno;
- 2: en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano
- 3: en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano y un alcohol, por ejemplo metanol y similares;
- 10 4: en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como por ejemplo trimetilaluminio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno, y en donde P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo -C(=O)-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;
- 5: 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;
- 15 6: en presencia de Mg y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o un alcohol adecuado, por ejemplo metanol o en presencia de H<sub>2</sub> y un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;
- 7: 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.

Los compuestos de fórmula (I-A) también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 4.

Esquema 4

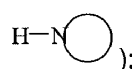


En el esquema 4, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 1: en presencia de Mg y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o un alcohol adecuado, por ejemplo metanol o en presencia de H<sub>2</sub> y un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;
- 2: en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo hidruro de diisobutilaluminio o hidruro de litio y aluminio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;
- 3: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, diisopropilalanamina o N,N-dimetil-4-aminopiridina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano o tetrahidrofurano;
- 4-5-6: 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, y en donde P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo -C(=O)-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. (En la etapa 4



representa un anillo que contiene nitrógeno adecuado (no sustituido o sustituido) dentro de la definición de R<sup>9</sup>. La reacción de la etapa 4 también se puede realizar con una sal adecuada de

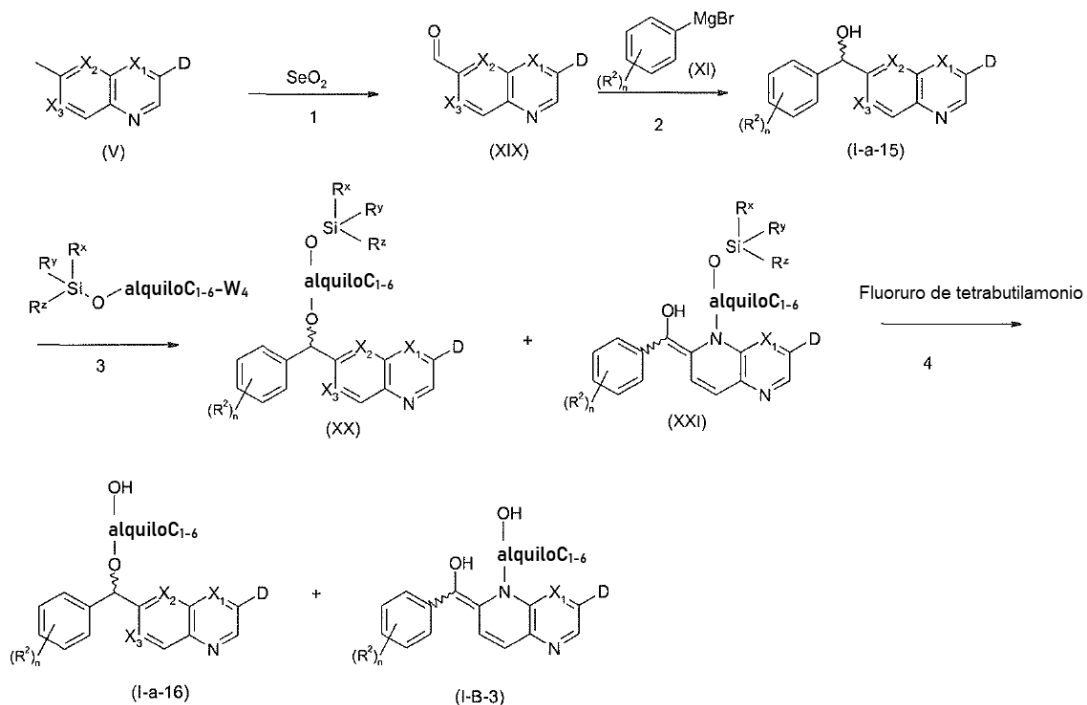


- 7: en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol o diclorometano.

Los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 5.



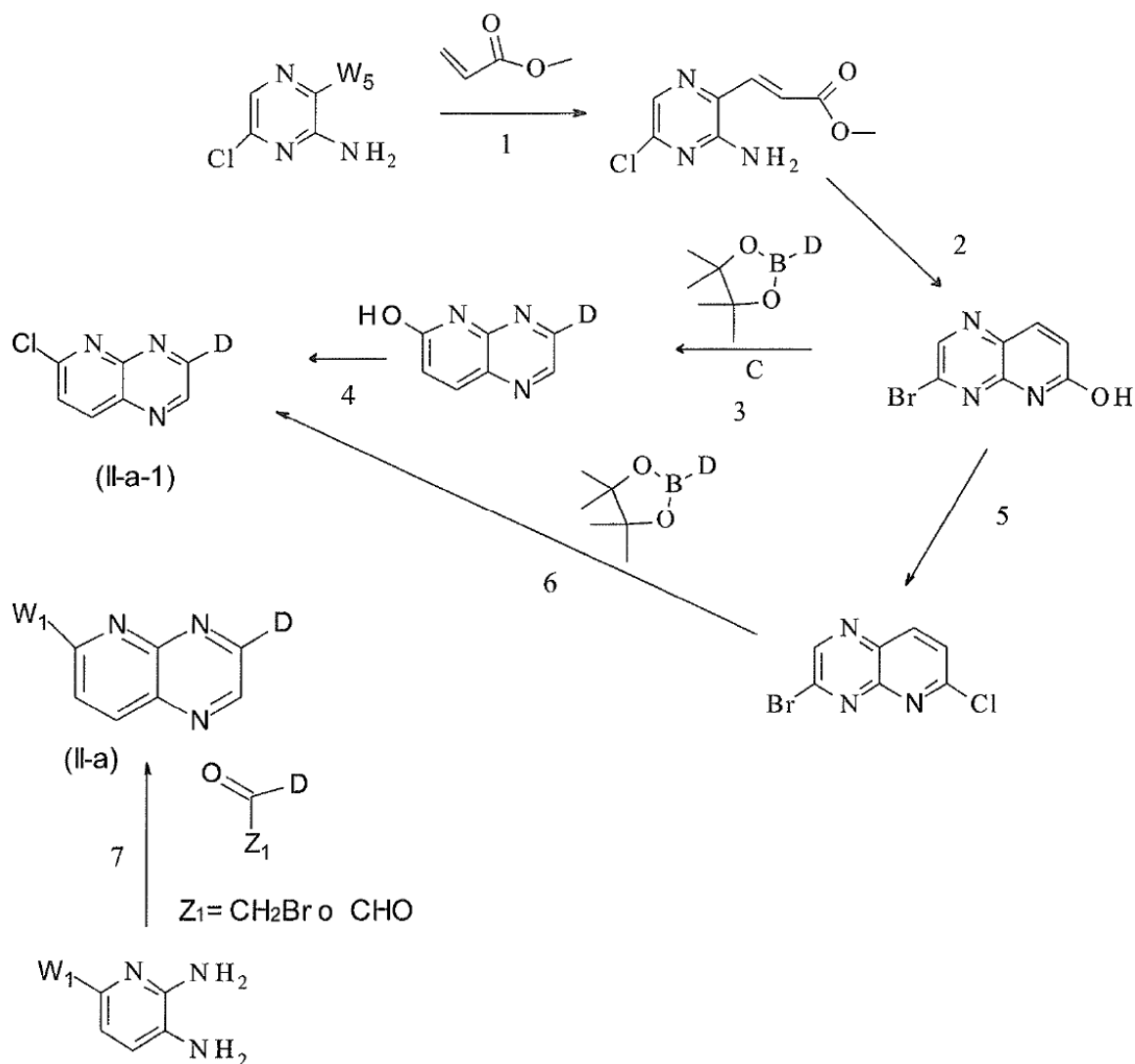
## Esquema 5



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

- 1: en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano;
- 2: en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahydrofurano;
- 5 3: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio o bis(trimetilsilil)amida de potasio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o tetrahydrofurano, y en donde  $R^x$  y  $R^y$  representan alquilo  $C_{1-4}$ , y en donde  $R^z$  representa 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, y en donde  $W_4$  representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo;
- 4: en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahydrofurano.
- 10 Los intermedios de fórmula (II-a) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 6.

Esquema 6



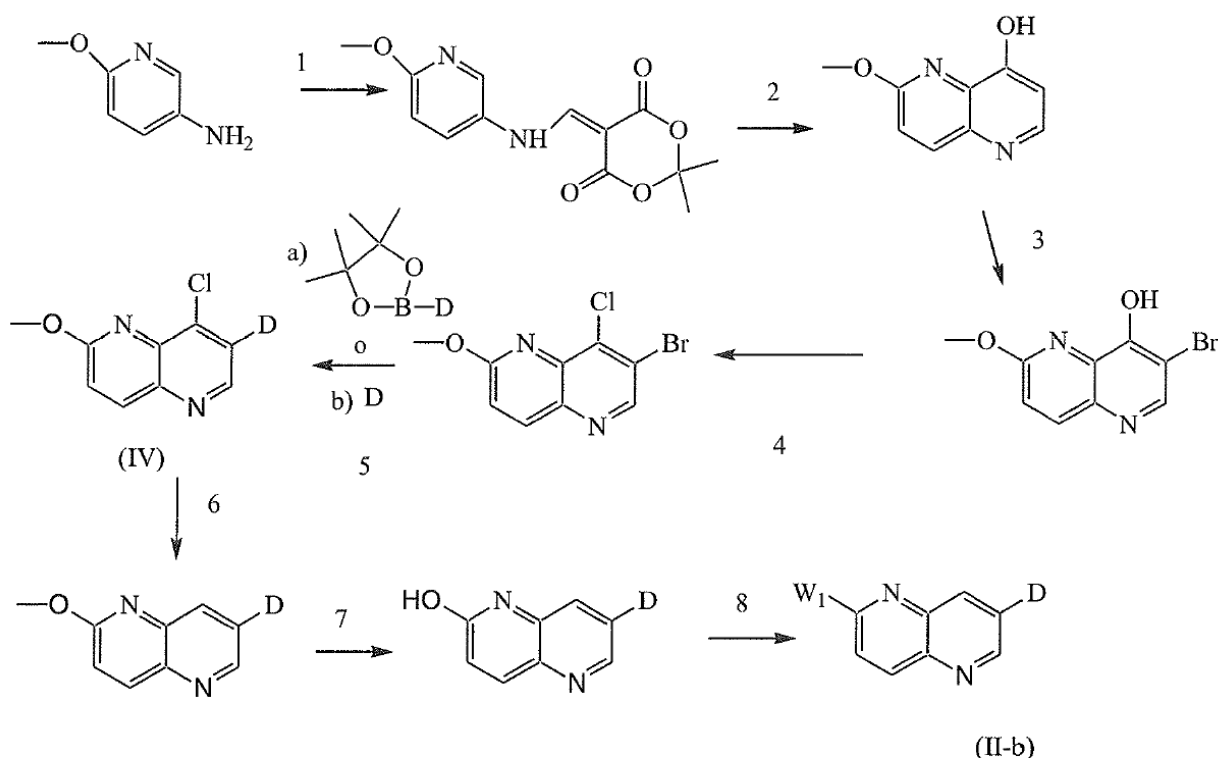
En el esquema 6, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 1: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tris(dibencilideneacetona)dipaladio(O), un ligando adecuado tal como por ejemplo tetrafluoroborato de tri-tert-butil-fosfonio, una base adecuada, tal como por ejemplo diisopropiletilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, y en el que W<sub>5</sub> representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo;
- 2: en presencia de ácido bromídico y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo ácido acético;
- 3: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter y agua;
- 4: en presencia de un agente de cloración adecuado, tal como por ejemplo POCl<sub>3</sub>, y disolventes adecuados, tales como por ejemplo 1,2-dicloroetano y N,N-dimetilformamida;
- 5: en presencia de un agente de cloración adecuado, tal como por ejemplo POCl<sub>3</sub>, y disolventes adecuados tales como por ejemplo 1,2-dicloroetano y N,N-dimetilformamida;
- 6: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter y agua;

7: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-diisopropiletilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo y en donde  $W_1$  es como se definió anteriormente.

Los intermedios de fórmula (II-b) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 7.

Esquema 7



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

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

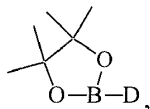
2: en presencia de difenil éter o Dowtherm A;

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

10 4: en presencia de cloruro de fosforilo y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo cloroformo;

5:

a) en presencia de



15 una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de sodio, un catalizador adecuado, tal como por ejemplo  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano y agua;

o

b) alternativamente, se puede preparar un intermedio de fórmula (IV) haciendo reaccionar el derivado de bromo con D en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de cesio, un ligando, tal como por ejemplo

2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP), y un catalizador, tal como por ejemplo Pd(OAc)<sub>2</sub>, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno.

6:

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

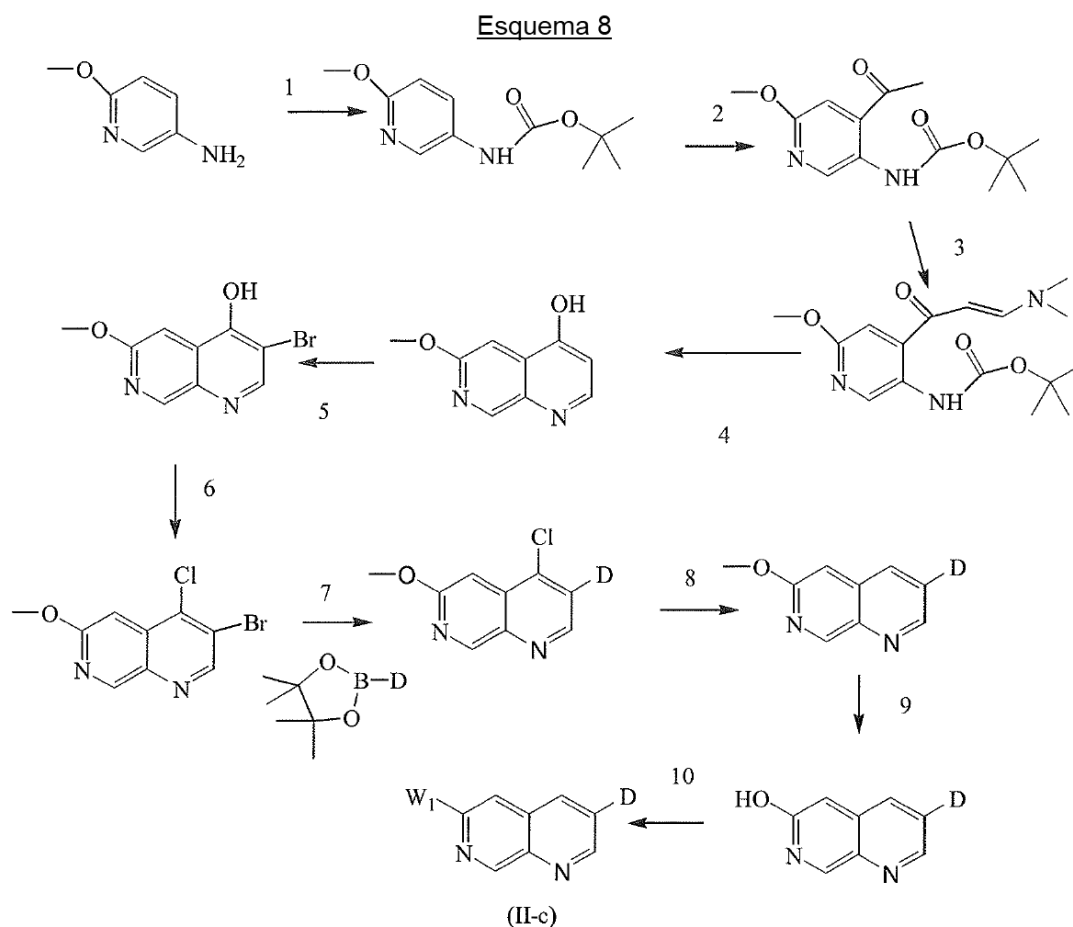
o

- 10 b) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y generación de hidrógeno mediante hidrólisis catalítica de un hidruro metálico adecuado, tal como por ejemplo borohidruro de sodio, en presencia de un ligando bidentado, tal como por ejemplo 1,2-bis(dimetilamino)etano, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Preferiblemente, la reacción se realiza bajo atmósfera inerte (por ejemplo, atmósfera de argón).

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

- 15 8: en presencia de un agente introductor de grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de fosforilo, y opcionalmente un disolvente adecuado, tal como por ejemplo cloroformo.

Los intermedios de fórmula (II-c) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 8.



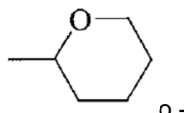
En el esquema 8, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 20 1: en presencia de dicarbonato de di-tert-butilo y un disolvente adecuado, por ejemplo dioxano;
- 2: en presencia de N-metoxi-N-metilacetamida, y tetrametilendiamina utilizada como base en presencia de BuLi;

- 3: en presencia de N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida en un disolvente adecuado tal como tolueno;
- 4: en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano;
- 5: en presencia de N-bromosuccinimida, y un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido acético;
- 5 6: en presencia de POCl<sub>3</sub> y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo CHCl<sub>3</sub>;
- 7: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de sodio, un catalizador adecuado, tal como por ejemplo PdCl<sub>2</sub>(pddf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano y agua;
- 8: en presencia de catalizador, tal como por ejemplo níquel Raney y H<sub>2</sub>, una base adecuada, tal como por ejemplo hidróxido de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol y tetrahidrofurano;
- 10 9: en presencia de AlCl<sub>3</sub>, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dicloroetano
- 10: en presencia de un agente introductor de grupo saliente, tal como por ejemplo feniltriflimida, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno; o en presencia de feniltriflimida y una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes, tal como por ejemplo una mezcla de diclorometano/N,N-dimetilformamida.
- 15 Algunos de los intermedios se describen en R. Morgentin et al., Tetrahedron 64 (2008)2772-2782.

Debe considerarse que está dentro del conocimiento de la persona con experiencia en la técnica reconocer cuáles de las reacciones descritas anteriormente para los compuestos de (I-A) también son aplicables para los compuestos de fórmula (I-B).

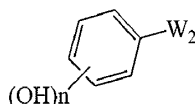
- 20 Se considera que está dentro del conocimiento de la persona con experiencia en la técnica reconocer en qué condición y en qué parte de la molécula puede ser apropiado un grupo protector. Por ejemplo, grupo protector en el sustituyente R<sup>1</sup> o en la unidad estructural D, o grupo protector en el sustituyente R<sup>3a</sup> o en el sustituyente R<sup>2</sup> o combinaciones de los mismos. También se considera que la persona con experiencia puede reconocer el grupo protector más factible, tal como por ejemplo -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub> o



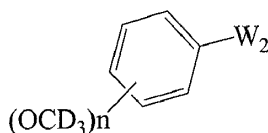
- 25 Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>. También se considera que la persona con experiencia puede reconocer las condiciones de reacción de desprotección más factibles, tales como por ejemplo ácidos adecuados, por ejemplo ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o sales adecuadas, tales como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio.

- También se considera que la persona con experiencia puede reconocer que cuando R<sup>1</sup> representa C(=O)-morfolinilo, dicho R<sup>1</sup> puede prepararse a partir de -C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-SO<sub>2</sub>-4-metilfenilo, en presencia de hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida. O que cuando R<sup>1</sup> representa -NH-C(=O)-morfolinilo, dicho R<sup>1</sup> puede prepararse a partir de -NH-C(=O)-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> en presencia de morfina, y un disolvente adecuado, tal como para ejemplo 1-metil-2-pirrolidinona. O que cuando R<sup>1</sup> representa hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, dicho R<sup>1</sup> se puede preparar a partir del intermedio alcóxycarbonilo correspondiente, por ejemplo -CH<sub>2</sub>-C(=O)-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, en presencia de Dibal-H 1M en hexano, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.
- 30
- 35

La presente invención también comprende compuestos deuterados. Estos compuestos deuterados pueden prepararse usando los intermedios deuterados apropiados durante el proceso de síntesis. Por ejemplo, el siguiente intermedio de fórmula (VI)



- 40 se puede convertir en el siguiente intermedio de fórmula (VI)



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 la presente invención también se pueden convertir entre sí mediante reacciones conocidas en la técnica o transformaciones de grupos funcionales.

5 Por ejemplo, los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> representa tetrahidropiraniolo se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> 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 (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> o R<sup>3a</sup> representan monohaloalquilo, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> o R<sup>3a</sup> representan alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con una unidad estructural de anillo como se definió anteriormente y unido a la unidad estructural alquilo C<sub>1-6</sub> por el átomo de nitrógeno, por reacción con una unidad estructural de anillo adecuada opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 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.

15 Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> o R<sup>3a</sup> representan alquilo C<sub>1-6</sub>-OH, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> o R<sup>3a</sup> representan alquilo C<sub>1-6</sub>-F por reacción con trifluoruro de dietilaminosulfuro en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano y en presencia de cantidades catalíticas de un alcohol, tal como por ejemplo etanol. Asimismo, un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en el que R<sup>1</sup> o R<sup>3a</sup> representan alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> en el que dicho R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> está sustituido con OH, se puede convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> o R<sup>3a</sup> representan alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> en donde dicho R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> está sustituido con F, por reacción con trifluoruro de dietilaminosulfuro en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

20 Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> o R<sup>3a</sup> representan alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> en donde dicho R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> está sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> o R<sup>3a</sup> representan alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> en donde dicho R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> está sustituido con -CH<sub>2</sub>-OH, por reacción con un agente reductor adecuado tal como por ejemplo LiAlH<sub>4</sub>, en el presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

25 Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1,3-dioxo-2H-isoindol-2-ilo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con amino, por reacción con monohidrato de hidrazina en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol.

30 Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> o R<sup>3a</sup> representan alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con amino, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> o R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, por reacción con Cl-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

35 Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> o R<sup>3a</sup> representan alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> o R<sup>3a</sup> representan alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, por reacción con NHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o NHR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, ya sea utilizando dicho amino en exceso o 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 acetonitrilo, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-pirrolidinona.

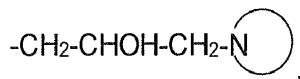
40 Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> representa hidrógeno, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> representa polihaloalquilo C<sub>1-6</sub> o polihidroalquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> o -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> o -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, por reacción con polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>-W o polihidroalquilo C<sub>1-6</sub>-W o alquilo C<sub>1-6</sub>-W o W-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> o W-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, en donde W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o trietilamina o 4-dimetilamino-piridina o diisopropilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o acetonitrilo o diclorometano.

45 Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en la que R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>-OH, por reacción con W-alquilo C<sub>1-6</sub>-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>3</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. La persona experta se dará cuenta de que esta etapa es seguida por la reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, o por reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

55 Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> representa hidrógeno, también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> representa etilo sustituido con -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, por reacción con alquilo C<sub>1-6</sub>-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 alquilo C<sub>1-6</sub>-2-bromoetilsulfona en

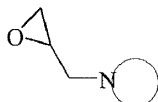
presencia de un agente de desprotonación adecuado, tal como por ejemplo NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dimetformamida.

Los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) en donde R<sup>1</sup> representa hidrógeno también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R<sup>1</sup> representa



5

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 donde



10

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

Compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup> en donde 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 donde R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup> en el que dicho R<sup>9</sup> está sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub> o -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, puede convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la 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.

15

Compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup> en donde dicho R<sup>6</sup> es una unidad estructural de anillo que comprende un átomo de nitrógeno que está sustituido con -CH<sub>2</sub>-OH o en donde R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup> en donde dicho R<sup>9</sup> es una unidad estructural de anillo que comprende un átomo de nitrógeno que está sustituido con -CH<sub>2</sub>-OH, puede convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> no está sustituido, por reacción con hidróxido de sodio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

20

Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup> o R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, en donde dicho R<sup>6</sup> o dicho R<sup>9</sup> no está sustituido, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde 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 donde W es como se definió 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.

25

Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en los que R<sup>1</sup> o R<sup>3a</sup> representan hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, se pueden convertir en el compuesto carbonilo correspondiente, por reacción con dess-Martin-peryodinano, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

30

Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>6</sup> o R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con R<sup>9</sup>, en donde dicho R<sup>6</sup> o dicho R<sup>9</sup> está sustituido con haloalquilo C<sub>1-6</sub>, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en la 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.

35

Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) 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>3a</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 (IA) o (IB) en donde 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.

40

Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> contiene un sustituyente R<sup>6</sup> sustituido con OH o en donde R<sup>3a</sup> contiene un sustituyente R<sup>9</sup> sustituido con OH, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde el sustituyente R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> se sustituye con alquilo C<sub>1-6</sub>, por reacción con el 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.

45

Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> contiene un sustituyente R<sup>6</sup> sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub> o en donde R<sup>3a</sup> contiene un sustituyente R<sup>9</sup> sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde el sustituyente R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> se sustituye con -OH por reacción con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico.

Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>1</sup> contiene un sustituyente R<sup>6</sup> sustituido con halo o en donde R<sup>3a</sup> contiene un sustituyente R<sup>9</sup> sustituido con halo pueden convertirse en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde el sustituyente R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> se sustituye 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.

- 5 Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</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. Dichos compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con COOH, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-NH<sub>2</sub> o -C(=O)-NHCH<sub>3</sub> o -C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, por reacción con NH(Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o MeNH<sub>3</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> o NHR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados, tales como para ejemplo 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina y un disolvente adecuado tal como por ejemplo, diclorometano o N,N-dimetilformamida. Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 4,5-dihidro-imidazol-2-ilo, por reacción bajo 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 (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con COOH, también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</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-A) o (I-B) en donde R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con



- 25 pueden convertirse en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en la que R<sup>3a</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-A) o (I-B) en donde R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con



- 30 también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</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. Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde 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 polvo de Mg, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dietiléter o tetrahidrofurano.

- 35 Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-5</sub> sustituido con -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -OH, por 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 (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-5</sub> sustituido con -OH, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-5</sub> sustituido con -OC(=O)-C<sub>1-6</sub>alquilo por 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.

Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</sup> representa -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</sup> representa -CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH, por reacción con permanganato de potasio y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetona o agua.

- 45 Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</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.

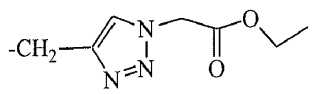
- 50 Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NH<sub>2</sub>, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -NH-C(=O)-R<sup>6</sup> o con -NH-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> o con -NH-C(=O)-polihidroalquilo C<sub>1-6</sub> o con -NH-C(=O)-polihaloalquilo 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 de péptidos adecuados tales como 1-hidroxibenzotriazol y 1-(3-dimetilamino) propil) carbodiimida opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina. Dichos compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NH<sub>2</sub>, también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde R<sup>3a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>



5 sustituido con  $\text{NH-C(=O)-CF}_3$ , 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-A) o (I-B) en donde  $\text{R}^{3a}$  representa alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con  $\text{NH}_2$ , también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde  $\text{R}^3$  representa alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con  $-\text{NH-poli haloalquilo C}_{1-6}$ , por ejemplo  $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-F}$ , por reacción con polihaloalquilo  $\text{C}_{1-6}\text{-W}$ , con W como se definió anteriormente, por ejemplo yodo-2-fluoroetano, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o dioxano.

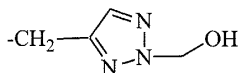
10 Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde  $\text{R}^{3a}$  representa alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con ciano, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde  $\text{R}^3$  representa alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con tetrazolilo por reacción con azida de sodio, y  $\text{NH}_4^+ \text{Cl}^-$  en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) en donde  $\text{R}^3$  representa  $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$ , se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) en donde  $\text{R}^{3a}$  representa



15 por reacción con azidoacetato de etilo en presencia de  $\text{CuI}$  y una base adecuada, tal como por ejemplo diisopropilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) en donde  $\text{R}^{3a}$  representa  $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$ , se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) en donde  $\text{R}^{3a}$  representa



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

25 Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde  $\text{R}^{3a}$  representa alquino  $\text{C}_{2-6}$ , se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde  $\text{R}^{3a}$  representa alquino  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con  $\text{R}^9$ , por reacción con  $\text{W-R}^9$  en donde W es como se definió 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.

Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde  $\text{R}^{3a}$  comprende  $\text{R}^9$  sustituido con halo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde  $\text{R}^{3a}$  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-pirrolidinona.

30 Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde  $\text{R}^{3a}$  comprende alquino  $\text{C}_{2-6}$ , se pueden hidrogenar en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde  $\text{R}^{3a}$  comprende alquilo  $\text{C}_{2-6}$  en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetato de etilo.

35 Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde  $\text{R}^{3a}$  comprende alquino  $\text{C}_{2-6}$ , se pueden hidrogenar en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde  $\text{R}^{3a}$  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.

Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde  $\text{R}^{3a}$  representa alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con  $-\text{P(=O)(Oalquilo C}_{1-6})_2$  se pueden convertir en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde  $\text{R}^{3a}$  representa alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con  $-\text{P(=O)(OH)}_2$  por reacción con bromotrimetilsilano en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

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

45 Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde  $\text{R}^{3a}$  comprende  $-\text{NHR}^{10}$  pueden convertirse en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde  $\text{R}^{3a}$  comprende  $-\text{NR}^{10}\text{-(C=O)-alquilo C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido, por reacción con el correspondiente  $\text{W-(C=O)-alquilo C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido en el que W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro y similares, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.

50 Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde  $\text{R}^{3a}$  representa alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con  $\text{NR}^{10}$  (bencilo) pueden convertirse en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en donde  $\text{R}^{3a}$  representa alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con  $\text{NHR}^{10}$ , por reacción con 1-cloroetilcloroformiato en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

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

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

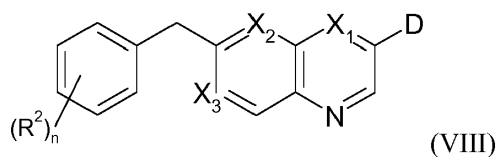
Dicho sustituyente  $R^2$  que es ciano se puede convertir en  $-CH_2-NH_2$  por hidrogenación en presencia de  $NH_3$  y níquel.

Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde  $R^2$  representa  $-OCH_3$  se pueden convertir en compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde  $R^2$  representa  $-OH$  por reacción con tribromuro de boro en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano. Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde  $R^2$  representa  $-OH$  pueden convertirse en compuestos de fórmula (IA) o (IB) en donde  $R^2$  representa  $-OCH_3$  por reacción con metil yodo 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-A) o (I-B) en donde  $R^2$  representa hidrógeno, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) en donde  $R^2$  representa  $-CHOH-CF_3$  por reacción con trifluoroacetaldehído metil hemicetal.

Los compuestos de fórmula (IA) en la que  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se toman en conjunto para formar  $=O$  pueden reducirse al alcohol correspondiente usando cualquier reacción de reducción adecuada conocida por el experto, por ejemplo en presencia de un agente reductor, tal como por ejemplo borohidruro de sodio, en presencia de un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes, tal como por ejemplo una mezcla de metanol/diclorometano. Preferiblemente, la reacción se realiza bajo atmósfera inerte (por ejemplo, atmósfera de argón) a  $0^\circ C$ . Los compuestos de fórmula (IA) en donde  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se toman en conjunto para formar  $=O$ , se pueden convertir en compuestos de fórmula (IA) en donde  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se toman en conjunto para formar  $=CH-CN$ , en presencia de una fuente de cianuro adecuada, tal como por ejemplo dietil cianofosfonato, y una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Preferiblemente, la reacción se realiza bajo atmósfera inerte (por ejemplo, atmósfera de argón) a  $0^\circ C$ .

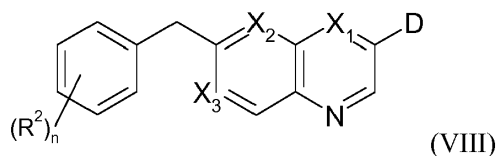
Se describe un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) como se define aquí, cuyo proceso comprende:

(i) hacer reaccionar un intermedio de fórmula



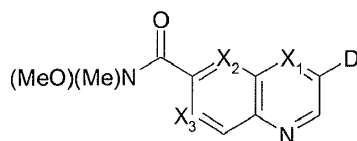
con  $W_3-R^3$  en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo butil-litio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, y en donde  $W_3$  representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, y  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido;

(ii) hacer reaccionar un intermedio de fórmula

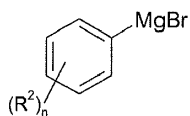


con  $R^9$ -alquilo  $C_{1-6}$ - $W_3$  en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo butil-litio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, y en donde  $W_3$  representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares;

(iii) hacer reaccionar un intermedio de fórmula

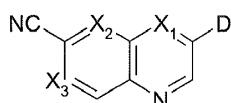


(X) con un intermedio de fórmula (XI)

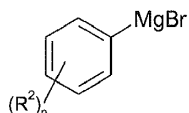


(XI) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

5 (iv) hacer reaccionar un intermedio de fórmula

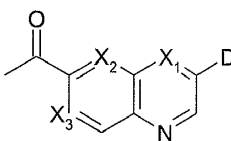


(XIII) con un intermedio de fórmula

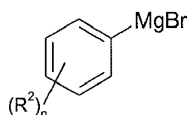


(XI) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno;

10 (v) hacer reaccionar un intermedio de fórmula

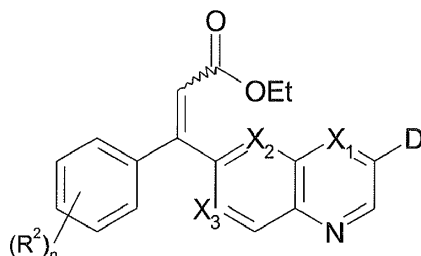


(XIV) con un intermedio de fórmula



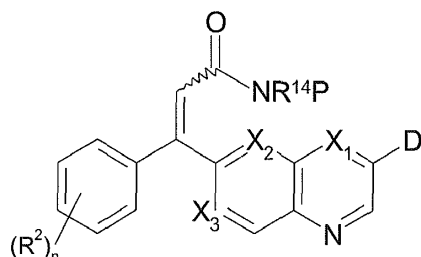
(XI) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

15 (vi) hacer reaccionar un intermedio de fórmula



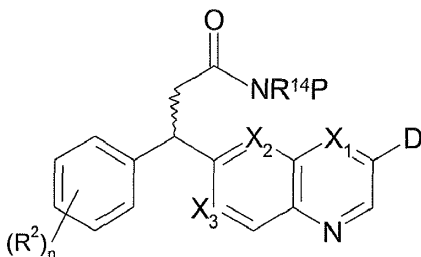
(XII) con  $\text{NHR}^{14}\text{R}^{15}$  en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como por ejemplo trimetilaluminio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno;

(vii) desproteger un intermedio de fórmula



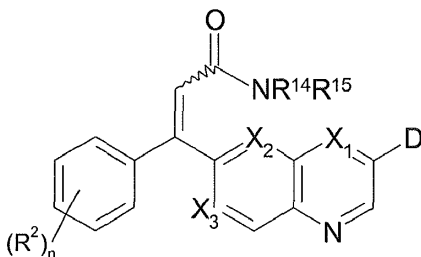
(XV) en donde P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo  $-C(=O)-OC(CH_3)_3$  en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado, como como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol o diclorometano;

- 5 (viii) desproteger un intermedio de fórmula



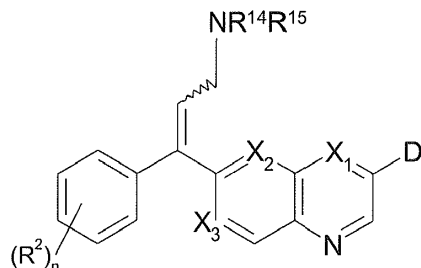
(XVI) en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol o diclorometano;

- (ix) convertir un compuesto de fórmula



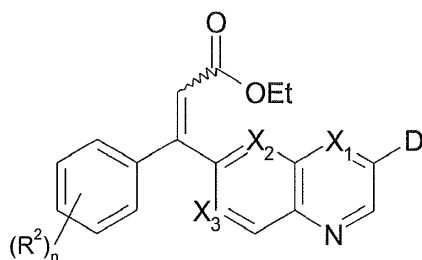
- 10 (I-A-5) con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo  $BH_3 \cdot Me_2$  o  $NaBH_4$  en un disolvente adecuado tal como por ejemplo dioxano o tetrahydrofurano;

- (x) convertir un compuesto de fórmula



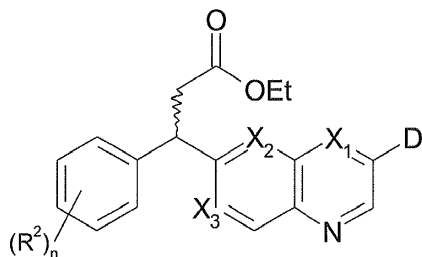
- 15 (I-A-6) con un agente reductor adecuado, tal como Mg, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahydrofurano o un alcohol adecuado, por ejemplo metanol

- (xi) hacer reaccionar un intermedio de fórmula



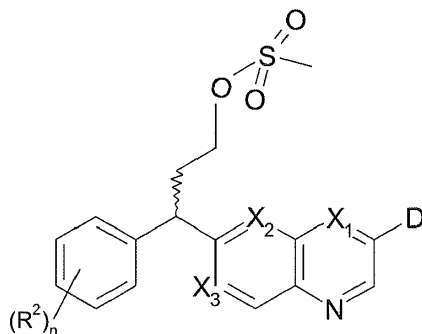
(XII) en presencia de Mg y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o un alcohol adecuado, por ejemplo metanol o en presencia de H<sub>2</sub> y un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

5 (xii) convertir un compuesto de fórmula



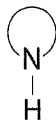
(I-A-10) con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo hidruro de litio y aluminio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

(xiii) hacer reaccionar un intermedio de fórmula



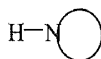
10

(XVII) con una base adecuada de fórmula



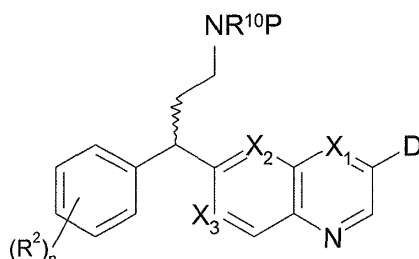
o NHR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidruro de sodio, y opcionalmente un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida. Esta reacción también se puede realizar con una sal adecuada de

15



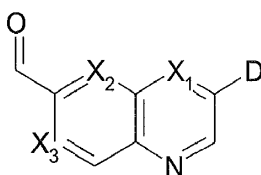
que es un anillo que contiene nitrógeno adecuado (no sustituido o sustituido) dentro de la definición de R<sup>9</sup>;

(xiv) desproteger un intermedio de fórmula

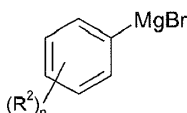


(XVIII) en donde P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo  $-C(=O)-OC(CH_3)_3$ , en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol o diclorometano;

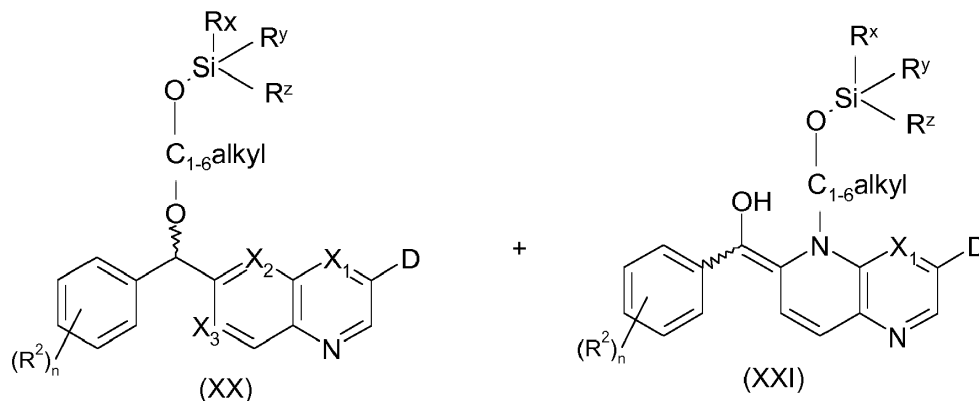
- 5 (xv) hacer reaccionar un intermedio de fórmula



(XIX) con un intermedio de fórmula



- 10 (XI) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano; (xvi) hacer reaccionar un intermedio de fórmula (XX) o (XXI)



en donde  $R^x$  y  $R^y$  representan alquilo  $C_{1-4}$ , y en donde  $R^z$  representa 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, con fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

- 15 en donde las variables son como se definen aquí; y opcionalmente después de convertir un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) en otro compuesto de fórmula (I-A) o (I-B).

Salas, 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 otra cosa, las referencias a la fórmula (I) incluyen referencias a todos los demás subgrupos, preferencias, realizaciones y ejemplos de los mismos tal como se definen en el presente documento.

- 25 A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular también incluye formas iónicas, sales, solvatos, isómeros ópticos, isómeros geométricos, tautómeros, N-óxidos e isótopos, por ejemplo, como se discute a continuación; preferiblemente, las formas iónicas, o sales o tautómeros o isómeros ópticos o isómeros geométricos o N-óxidos o solvatos de los mismos; y más preferiblemente, las formas iónicas, o sales o tautómeros o solvatos, 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 de tales sales están dentro del alcance de esta invención, y las referencias a compuestos de 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.

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

10 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) "Sales farmacéuticamente aceptables", J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también pueden prepararse como formas intermedias que luego pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables. Tales formas de sales no farmacéuticamente aceptables, que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación  
15 de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.

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

Las sales de adición de ácido pueden formarse con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos.  
25 Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, 2,2-dicloroacético, adípico, alginico, ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-aspártico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) canfórico, canfor-sulfónico, (+)-(1S)-camphor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, cíclico, dodecilsulfónico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galáctico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo  
30 D-glucurónico), glutámico (por ejemplo L-glutámico),  $\alpha$ -oxoglutarico, glicólico, hippúrico, bromhídrico, clorhídrico, hidriódico, isetiónico, láctico (por ejemplo (+)- L-láctico, ( $\pm$ )-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)- L-málico, malónico, ( $\pm$ )-DL-mandélico, metanosulfónico, naftalenosulfónico (por ejemplo naftaleno-2-sulfónico), naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidrox-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,  
35 tiocianico, toluenosulfónico (por ejemplo p-toluenosulfónico), undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

Un grupo particular de sales consiste en sales formadas por ácidos acético, clorhídrico, hidródico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, metanosulfónico (mesilato), etanosulfónico, naftalelerulfónico, acético, propanoico, butanoico, malónico, glucurónico y lactobiónico. Otro grupo de sales de adición de ácido incluye sales formadas por ácidos acético, adípico, ascórbico, aspártico, cítrico, DL-láctico, fumárico, glucónico, glucurónico, hippúrico, 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-), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , cationes de metales alcalinotérreos tales como  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ , y otros cationes tales como  $\text{Al}^{3+}$ . Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de amonio (es decir,  $\text{NH}_4^+$ ) e iones de amonio sustituido (por ejemplo,  $\text{NH}_3\text{R}^+$ ,  $\text{NH}_2\text{R}_2^+$ ,  $\text{NHR}_3^+$ ,  $\text{NR}_4^+$ ).  
45

Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es  $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ .  
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 el experto. Tales compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la fórmula (I). Los compuestos de la fórmula (I) que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia en el presente documento a un compuesto de fórmula (I) que contiene una función amina también incluye el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones de 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  
55

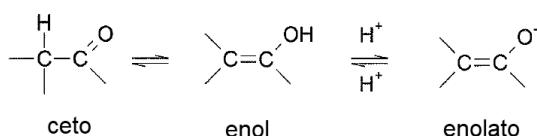
contiene nitrógeno. Los N-óxidos se pueden formar mediante el tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como el peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4a edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos pueden prepararse mediante el procedimiento de LW Deady (*Syn. Comm.* (1977), 7, 509-514) en el que el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido m-cloroperoxisbenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte tal como diclorometano.

Los compuestos de la invención pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o 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 diversos grados de enlace iónico y covalente, incluido el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende abarcar tanto la fase de solución como los solvatos aislables. 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 del aislamiento o etapas de purificación de una síntesis química. Una persona experta 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. Ejemplos de tales técnicas incluyen análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría de barrido diferencial (DSC), cristalografía de rayos X (por ejemplo, cristalografía de rayos X de cristal único o difracción de rayos X en polvo) y RMN en estado sólido (SS-RMN, también conocida como RMN por Rotación en Ángulo Mágico, o MAS-RMN). Tales técnicas forman parte del conjunto de herramientas analíticas estándar del químico experto como RMN, IR, HPLC y MS. Alternativamente, la persona experta puede formar deliberadamente un solvato utilizando condiciones de cristalización que incluyen una cantidad de solvente requerida para el solvato particular. Después de esto, los métodos estándar descritos anteriormente pueden usarse para establecer si se formaron 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.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas polimorfas (cristalinas) o amorfas y, como tales, están destinadas a ser incluidas en el alcance de la invención.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en un número de formas isoméricas geométricas diferentes, y las formas tautoméricas y las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen todas de tales formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas geométricas isoméricas o tautoméricas y solo una se describe o muestra específicamente, todas las demás están sin embargo incluidas en la fórmula (I). Otros ejemplos de formas tautoméricas incluyen, por ejemplo, formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/alcohol imino, amidina/enediaminas, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol 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 compuestos de fórmula (I) incluyen todas sus formas isoméricas ópticas (por ejemplo, enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), ya sea como isómeros ópticos individuales o como mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) de dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto requiera otra cosa. Los isómeros ópticos pueden caracterizarse e identificarse por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y -, o isómeros d y 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* de Jerry March, 4a edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992, páginas 109-114, y véase también Cahn, Ingold & Prelog (1966) *Angew. Chem. Engl.*, 5, 385-415. Los isómeros ópticos se pueden separar mediante una serie de técnicas que incluyen la cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral) y tales técnicas son bien conocidas por el experto en la técnica. Como alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos se pueden separar formando sales diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como (+)- ácido tartárico, (-)- ácido piroglutámico, (-)- ácido di-toluoil-L-tartárico, (+)-ácido mandélico, (-)-ácido málico y (-)-canforsulfónico, separando los diastereoisómeros por cristalización preferencial, y luego disociando las sales para dar el enantiómero individual de la base libre.



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

Anteriormente en la presente o de aquí en adelante, algunos compuestos incluyen el siguiente enlace



15 Esto indica que el compuesto es un estereoisómero único 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 al carbono y al oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$  y  $^{16}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ . Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. En una realización de la invención, los compuestos no contienen isótopos radiactivos. Tales compuestos son preferidos para uso terapéutico. En otra realización, sin embargo, el compuesto puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen tales radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

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

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

35 Ejemplos de tales ésteres metabólicamente lábiles incluyen los de la fórmula  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$  en donde 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-ciclohexil-carboniloxietilo; 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.

Proteína tirosina quinasas (PTK)

45 Los compuestos de la invención descritos en el presente 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 o afecciones de enfermedades mediadas por esas tirosina quinasas, en particular FGFR.

FGFR

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

señalización dependiente de FGF en el cáncer de páncreas humano (Knights et al., *Pharmacology and Therapeutics* 2010 125: 1 (105-117); Korc M. et al. *Current Cancer Drug Targets* 2009 9: 5 (639-651)).

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

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

Un estudio reciente ha demostrado un vínculo entre la expresión de FGFR1 y la tumorigenicidad en los carcinomas lobulares clásicos (CLC). Los CLCs representan el 10-15% de todos los cánceres de mama y, en general, carecen de la expresión de p53 y Her2 mientras conservan la expresión del receptor de estrógenos. Se demostró una amplificación génica de 8p12-p11.2 en -50% de los casos de CLC y se demostró que esto estaba relacionado con una mayor expresión de FGFR1. Estudios preliminares con ARNip dirigido contra FGFR1, o un inhibidor de molécula pequeña del receptor, mostraron que las líneas celulares que albergan esta amplificación son particularmente sensibles a la inhibición de esta ruta de señalización. El rhabdomyosarcoma (RMS) es el sarcoma de tejido blando pediátrico más común que probablemente se deba a la proliferación y diferenciación anormales durante la miogénesis esquelética. El FGFR1 se sobreexpresa en los tumores de rhabdomyosarcoma primario y se asocia con la hipometilación de una isla 5' CpG y la expresión anormal de los genes AKT1, NOG y BMP4. El FGFR1 también se ha relacionado con el cáncer de pulmón escamoso, cáncer colorrectal, glioblastoma, astrocitomas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer uterino.

El receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos tiene una alta afinidad por los factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y/o básicos, así como por 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 FGFs durante el crecimiento y la diferenciación de osteoblastos. Se demostró que las mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos, que conducen a alteraciones funcionales complejas, inducen una osificación anormal de las suturas craneales (craneosinostosis), lo que implica un papel importante de la señalización de FGFR en la formación de hueso intramembranoso. Por ejemplo, en el síndrome de Apert (AP), caracterizado por la osificación prematura de la sutura craneal, la mayoría de los casos están asociados 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 recurrentes de FGFR2 explica las formas graves del síndrome de Pfeiffer. Las mutaciones particulares de FGFR2 incluyen W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641R en FGFR2.

Varias anomalías severas en el desarrollo esquelético humano, incluyendo los síndromes de Apert, Crozon, Jackson-Weiss, Beare-Stevenson cutis gyrate, y de Pfeiffer están asociadas con la aparición de mutaciones en el receptor del factor 2 de crecimiento de fibroblastos. La mayoría, si no todos, los casos de Síndrome de Pfeiffer (PS) también son causadas por la mutación de novo del gen del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos, y recientemente se demostró que las mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos rompen una de las reglas cardinales que 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 activarse mediante ligandos atípicos de FGF. Esta pérdida de especificidad de ligando conduce a una señalización aberrante y sugiere que los fenotipos severos de estos síndromes de enfermedad son el resultado de la activación dependiente de ligando ectópico del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos.

Las aberraciones genéticas de la tirosina quinasa del receptor de FGFR3, tales como las translocaciones cromosómicas o las mutaciones puntuales, dan como resultado receptores de FGFR3 expresados ectópicamente o desregulados, constitutivamente activos. Tales anomalías están relacionadas con un subconjunto de mielomas múltiples y en el carcinoma vesical, hepatocelular, de células escamosas orales y carcinomas cervicales. En consecuencia, los inhibidores de FGFR3 serían útiles en el tratamiento del mieloma múltiple, los carcinomas de vejiga y cervicales. El 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 (CU). 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 mostraron una sobreexpresión, incluidos muchos tumores invasores musculares. El FGFR3 también está relacionado con el cáncer de endometrio y tiroides.

La sobreexpresión de FGFR4 se ha relacionado con un mal pronóstico tanto en el carcinoma de próstata como en el de tiroides. Además, un polimorfismo de la línea germinal (Gly388Arg) se asocia con una mayor incidencia de cánceres de pulmón, mama, colon, hígado (HCC) y próstata. Además, también se ha encontrado que una forma truncada de FGFR4 (incluido el dominio de la quinasa) está presente en el 40% de los tumores pituitarios pero no está presente en el tejido normal. La sobreexpresión de FGFR4 se ha observado en tumores de hígado, colon y pulmón. El FGFR4

se ha implicado en el cáncer colorrectal y hepático, donde la expresión de su ligando FGF19 es frecuentemente elevada. El FGFR4 también está relacionado con astrocitomas, rhabdomyosarcoma.

Las condiciones fibróticas son un problema médico importante que resulta de la deposición anormal o excesiva de tejido fibroso. Esto ocurre en muchas enfermedades, incluida la cirrosis hepática, la glomerulonefritis, la fibrosis pulmonar, la fibrosis sistémica, la artritis reumatoide, así como el proceso natural de curación de heridas. Los mecanismos de la fibrosis patológica no se comprenden completamente, pero se cree que son el resultado de las acciones de diversas citoquinas (incluidos el factor de necrosis tumoral (TNF), los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante beta. TGFβ) implicado en la proliferación de fibroblastos y el depósito de proteínas de la matriz extracelular (incluidos el colágeno y la fibronectina). Esto da como resultado la alteración de la estructura y función del tejido y la subsecuente patología.

Un número de estudios preclínicos ha demostrado la sobreexpresión de los factores de crecimiento de fibroblastos en modelos preclínicos de fibrosis pulmonar. Se ha informado que TGFβ1 y PDGF están involucrados en el proceso fibrogénico y el trabajo publicado adicionalmente sugiere que la elevación de los FGFs y el consiguiente aumento de la proliferación de fibroblastos, puede ser en respuesta a TGFβ1 elevado. El posible efecto terapéutico del objetivo del mecanismo fibrótico en afecciones tales como la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se sugiere por el efecto clínico informado del agente antifibrótico pirfenidona. La fibrosis pulmonar idiopática (también conocida como alveolitis fibrosante criptogénica) es una afección progresiva que implica la 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 al torrente sanguíneo. Los síntomas de la afección incluyen dificultad para respirar, tos seca crónica, fatiga, dolor en el pecho y pérdida de apetito que resulta en una pérdida de peso rápida. La condición es extremadamente grave con aproximadamente un 50% de mortalidad después de 5 años.

Como tal, los compuestos que inhiben el FGFR serán útiles para proporcionar un medio de 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 tales como cánceres. En particular, los tumores con mutantes activadores de receptores de tirosina quinasas o sobreexpresión de receptores de tirosina quinasas pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores. Los pacientes con mutantes activadores de cualquiera de las isoformas de los RTK específicos discutidos aquí también pueden encontrar el tratamiento con inhibidores de RTK particularmente beneficioso.

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

Las enfermedades proliferativas crónicas a menudo van 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 la neovascularización. Es un proceso normal necesario y fisiológico por el cual se establece la vasculatura en el embrión. La angiogénesis no ocurre, en general, en la mayoría de los tejidos adultos normales, con excepción de los sitios de ovulación, menstruación y cicatrización de heridas. Sin embargo, muchas enfermedades 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 tumoral y la metástasis dependen de la angiogénesis.

El reconocimiento de la participación de la angiogénesis en las principales enfermedades ha sido acompañado por investigaciones para identificar y desarrollar inhibidores de la angiogénesis. Estos inhibidores generalmente se clasifican en respuesta a objetivos discretos en la cascada de angiogénesis, tal 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 intentando descubrir y desarrollar compuestos que trabajen para bloquear la angiogénesis en estas diversas etapas.

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

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un polipéptido, es mitogénico para las células endoteliales in vitro y estimula las respuestas angiogénicas in vivo. El VEGF también se ha relacionado con la angiogénesis inapropiada. Los VEGFRs son proteínas tirosina quinasas (PTK). Las PTK catalizan la fosforilación de residuos específicos de tirosina 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 una etapa crítica en la ruta de transducción de señales que inicia la angiogénesis tumoral. La expresión de VEGF puede ser constitutiva de las células tumorales y también puede regularse en respuesta a ciertos estímulos. Uno de tales estímulos es la hipoxia, donde la expresión de VEGF está regulada positivamente tanto en el tumor como en los tejidos del huésped asociados. El ligando de VEGF activa VEGFR-2 mediante la unión con su sitio de unión extracelular de VEGF. Esto conduce a la dimerización del receptor de los VEGFRs y a la autofosforilación de los residuos de tirosina en el dominio de la quinasa intracelular de VEGFR-2. El dominio de la quinasa opera para transferir un fosfato del ATP a los residuos de tirosina, proporcionando así sitios de unión para la señalización de las proteínas corriente abajo del VEGFR-2 que conduce finalmente al inicio de la angiogénesis.

La inhibición en el sitio de unión al dominio de 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 formación de nuevos vasos sanguíneos mediado por diversas citoquinas llamadas factores angiogénicos. Aunque su papel fisiopatológico potencial en tumores sólidos se ha estudiado ampliamente durante más de 3 décadas, la mejora de la angiogénesis en la leucemia linfocítica crónica (CLL) y otros trastornos hematológicos malignos se ha reconocido más recientemente. Se ha documentado un mayor nivel de angiogénesis mediante diversos métodos experimentales tanto en la médula ósea como en los ganglios linfáticos de pacientes con CLL. Aunque el papel de la angiogénesis en la fisiopatología de esta enfermedad aún no se ha dilucidado por completo, los datos experimentales sugieren que varios factores angiogénicos juegan un papel en la progresión de la enfermedad. Los marcadores biológicos de angiogénesis también mostraron relevancia pronóstica en la CLL. Esto indica que los inhibidores de VEGFR también pueden ser beneficiosos para pacientes con leucemia tal como la CLL.

Para que una masa tumoral supere un tamaño crítico, debe desarrollar una vasculatura asociada. Se ha propuesto que direccionar una vasculatura tumoral limitaría la expansión tumoral y podría ser una terapia útil contra el cáncer. Las observaciones del crecimiento tumoral han indicado que pequeñas masas tumorales pueden persistir en un tejido sin ninguna vasculatura específica del tumor. La detención del crecimiento de los tumores no vascularizados se ha atribuido a los efectos de la hipoxia en el centro del tumor. Más recientemente, se han identificado una variedad de factores proangiogénicos y antiangiogénicos que han llevado al concepto del "conmutador angiogénico", un proceso en el cual la interrupción de la proporción normal de estímulos e inhibidores angiogénicos en una masa tumoral permite la vascularización autónoma. El conmutador angiogénico parece estar gobernado por las mismas alteraciones genéticas que impulsan la conversión maligna: la activación de oncogenes y la pérdida de genes supresores de tumores. Varios factores de crecimiento actúan como reguladores positivos de la angiogénesis. Los más importantes son el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) y la angiogenina. Las proteínas tales como la trombospondina (Tsp-1), la angiostatina y la endostatina funcionan como reguladores negativos de la angiogénesis.

La inhibición de VEGFR2 pero no de VEGFR1 interrumpe notablemente la conmutación angiogénica, la angiogénesis persistente y el crecimiento inicial del tumor en un modelo de ratón. En los tumores en etapa tardía, surgió la resistencia fenotípica al bloqueo de VEGFR2, ya que los tumores volvieron 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 rebrote de tumores en la fase de evasión, ya que el bloqueo de FGF deteriora la progresión frente a la inhibición de VEGF.

Existe evidencia de normalización de los vasos sanguíneos de glioblastoma en pacientes tratados con un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor pan-VEGF, AZD2171, en un estudio de fase 2. La determinación por resonancia magnética 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 no controlada. El crecimiento celular está controlado por un delicado equilibrio entre los factores que promueven el crecimiento y los que inhiben el crecimiento. En el tejido normal, la producción y la actividad de estos factores dan como resultado células diferenciadas que crecen de manera controlada y regulada que mantiene la integridad y el funcionamiento normales del órgano. La célula maligna ha evadido este control; se altera el equilibrio natural (a través de una variedad de mecanismos) y se produce un crecimiento celular aberrante 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 de péptidos que envían señales a través de los receptores de tirosina quinasa de la superficie celular (PDGFR) y estimulan diversas funciones celulares que incluyen crecimiento, proliferación y diferenciación.

## Ventajas de un inhibidor selectivo

El desarrollo de inhibidores de la FGFR quinasa con un perfil de selectividad diferenciado brinda una nueva oportunidad para usar estos agentes direccionados en subgrupos de pacientes cuya enfermedad es impulsada por la desregulación de FGFR. Los compuestos que exhiben una acción inhibitoria reducida sobre quinastas adicionales, particularmente VEGFR2 y PDGFR-beta, ofrecen la oportunidad de tener un perfil de efectos secundarios o toxicidad diferenciados y, como tales, permiten un tratamiento más eficaz de estas indicaciones. Los inhibidores de VEGFR2 y PDGFR-beta están asociados con toxicidades tales como hipertensión o edema, respectivamente. En el caso de los inhibidores de VEGFR2, este efecto hipertensivo a menudo limitando la dosis, puede estar contraindicado en ciertas poblaciones de pacientes y requiere tratamiento clínico.

## 10 Actividad biológica y usos terapéuticos

Los compuestos de la invención, y subgrupos de los mismos, tienen actividad inhibitoria o moduladora del receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) y/o actividad inhibitoria o moduladora del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), y/o inhibidor del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) o actividad moduladora, y que será útil para prevenir o tratar estados de enfermedad o afecciones descritas en el presente documento. Además, los compuestos de la invención, y sus subgrupos, serán útiles para prevenir o tratar enfermedades o afecciones mediadas por las quinastas. 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 el presente documento, el término "modulación", como se aplica a la actividad de una quinasa, pretende definir un cambio en el nivel de actividad biológica de la proteína quinasa. Por lo tanto, la modulación abarca cambios fisiológicos que efectúan un aumento o disminución en la actividad de proteína quinasa relevante. En el último caso, la modulación puede describirse como "inhibición". La modulación puede surgir directa o indirectamente, y puede estar mediada por cualquier mecanismo y a cualquier nivel fisiológico, incluso, por ejemplo, a nivel de expresión génica (incluyendo, por ejemplo, transcripción, traducción y/o modificación postraduccional), a nivel de expresión de genes que codifican elementos reguladores que actúan directa o indirectamente sobre 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 génica (es decir, múltiples copias genéticas) y/o una expresión aumentada o disminuida por un efecto transcripcional, así como hiper-(o hipo-)actividad y (des)activación de la proteína quinasa (incluyendo (des)activación) por mutación(es). Los términos "modulado", "modulando" y "modular" deben interpretarse en consecuencia.

Como se usa en el presente documento, el término "mediado", como se usa por ejemplo junto con una quinasa como se describe en el presente documento (y se aplica, por ejemplo, a diversos procesos fisiológicos, enfermedades, estados, afecciones, terapias, tratamientos o intervenciones) tiene la intención de operar de manera limitativa para que los diversos procesos, enfermedades, estados, afecciones, tratamientos e intervenciones a los que se aplica el término sean aquellos en los que la quinasa juega un papel biológico. En los casos en que el término se aplica a una enfermedad, estado o afección, el papel biológico desempeñado por una quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la manifestación de los síntomas de la enfermedad, estado o afección (o su etiología o progresión). Por lo tanto, la actividad de la quinasa (y en particular los niveles aberrantes de la actividad de la quinasa, por ejemplo, la sobreexpresión de la quinasa) no necesariamente debe ser la causa proximal de la enfermedad, estado o afección: más bien, se contempla que las enfermedades, estados o afecciones mediadas por la quinasa incluyan aquellos que tienen etiologías multifactoriales y progresiones complejas en las que la quinasa en cuestión solo está 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 fármaco o tratamiento contra el cáncer en particular.

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

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

Los compuestos preferidos son compuestos que inhiben uno o más FGFR seleccionados de FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4. Los compuestos preferidos de la invención son aquellos que tienen valores de  $IC_{50}$  de menos de 0.1  $\mu$ M.

Los compuestos de la invención también tienen actividad contra VEGFR.

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

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

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

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

Ciertos cánceres son resistentes al tratamiento con fármacos particulares. Esto puede deberse al tipo de tumor o puede surgir debido al tratamiento con el compuesto. A este respecto, las referencias al mieloma múltiple incluyen mieloma múltiple sensible a bortezomib o mieloma múltiple refractario. Del mismo modo, las referencias a la leucemia mielógena crónica incluyen leucemia mielógena crónica sensible a imatinib y leucemia mielógena crónica refractaria. La leucemia mielógena crónica también se conoce como leucemia mielóide crónica, leucemia granulocítica crónica o CML. Del mismo modo, la leucemia mielógena aguda, también se denomina leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda o AML.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en el tratamiento de enfermedades hematopoyéticas de proliferación celular anormal, ya sean premalignas o estables, tales como enfermedades mieloproliferativas. Las enfermedades mieloproliferativas ("MPDs") son un grupo de enfermedades de la médula ósea en las que se produce el exceso de células. Están relacionados con y pueden evolucionar hacia el síndrome mielodisplásico. Las enfermedades mieloproliferativas incluyen policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria. Otro trastorno hematológico es el síndrome hipereosinofílico. 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, incluidos el esófago, el estómago, el hígado, el sistema biliar, el páncreas, los intestinos y el ano.

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

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

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

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

10 Como los compuestos de la invención tienen actividad 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 como inhibidores de FGFR son útiles en el tratamiento del mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer colorrectal y carcinoma celular escamoso oral.

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

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

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

25 Como los compuestos tienen actividad contra el 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 con translocación t(4; 14).

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

30 Como los compuestos tienen actividad contra FGFR2, serán útiles en el tratamiento de cánceres de endometrio, ovario, gástrico, hepatocelular, uterino, de cervix y colorrectal. El FGFR2 también se sobreexpresa en el cáncer de ovario epitelial, por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser específicamente útiles en el tratamiento del cáncer de ovario tal como el cáncer de ovario epitelial.

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

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

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

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

45 Se puede determinar si un cáncer en particular es o no sensible a la inhibición de la señalización de FGFR o VEGFR mediante un ensayo de crecimiento celular como se establece a continuación o mediante un método como se establece en la sección titulada "Métodos de diagnóstico".

50 Los compuestos de la invención, y en particular aquellos compuestos que tienen actividad inhibitoria de 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 de FGFR, o VEGFR, para ejemplo, los cánceres mencionados en este contexto en la sección introductoria de esta solicitud.

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

5 Se ha descubierto que algunos inhibidores de FGFR pueden usarse 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, tratando así dos de las características del desarrollo del cáncer. Ejemplos de tales combinaciones se exponen a continuación.

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

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

15 También se sabe que FGFR y VEGFR desempeñan un papel en la apoptosis, la angiogénesis, la proliferación, la diferenciación y la transcripción y, por lo tanto, los compuestos de la invención también podrían ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades distintas al cáncer; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada por autoinmunidad, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus autoinmune, reacciones de hipersensibilidad al eccema, asma, COPD, 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 amiotrópica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelosa; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, infarto de miocardio asociado con lesión isquémica, accidente cerebrovascular y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o relacionadas con el alcohol, enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor por cáncer.

20 Además, las mutaciones de FGFR2 están asociadas con varias anomalías graves en el desarrollo esquelético humano y, por lo tanto, los compuestos de la invención podrían ser útiles en el tratamiento de anomalías en el desarrollo esquelético humano, incluida la osificación anormal de 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.

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

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

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

50 La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de FGFR1-4, VEGFR y/o PDGFR A/B puede medirse usando los ensayos expuestos en los ejemplos a continuación y el nivel de actividad exhibido por un compuesto dado puede definirse en términos del valor  $IC_{50}$ . Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos que tienen un valor de  $IC_{50}$  de menos de  $1 \mu M$ , más preferiblemente menos de  $0.1 \mu M$ .

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

55 En una realización, se proporciona un compuesto como se define en el presente documento para uso en terapia, para uso como medicamento. En una realización adicional, se proporciona un compuesto como se define en el presente



documento para uso en la profilaxis o el tratamiento, en particular en el tratamiento, de un estado o afección de enfermedad mediada por una quinasa FGFR.

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

Por consiguiente, la presente especificación proporciona, entre otras cosas:

10 Un método para la profilaxis o el tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediada por una quinasa FGFR, cuyo método 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, cuyo método 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, cuyo método 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 o condición de enfermedad mediada por una quinasa FGFR, cuyo método 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 FGFR, cuyo método comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto inhibidor de quinasa de la fórmula (I) como se define en el presente documento.

Un método para modular un proceso celular (por ejemplo, división celular) inhibiendo la actividad de una quinasa FGFR usando un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento.

25 Un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para uso como modulador de un proceso celular (por ejemplo, división celular) inhibiendo la actividad de una quinasa FGFR.

Un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para uso en la profilaxis o el 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 modulador (por ejemplo, inhibidor) de 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 o condición de enfermedad mediada por una quinasa FGFR, teniendo el compuesto 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 condición de 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 el tratamiento, en particular el tratamiento, del cáncer.

40 El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para modular (por ejemplo, inhibir) la actividad de FGFR.

Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento en la fabricación de un medicamento para modular un proceso celular (por ejemplo, división celular) inhibiendo la actividad de una quinasa FGFR.

45 El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por la sobreexpresión de una quinasa FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).

El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un cáncer, siendo el cáncer uno que se caracteriza por la sobreexpresión de una quinasa FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).

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

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

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

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

20 Un método para la profilaxis o el tratamiento de (o para aliviar o reducir la incidencia de) un estado o condición de enfermedad caracterizado por la sobreexpresión de una quinasa FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4); cuyo método comprende (i) someter a un paciente a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de la sobreexpresión de una quinasa FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4) y (ii) cuando la prueba de diagnóstico es indicativa de una sobreexpresión de una quinasa FGFR, administrar a partir de entonces al paciente un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento que tiene actividad inhibidora de la quinasa FGFR.

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

#### Quinasas mutadas

35 Las mutaciones de quinasas resistentes a los fármacos pueden surgir en poblaciones de pacientes tratados con inhibidores de quinasas. Estos ocurren, en parte, en las regiones de la proteína que se unen a o interactúan con el inhibidor particular utilizado en la terapia. Tales mutaciones reducen o aumentan la capacidad del inhibidor para unirse a e inhibir la quinasa en cuestión. Esto puede ocurrir en cualquiera de los residuos de aminoácidos que interactúan con el inhibidor o que son importantes para soportar 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 efectivo 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 en el sitio de empalme 940-2A-G en el exón IIIc. Estas mutaciones son idénticas a las mutaciones activadoras de la línea germinal que causan síndromes de craneosinostosis y se observaron en el 13% de los tejidos de cáncer gástrico primario estudiados. Además, se observaron mutaciones activadoras en FGFR3 en el 5% de las muestras de pacientes analizadas y la sobreexpresión de FGFRs se ha correlacionado con un mal pronóstico en este grupo de pacientes.

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

50 Por lo tanto, los compuestos de la invención encontrarían una aplicación particular en relación con los cánceres que expresan un objetivo molecular mutado tal como FGFR. El diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría realizarse usando técnicas conocidas por un experto en la técnica y como se describe en el presente documento, tales como RTPCR y FISH.

55 Se ha sugerido que las mutaciones de un residuo de treonina conservado en el sitio de unión a ATP de FGFR darían como resultado resistencia a inhibidores. El aminoácido valina 561 ha sido mutado a una metionina en FGFR1 que corresponde a mutaciones previamente reportadas encontradas en Abl (T315) y EGFR (T766) que han demostrado

conferir resistencia a inhibidores selectivos. Los datos del ensayo para FGFR1 V561M mostraron que esta mutación confiere 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 la fórmula (I), se puede examinar a un paciente para determinar si una enfermedad o afección de la que el paciente está o puede estar sufriendo es susceptible de tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra FGFR, y/o VEGFR.

10 Por ejemplo, una muestra biológica tomada de un paciente puede analizarse para determinar si una afección o enfermedad, tal como el cáncer, que el paciente padece o puede sufrir es una que se caracteriza por una anomalía genética o una expresión anormal de proteínas que conduce a sobreexpresión de los niveles o actividad de FGFR y/o VEGFR o para la sensibilización de una ruta hacia la actividad normal de FGFR y/o VEGFR, o para la sobreexpresión de estas rutas 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 sobreexpresión de una ruta bioquímica corriente abajo de FGFR, y/o activación de VEGFR.

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

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

25 Además, se han identificado aberraciones genéticas de la tirosina quinasa del receptor FGFR3, tales como translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales que dan como resultado receptores FGFR3 ectópicamente expresados o desregulados, constitutivamente activos, y están enlazados a un subconjunto de mielomas múltiples, carcinomas de vejiga y carcinomas cervicales. Se ha identificado una mutación particular T674I del receptor PDGF en pacientes tratados con imatinib. Además, se demostró una amplificación génica de 8p12-p11.2 en ~ 50% de los casos de cáncer de mama lobular (CLC) y se demostró que esto estaba enlazado con una mayor expresión de FGFR1. Estudios preliminares con ARNip dirigido contra FGFR1, o un inhibidor de molécula pequeña del receptor, mostraron que las líneas celulares que albergan esta amplificación son particularmente sensibles a la inhibición de esta ruta de señalización.

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

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

45 Las pruebas y los cribados de diagnóstico se realizan típicamente en una muestra biológica seleccionada de muestras de biopsia tumoral, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales mudadas), biopsias de heces, esputo, análisis cromosómico, fluido pleural, fluido peritoneal, espátulas bucales, biopsia u orina.

50 Los métodos de identificación y análisis de mutaciones y sobreexpresión de proteínas son conocidos por un experto en la técnica. Los métodos de cribado podrían incluir, pero no se limitan a, métodos estándar tales como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) o la hibridación in situ tal como la hibridación fluorescente in situ (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 FGFR y/o un inhibidor de VEGFR. Los tumores pueden cribarse preferentemente para detectar la presencia de un FGFR y/o una variante de VEGFR antes del tratamiento. El proceso de cribado típicamente implicará secuenciación directa, análisis de microarreglos de oligonucleótidos o un anticuerpo mutante específico. Además, el diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría realizarse utilizando técnicas conocidas por una persona experta en la técnica y como se describe en el presente documento, tales como RT-PCR y FISH.

Además, las formas mutantes de, por ejemplo, FGFR o VEGFR2, pueden identificarse mediante secuenciación directa de, por ejemplo, biopsias tumorales usando PCR y métodos para secuenciar productos de PCR directamente como se describe anteriormente. El experto en la técnica reconocerá que todas de tales 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 el cribado por RT-PCR, el nivel de ARNm en el tumor se evalúa creando una copia de ADNc del ARNm seguido de la amplificación del ADNc por PCR. Los métodos de amplificación por PCR, la selección de cebadores y las condiciones para la amplificación son conocidos por un experto en la técnica. Las manipulaciones de 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 métodos and applications*, Academic Press, San Diego. Las reacciones y manipulaciones que involucran técnicas de ácido nucleico también se describen en Sambrook et al., (2001), 3rd Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Alternativamente, se puede usar un kit comercialmente disponible para RT-PCR (por ejemplo, Roche Molecular Biochemicals), o la metodología establecida en las patentes U.S. 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864, y 6,218,529 e incorporadas aquí como referencia. Un ejemplo de una técnica de hibridación in situ para evaluar la expresión de ARNm sería la hibridación fluorescente in situ (FISH) (véase Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, 152: 649).

Generalmente, 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 diana y reducir la unión no específica; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos con el ácido nucleico en la estructura o tejido biológico; (4) lavados posteriores a la hibridación para eliminar fragmentos de ácido nucleico no unidos en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridado. Las sondas utilizadas en tales aplicaciones están típicamente marcadas, por ejemplo, con radioisótopos o indicadores fluorescentes. Las sondas preferidas son suficientemente largas, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100 o 200 nucleótidos a aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación específica con el ácido o ácidos nucleicos diana bajo 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 and *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* por John M. S. Bartlett en *Molecular Diagnosis of Cancer, Métodos and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; Marzo de 2004, pps. 077-088; Serie: Métodos in Molecular Medicine.

Los métodos para el perfil de expresión génica se describen en (DePrimo et al. (2003), *BMC Cancer*, 3: 3). En resumen, el protocolo es el siguiente: el ADNc bicatenario se sintetiza a partir del ARN total utilizando un oligómero (dT)<sub>24</sub> para cebar la síntesis de ADNc de primera cadena, seguido de la síntesis de ADNc de segunda cadena con cebadores hexámeros aleatorios. El ADNc bicatenario se usa como plantilla para la transcripción in vitro de ADNc usando ribonucleótidos biotinilados. El ARNc se fragmenta químicamente 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. La persona experta reconocerá que todas estas técnicas bien conocidas para la detección de regulación positiva de FGFR, y/o VEGFR, o la detección de FGFR, y/o variantes o mutantes de VEGFR podrían ser aplicables en el presente caso.

Los niveles anormales de proteínas tales como FGFR o VEGFR pueden medirse usando ensayos enzimáticos estándar, por ejemplo, los ensayos descritos en este documento. La activación o sobreexpresión también podría detectarse en una muestra de tejido, por ejemplo, un tejido tumoral. Midiendo la actividad de la tirosina quinasa con un ensayo tal 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 de FGFR o VEGFR, incluidas las isoformas de los mismos, incluyen la medición de la densidad de microvasos. Esto se puede medir, por ejemplo, utilizando los métodos descritos por Orre and 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 carcinomas orales de células escamosas y provoca la activación constitutiva de la actividad de la quinasa. También se han identificado mutaciones activadoras de FGFR3 en casos de carcinoma de vejiga. Estas mutaciones fueron de 6 tipos con diferentes grados de prevención: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. Además, se ha encontrado que un polimorfismo Gly388Arg en FGFR4 está

asociado con una mayor incidencia y agresividad de cáncer de próstata, colon, pulmón, hígado (CHC) y cáncer de mama.

5 Se divulga el uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un estado o afección de enfermedad en un paciente que ha sido cribado y se ha determinado que padece o corre el riesgo de sufrir, una enfermedad o condición que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra FGFR.

Las mutaciones particulares que se criban para un paciente incluyen mutaciones G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q en FGFR3 y polimorfismo Gly388Arg en FGFR4.

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

15 Determinación por MRI de la normalización de los vasos (por ejemplo, Utilizando eco de gradiente de MRI, eco rotación y mejora del contraste para medir el volumen sanguíneo, el tamaño relativo de los vasos y la permeabilidad vascular) en combinación con biomarcadores circulantes (células progenitoras circulantes (CPCs), CECs, SDF1 y FGF2 ) también se puede utilizar para identificar tumores resistentes a VEGFR2 para el tratamiento con un compuesto de la invención.

#### Composiciones farmacéuticas y combinaciones

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

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

25 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, ya que el ingrediente activo se combina en una mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, el cual puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para administración oral, parenteral, tópica, intranasal, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal o transdérmica. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para administración oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, 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 vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas.

35 Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para las 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 potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, cuyos aditivos 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 aplicación, como una pomada. Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación como se usa en la especificación y las reivindicaciones de la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son tabletas (incluyendo tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de las mismas.

55 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 como se usa en la especificación y las reivindicaciones de la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones 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 unidad de dosificación son tabletas (incluyendo tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de las mismas.

5 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 presentados a continuación. En general, se contempla que una cantidad terapéuticamente efectiva 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 única, dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis pueden formularse como formas de dosificación unitarias, por ejemplo, que contienen de 0.5 a 500 mg, en particular de 1 mg a 500 mg, más en particular de 10 mg a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

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

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

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

25 compuestos de coordinación de platino, por ejemplo cisplatino opcionalmente combinado con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;

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

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

30 inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas antitumorales o derivados de podofilotoxina, 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;

35 agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucil, carmustina, tiotepa, mefalan (melfalan), lomustina, altretamina, busulfan, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente en combinación con mesna, pipobroman, procarbazona, estreptoizotocina, temozolomida, uracilo;

derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo, daunorrubicina, doxorrubicina opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxil, idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina hcl, valrubicina;

40 moléculas que se dirigen al receptor de IGF-1, por ejemplo, picropodofilin;

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, tositomaumab, tositomaumab, tositumumab, CNTO 328;

antagonistas del receptor de estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos o inhibidores de la síntesis de estrógenos, por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;

inhibidores de aromatasa tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;

50 agentes diferenciadores tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueantes del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA) por ejemplo accutane;

- Inhibidores de la ADN metiltransferasa, por ejemplo azacitidina o decitabina;
- antifolatos, por ejemplo, disodio premetrexado;
- antibióticos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- 5 antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina, citosina arabinósido o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- 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 combretastatina, colchicina o nocodazol;
- 10 inhibidores de la quinasa (por ejemplo, inhibidores del EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores de la quinasa de múltiples objetivos), inhibidores de mTOR), por ejemplo, flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, ditosilato de lapatinib, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus;
- inhibidores de farnesiltransferasa, por ejemplo tipifarnib;
- 15 inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), por ejemplo, butirato de sodio, ácido suberoilánilida hidroxamida (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricoastatina A, vorinostat;
- Inhibidores de la ruta ubiquitina-proteasoma, por ejemplo PS-341, MLN.41 o bortezomib;
- Yondelis
- Inhibidores de la telomerasa, por ejemplo telomestatina;
- 20 Inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz, por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o metastat.
- Interleucinas recombinantes, por ejemplo, aldesleucina, denileucina difitox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b
- Inhibidores de la MAPK
- Retinoides, por ejemplo, alitretinoína, bexaroteno, tretinoína.
- 25 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, pegaspargase, rasburicasa
- Miméticos BH3 por ejemplo ABT-737
- Inhibidores de MEK por ejemplo PD98059, AZD6244, CI-1040
- 35 análogos de factores estimuladores de colonias, por ejemplo filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de la misma (por ejemplo, darbepoetina alfa); interleucina 11; oprelvekin; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermin.
- un inhibidor esteroideo de citocromo P450 17 alfa-hidroxilasa-17,20-liasa (CYP17), por ejemplo abiraterona, acetato de abiraterona.
- 40 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 pueden usarse como "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador" o pueden administrarse en combinación con otro "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador".

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 efectivas 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.

- 5 El término "quimiosensibilizador", 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 efectivas para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o promover el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar con quimioterapia

10 Se han sugerido varios mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores en la literatura, que incluyen: radiosensibilizadores de células hipóxicas (por ejemplo, compuestos de 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriazina) que imitan el oxígeno o alternativamente se comportan como agentes biorreductores bajo hipoxia; los radiosensibilizadores de células no hipóxicas (por ejemplo, pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases de ADN e incorporarse preferentemente en el ADN de las células cancerosas y, por lo tanto, promover la ruptura inducida por la radiación de las moléculas de ADN y/o prevenir los mecanismos normales de reparación del ADN; y  
15 diversos otros posibles mecanismos de acción han sido hipotetizados para radiosensibilizadores en el tratamiento de enfermedades.

Muchos protocolos de tratamiento del cáncer emplean actualmente radiosensibilizadores junto con la radiación de rayos X. Ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR  
20 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiid BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxurea, cisplatino y análogos y derivados terapéuticamente efectivos de los mismos.

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

Los radiosensibilizadores pueden administrarse junto con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos, incluidos, pero no limitados a: compuestos que promueven la incorporación de radiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de terapias, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente  
30 efectivos para tratar el cáncer u otras enfermedades.

Los quimiosensibilizadores pueden administrarse junto con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos, que incluyen pero no se limitan a: compuestos que promueven la incorporación de quimiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de terapias, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor u otros compuestos terapéuticamente efectivos para tratar el cáncer u  
35 otra enfermedad. Los antagonistas del calcio, por ejemplo, el verapamilo, se encuentran útiles en combinación con agentes antineoplásicos para establecer la quimiosensibilidad en las células tumorales resistentes a los agentes quimioterapéuticos aceptados y para potenciar la eficacia de tales compuestos en los tumores malignos sensibles al fármaco.

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

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

Se divulga el uso de una combinación de acuerdo con la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células tumorales.

Se divulga un producto que contiene como primer ingrediente activo, un compuesto de acuerdo con la invención y como ingrediente activo adicional uno o más agentes anticancerosos, como una preparación combinada para uso  
50 simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

El uno o más 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 el último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un período y en una cantidad y manera que sea suficiente para asegurar que se logre un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método y el orden de administración preferidos y las cantidades y regímenes de dosificación respectivos para cada componente de la combinación dependerán del otro agente y compuesto medicinal particular de la presente invención que se administre, su ruta de administración, el tumor particular que está siendo tratado y el huésped particular que está siendo tratado.



Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente el método y el orden de administración óptimos y las cantidades y el régimen de dosificación utilizando métodos convencionales y en vista de la información aquí expuesta.

5 La persona experta en la técnica puede determinar la relación en peso del compuesto de acuerdo con la presente invención y uno o más agentes anticancerígenos adicionales cuando se administran como una combinación. Dicha relación y la dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y los otros agentes anticancerígenos utilizados, la afección particular que se trata, la gravedad de la afección que se trata, la edad, el peso, el género, dieta, tiempo de administración y estado físico general del paciente particular, el modo de administración, así como otros medicamentos que el individuo pueda estar tomando, como es bien sabido por los expertos en la técnica. Adicionalmente, es evidente que la cantidad diaria efectiva puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Una relación en peso particular para el presente compuesto de fórmula (I) y otro agente anticancerígeno puede variar de 1/10 a 10/1, más en particular de 1/5 a 5/1, incluso más en particular de 1/3 a 3/1.

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

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

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

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

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

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

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

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

45 El agente antiestrógeno se administra ventajosamente en una dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg diarios dependiendo del agente particular y la condición a tratar. El tamoxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación 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 dosificación 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 dosificación de aproximadamente 1 mg una vez al día. El droloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 25 mg una vez al día.

55 Los anticuerpos se administran ventajosamente en una dosificación de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de superficie corporal, o como se conoce en la técnica, si es diferente. El trastuzumab se administra

ventajosamente en una dosificación de 1 a 5 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de superficie corporal, particularmente de 2 a 4  $\text{mg}/\text{m}^2$  por curso de tratamiento.

Estas dosificaciones pueden administrarse, por ejemplo, una vez, dos veces o más por curso de tratamiento, que pueden repetirse, por ejemplo, cada 7, 14, 21 o 28 días.

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

- 10 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. Ejemplos de los radioisótopos incluyen  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ . Las enzimas usualmente se hacen detectables mediante la conjugación de un sustrato apropiado que, a su vez, cataliza una reacción detectable. Ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, beta-galactosidasa, beta-glucosidasa, fosfatasa alcalina, peroxidasa y malato deshidrogenasa, preferiblemente peroxidasa de rábano picante. Las sustancias luminosas incluyen, por ejemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, aequorina y luciferasa.

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

#### Rutas sintéticas generales

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

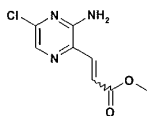
De aquí en adelante, el término

- 'salmuera' significa solución acuosa saturada de cloruro de sodio ' $\text{CH}_3\text{CN}$ ' significa acetonitrilo, ' $\text{CHCl}_3$ ' significa cloroformo, ' $\text{CO}$ ' significa monóxido de carbono, ' $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ' significa carbonato de cesio, ' $\text{DCM}$ ' significa diclorometano, 'DiPEA' significa N,N-diisopropiletilamina, 'DME' significa etilenglicol dimetiléter, 'DMF' significa N,N-dimetilformamida, 'DMSO' significa sulfóxido de dimetilo, 'EtOAc' significa acetato de etilo, 'EtOH' significa etanol, ' $\text{Et}_2\text{O}$ ' significa éter dietílico, ' $\text{Et}_3\text{N}$ ' significa trietilamina, ' $\text{HCl}$ ' significa ácido clorhídrico, ' $i\text{-PrOH}$ ' significa 2-propanol, 'KOAc' significa acetato de potasio, ' $\text{K}_2\text{CO}_3$ ' significa carbonato de potasio, 'MeOH' significa metanol, ' $\text{MgSO}_4$ ' significa sulfato de magnesio, 'MP' significa punto de fusión, ' $\text{MnO}_2$ ' significa óxido de manganeso (IV), ' $\text{NaCl}$ ' significa cloruro de sodio, ' $\text{NaOH}$ ' significa hidróxido de sodio, ' $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ' significa carbonato de sodio, ' $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ' significa sulfato de sodio, ' $\text{NaH}$ ' significa hidruro de sodio, ' $\text{NH}_4\text{OH}$ ' significa hidróxido de amonio, ' $\text{NH}_4\text{Cl}$ ' significa cloruro de amonio, ' $\text{N}_2$ ' significa nitrógeno, ' $\text{SiO}_2$ ' o ' $\text{SiOH}$ ' significa sílica, 'THF' significa tetrahidrofurano, ' $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ' significa tetrakis (trifenilfosfina)paladio, ' $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ' significa acetato de paladio (II) (47% Pd), ' $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ' significa complejo 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro de diclorometano, ' $\text{Pd}(3,5,3'5\text{'-OMe-dba})_2$ ' significa bis(3,5,3', 5'-dimetoxidibencilideneacetona)paladio, ' $\text{PPh}_3\text{O}$ ' significa óxido de trifenilfosfina, ' $\text{POCl}_3$ ' significa oxiclorigenato de fósforo, 'rt' significa tiempo de retención., 'M.P.' significa punto de fusión, ' $\text{H}_2$ ' significa hidrógeno; 'atm' significa atmósfera, 'tlc' significa cromatografía en capa delgada; «Pd/C» significa paladio sobre carbón vegetal; 'BINAP' significa 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, 'min' significa minuto(s).

#### A. Preparación de los compuestos intermedios.

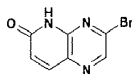
##### Ejemplo A1

- 40 a) Preparación del intermedio 1



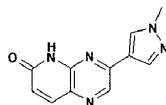
- 45 Se diluyó 2-amino-3-bromo-6-cloropirazina (212779-21-0) (39.78 g; 191 mmol) en dioxano seco (400 ml) y DiPEA (53.3 ml; 305 mmol). La solución se desgasificó con  $\text{N}_2$ . Luego, se agregaron tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (3.50 g; 3.82 mmol), tetrafluoroborato de tri-tert-butilfosfonio (2.77 g; 9.54 mmol) y acrilato de metilo (34.23 mL; 382 mmol). La mezcla se calentó a  $120^\circ\text{C}$  durante 5 h 30. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y EtOAc, luego la mezcla se decantó. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se recolectó con éter diisopropílico. El precipitado se filtró para dar 35.67 g (87%, sólido color marrón) del intermedio 1.

- 50 b) Preparación del intermedio 2



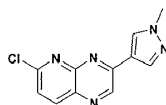
5 En un matraz de fondo redondo, el intermedio 1 (35.69 g; 167.07 mmol) se diluyó en una solución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33% (240 ml). La mezcla se agitó a 40-50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió diisopropiléter. El precipitado se filtró, se lavó con éter diisopropílico y se secó bajo vacío, produciendo 43.59 g (85%, sólido color marrón) de intermedio 2, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

c) Preparación del intermedio 3



10 Bajo flujo de N<sub>2</sub>, se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.9 g; 0.75 mmol) a una mezcla del intermedio 2 (1.7 g; 7.4 mmol), pinacol éster de ácido 1-metilpirazol-4-borónico (1.7 g; 8.1 mmol), carbonato de sodio (1.6 g; 14.7 mmol) en DME (40 ml) y agua (10 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante la noche. El disolvente se evaporó, luego el residuo se trituró con metil-tert-butil éter, se filtró y se secó para dar 1.45 g (87%) de intermedio 3, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

d) Preparación del intermedio 4



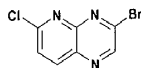
20 Se añadió gota a gota POCl<sub>3</sub> (6.4 ml; 68.65 mmol) durante un período de 10 minutos a una suspensión de intermedio 3 (3.9 g; 17.16 mmol) y DMF (2.66 ml; 34.33 mmol) en 1,2-dicloroetano (75 ml) a 80°C. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre una solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM/MeOH. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se secó hasta sequedad, dando 3.1 g (73%) de intermedio 4.

Este intermedio 4 también se preparó alternativamente utilizando el siguiente procedimiento:

25 Una mezcla de 6-cloropiridina-2,3-diamina (CAS 40851-95-4) (10 g; 69.65 mmol), 2-bromo-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il) etan-1-ona (CAS 706819-66-1) (14.1 g; 69.65 mmol) y DiPEA (24 ml; 139.3 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (280 ml) se calentó a 90°C durante 18 horas. Se detuvo el calentamiento y se añadió MnO<sub>2</sub> (18.2 g; 208.95 mmol) en porciones (cuidadosamente) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El MnO<sub>2</sub> se eliminó por filtración sobre una almohadilla de celite® y el filtrado se concentró. El precipitado se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó para dar 10.4 g (61%) del intermedio 4.

Este intermedio 4 también se preparó alternativamente utilizando el siguiente procedimiento:

a) Preparación del intermedio 4a



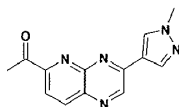
35 Se añadió gota a gota POCl<sub>3</sub> (12 ml; 130.3 mmol) a una suspensión de intermedio 2 (10 g; 32.6 mmol) y DMF (5 ml; 65.16 mmol) en 1,2-dicloroetano (300 ml) previamente calentado a 80°C. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se añadió DCM/MeOH (9/1) y se separaron las 2 capas. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9/1). La capa orgánica se decantó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 6.36 g (sólido negro) del intermedio 4a que se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

40 b) Una solución de intermedio 4a (20 g; 81.81 mmol), pinacol éster de ácido 1-metilpirazol-4-borónico (13.6 g; 65.45 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M (205 mL) en DME (798 mL) se desgasificó bajo N<sub>2</sub>. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4.73 g; 4.09 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La mezcla

## ES 2 791 179 T3

se filtró sobre celite®, se lavó celite® con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se recolectó con CH<sub>3</sub>CN, se filtró y se secó para dar 15.32 g (76%) de intermedio 4.

### e) Preparación del intermedio 5



5 Una mezcla de intermedio 4 (1 g; 4.07 mmol), tributil(1-etoxinil)estaño (1.7 ml; 5.09 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.14 g; 0.12 mmol) en tolueno (60 ml) se calentó a 110°C.°C durante 3 horas. Luego, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de HCl 2 N (60 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua helada, se neutralizó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en polvo. Se añadió EtOAc y la solución se filtró a través de una almohadilla de celite®. El filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo (2.65 g) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (15-40 µm, 50 g; fase móvil: 98% DCM, 2% MeOH, 0.1% NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y se evaporaron. El residuo (0.6 g) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (irregular 15-40 µm 30 g; fase móvil: gradiente de 0.1% de NH<sub>4</sub>OH, 99% de DCM, 1% de iPrOH a 0.1% de NH<sub>4</sub>OH, 97% de DCM, 3% de iPrOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 164 mg de intermedio 4, 28 mg de mezcla y 105 mg (10%) de intermedio 5.

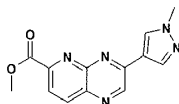
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.51 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.80 (s, 3H);

MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 1.96)<sub>2</sub>54 (100) [M+H]<sup>+</sup> método A1

20 M.P.: 202°C(Kofler).

### Ejemplo A2

#### Preparación del intermedio 6



25 La reacción se realizó en 2 lotes de intermedio 4 (3 g; 12.21 mmol) y (2 g; 8.14 mmol):

Intermedio 4 (3 g; 12.21 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.58 g; 1.22 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0.51 g; 1.22 mmol), KOAc (2.40 g; 24.42 mmol) y MeOH (150 ml) se calentaron en un autoclave a 120°C bajo una atmósfera de gas CO (5 bares) durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre agua helada y una solución saturada de NaCl. Se añadió DCM y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite®. El filtrado se extrajo con DCM (dos veces). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en Et<sub>2</sub>O.

La reacción también se realizó con 2 g (8.14 mmol) de intermedio 4.

35 Los 2 lotes obtenidos se combinaron para la purificación. El residuo resultante (6 g + 1.2 g) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular 20-45 µm 450 g, fase móvil: 0.1% de NH<sub>4</sub>OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y el disolvente se evaporó para dar 2.6 g (68% de rendimiento global) de intermedio 6.

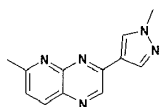
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.50 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 3.94 - 4.00 (m, 6H);

MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 1.81)<sub>2</sub>70 (100) [M+H]<sup>+</sup> método A1

40 M.P.: 224°C(Kofler).

### Ejemplo A3

#### a) Preparación del intermedio 7



5 Una mezcla de intermedio 4 (5 g; 20.35 mmol), tri-n-butilmetilestaño (11.4 ml; 40.71 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.18 g; 1.02 mmol) en DMF (200 ml) se calentó a 80°C durante la noche. Luego, se añadieron tri-n-butilmetilestaño adicional (5.7 ml; 20.36 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.59 g; 0.51 mmol) y la solución se calentó durante 48 horas. La mezcla se enfrió, se vertió sobre agua helada y se añadió EtOAc. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite® y el filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se evaporó. Se añadió Et<sub>2</sub>O al residuo (19 g). El precipitado se filtró (PPh<sub>3</sub>O) y el filtrado se evaporó. El residuo (13 g) se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (15-40 μm, 80 g; 98% de DCM, 2% de MeOH, 0.1% de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones puras se recolectaron y el disolvente se evaporó para dar 3 g (65%) de intermedio 7.

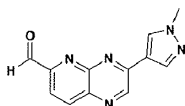
10 El intermedio 7 también se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento: una mezcla de 6-metilpiridin-2,3-diamina (CAS 33259-72-2) (804 mg; 6.53 mmol), 2-bromo-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etanona (CAS 706819-66-1) (1.32 g; 6.53 mmol) y DiPEA (2.3 ml; 13.06 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (25 ml) se calentó a 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (1.55 g) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular 15-40 μm, 300 g, fase móvil: 0.4% de NH<sub>4</sub>OH, 96% de DCM, 4% de iPrOH). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad dando 820 mg (56%) de intermedio 7.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.09 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.92 - 8.22 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.50 (s, 3H);

MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 1.68)226 (100) [M+H]<sup>+</sup>; método A1

20 M.P.: 179°C, Kofler.

b) Preparación del intermedio 8

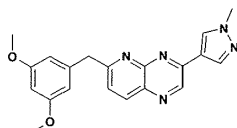


25 Una mezcla de intermedio 7 (0.42 g; 1.87 mmol) y dióxido de selenio (0.2 g; 1.87 mmol) en dioxano (30 ml) se calentó a 80°C durante 2 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió DCM. La capa orgánica se filtró a través de una almohadilla de celite®. El filtrado se evaporó para dar 440 mg (99%) del intermedio 8.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.16 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.67 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H);

MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (tr 2.55)240 (100) [M+H]<sup>+</sup> método B1.

30 c) Preparación del intermedio 18



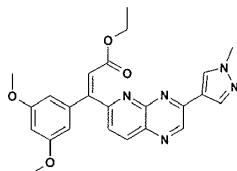
35 Una mezcla de intermedio 7 (366 mg; 1.63 mmol), 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (0.35 g; 1.63 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.06 g; 3.25 mmol), Pd(3,5,3'5'-OMe-dba)<sub>2</sub> (0.13 g; 0.16 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (94 mg; 0.16 mmol) en dioxano (29 ml) se calentó a 100°C durante 4 horas. La solución se enfrió y la mezcla se vertió en agua enfriada. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (1.1 g) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (15-40 μm, 50 g; fase móvil: 99% DCM, 1% MeOH, 0.1% NH<sub>4</sub>OH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (574 mg) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (sílica 5 μm 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 0.2% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH a 1% NH<sub>4</sub>OH, 90% DCM, 10% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 181 mg (31%) del intermedio 18.

40 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.33 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.02 Hz, 2H), 6.37 (t, J = 2.02 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.70 (s, 6H);

MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 1.51) 362 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 723 (25) [2M+H]<sup>+</sup> método A1.

Ejemplo A4

Preparación del intermedio 9



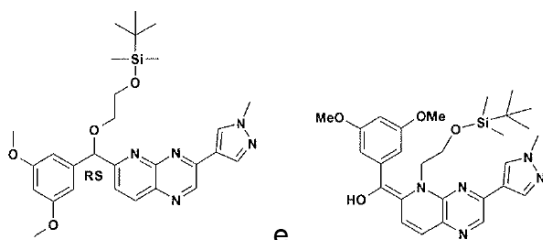
5 Se añadió fosfonoacetato de trietilo (0.92 ml; 4.64 mmol) gota a gota a una suspensión de NaH (0.232 g; 5.79 mmol) en DMF (100 ml) a 0°C y bajo N<sub>2</sub>. Después de 30 minutos, se añadió el compuesto 1 (1.45 g; 3.86 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se trató con una solución saturada de NaCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo (2.3 g) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (15-40 μm: 50 g; fase móvil: 98% DCM, 2% MeOH). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente para dar 2 fracciones de intermedio 9: 940 mg (55%,) y 490 mg (29%,).

10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.43 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.49 (d, J = 1.89 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (q, J = 7.09 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 0.94 (t, J = 7.09 Hz, 3H);

MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 1.60) 446 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 892 (75) [2M+H]<sup>+</sup> método C1.

Ejemplo A5

Preparación del intermedio 10 y 11



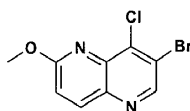
Intermedio 10

Intermedio 11

20 Se añadió NaH (70 mg; 1.75 mmol) a temperatura ambiente a una solución del compuesto 2 (0.22 g; 0.58 mmol) en DMF (4 ml) bajo flujo de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano (0.25 ml; 1.17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La solución se vertió en agua enfriada y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad, produciendo 315 mg de una mezcla de intermedio 10 e intermedio 11, que se usó sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo A6

a) Preparación del intermedio 12

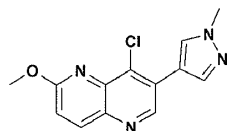


30 Se añadió POCl<sub>3</sub> (213 ml; 2.28 mol) a una mezcla de 3-bromo-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-ol (1075259-68-5) (58.2 g; 228 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (213 ml) La solución se sometió a reflujo durante 3 horas, se concentró hasta sequedad y se secó bajo vacío. El sólido residual se basificó cuidadosamente con una solución acuosa de NaOH 1 M (300 ml), se diluyó

con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (6 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron, produciendo 54.0 g (87%) de intermedio 12, que se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

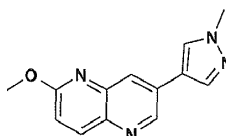
b) Preparación del intermedio 13

5



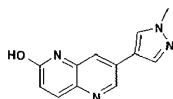
Una solución de intermedio 12 (31.4 g; 115 mmol), pinacol éster de ácido 1-metilpirazol-4-borónico (25.1 g; 121 mmol), carbonato de sodio (36.5 g; 344 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (400 ml) y agua (120 ml) se desgasificó y se llenó con argón (operación repetida 3 veces). Se añadió  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.68 g; 5.74 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó y se llenó con argón (operación repetida dos veces) y se agitó a  $110^\circ\text{C}$  durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron EtOAc (500 ml) y agua (500 ml) a la mezcla de reacción. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se sometió a sonicación en  $\text{Et}_2\text{O}$  (500 ml), se filtró sobre fritada de vidrio, se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 200 ml) y se secó bajo vacío, produciendo 29.2 g (93%) del intermedio 13.

15 c) Preparación del intermedio 14



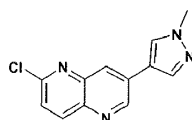
Una cantidad catalítica de níquel Raney (suspensión al 50% en agua, 1.68 g; 28.6 mmol) se lavó dos veces con EtOH y se recolectó después de decantación. Esta cantidad catalítica se añadió a una solución de intermedio 13 (26.2 g; 95.4 mmol) en una mezcla de EtOH (700 ml), THF (500 ml) y 1 M en NaOH (114 ml; 114 mmol). La mezcla se purgó y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar) a  $50^\circ\text{C}$  durante 16 horas. Se añadió una cantidad adicional de níquel Raney (suspensión al 50% en agua, 1.68 g; 28.6 mmol) y la mezcla de reacción se purgó y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar) a  $50^\circ\text{C}$  durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite®, se lavó con THF (500 ml) y se concentró. El residuo se trituró en  $\text{Et}_2\text{O}$  (500 ml), el precipitado se filtró y se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml). El producto obtenido se adsorbió sobre sílica gel y se purificó por cromatografía sobre sílica gel (fase móvil; gradiente de 96% DCM, 4% MeOH a 94% DCM, 6% MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y el disolvente se evaporó, dando 9.05 g (39%) de intermedio 14.

d) Preparación del intermedio 15



Se añadió HCl acuoso 6 M (94 ml; 564 mmol) a una solución del intermedio 14 (9.0 g; 37.6 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml). La mezcla se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se suspendió en una mezcla de agua, DCM/MeOH (300 ml; 3/2/1). La mezcla se basificó con una solución acuosa 3N de NaOH hasta  $\text{pH} = 9$  y la solución resultante se concentró, produciendo 13.7 g (cuantitativo) del intermedio 15, que se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

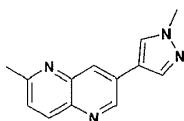
e) Preparación del intermedio 16



La reacción se realizó bajo argón.

Se añadió  $\text{POCl}_3$  (200 ml; 2.15 mol) a una suspensión del intermedio 15 (13.7 g; 37.6 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (200 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El sólido residual se recolectó en una mezcla de  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  95/5 (300 ml), se basificó lentamente a  $0^\circ\text{C}$  con una solución acuosa de hidróxido de sodio 3 M (60 ml) y se diluyó con agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con una mezcla de  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  95/5 (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se disolvió en una mezcla de  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  3/1 (400 ml), se adsorbió en sílica gel y se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (fase móvil; gradiente de 97%  $\text{DCM}$ , 3%  $\text{MeOH}$  a 95%  $\text{DCM}$ , 5%  $\text{MeOH}$ ). Las fracciones del producto se recolectaron y el disolvente se evaporó, produciendo 6.15 g (67%) del intermedio 16, que se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

10 f) Preparación del intermedio 17

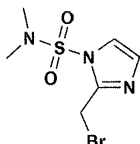


La reacción se realizó a partir de 2 lotes de intermedio 16 (500 mg; 2.04 mmol) y (30 mg; 0.12 mmol):

15 Se añadió  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.167 g; 0.20 mmol) a una mezcla de intermedio 16 (0.500 g; 2.04 mmol), trimetilboroxina (0.343 mL; 2.45 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.846 g; 6.12 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (0.8 ml). La mezcla de reacción se calentó a  $105^\circ\text{C}$  durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió el otro lote que provenía de 30 mg de intermedio 16. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite®, se lavó con  $\text{EtOAc}$  y se concentró. El residuo (640 mg, sólido color marrón) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente:  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  99/1 a 96/4). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. El sólido resultante se trituró en  $\text{Et}_2\text{O}$ , se filtró y se secó bajo vacío para dar 290 mg (59%, sólido blanquecino) del intermedio 17, M.P.:  $149^\circ\text{C}$ (DSC).

Ejemplo A7

Preparación del intermedio 19

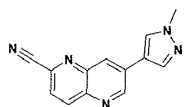


25 Bajo  $\text{N}_2$ , se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.4 ml; 9.7 mmol) a una solución de 2-(hidroximetil)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (CAS 935862-80-9) (1 g; 4.87 mmol) en THF (25 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta  $5^\circ\text{C}$  y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.45 ml; 5.85 mmol) seguido de bromuro de litio (1.27 g; 14.62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con  $\text{EtOAc}$ . La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo (1.43 g) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (15-40  $\mu\text{m}$ , 24 g; fase móvil: 99% de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1% de  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron para dar 0.92 g (70%) de intermedio 19.

30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.66 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.91 (s, 6H).

Ejemplo A8

35 Preparación del intermedio 20



La reacción se realizó en 2 lotes de intermedio 16 (1 g; 4.09 mmol) y (50 mg; 0.20 mmol):

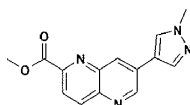
40 Se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.473 g; 0.41 mmol) a una mezcla de intermedio 16 (1 g; 4.09 mmol) y cianuro de zinc (0.480 g; 4.09 mmol) en DMF (14 ml) y la mezcla se calentó hasta  $100^\circ\text{C}$  durante 1.5 horas. El otro lote del intermedio 16 (50 mg) se combinó con la mezcla de reacción para el tratamiento. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite® y se enjuagó con  $\text{EtOAc}$  (400 ml). El filtrado se lavó con una mezcla de agua (200 ml) y salmuera (200 ml). La



capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo (2.29 g, aceite de color marrón) se trituró en Et<sub>2</sub>O (4 x 50 ml). El precipitado se filtró y se secó bajo vacío. El residuo resultante (0.272 g, sólido color marrón) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: de DCM/MeOH 99/1 a 97/3). Las fracciones del producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para dar 2 fracciones de intermedio 20: 226 mg (23%, sólido color amarillo) M.P.: 260°C (DSC).

## Ejemplo A9

## a) Preparación del intermedio 21



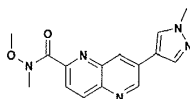
10 La reacción se realizó a partir de 2 lotes de intermedio 16 (1 g; 4.09 mmol) y (100 mg; 0.41 mmol):

Una mezcla de intermedio 16 (1 g; 4.09 mmol), Et<sub>3</sub>N (2.85 mL; 20.5 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.334 g; 0.41 mmol) en MeOH (40 mL) se purgó con CO (gas) (tres veces) y la mezcla se calentó hasta reflujo bajo atmósfera de CO (1 bar) durante la noche. Se agregaron Et<sub>3</sub>N (2.85 mL; 20.5 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.334 g; 0.41 mmol). La mezcla se purgó con CO (gas) (tres veces). La mezcla se calentó hasta reflujo bajo atmósfera de CO (1 bar) durante la noche.

15 El otro lote (de 100 mg) se combinó con la mezcla de reacción para el tratamiento. Se añadió agua (400 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo (3.2 g, sólido color marrón) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (15-40 µm; fase móvil: de 99% EtOAc, 1% MeOH a 97% EtOAc, 3% MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y el disolvente se evaporó para dar 600 mg (sólido color marrón pálido) de 6-metoxi-3-(1-metil-pirazolil)-1,5-naftiridina y 587 mg (sólido color marrón pálido) de una fracción de intermedio del intermedio 21 que se disolvió en DCM (10 ml). Se añadió Et<sub>2</sub>O (100 ml) y el sólido resultante obtenido después de la sonicación se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O (10 ml) y se secó bajo vacío a 80°C durante 3 horas para dar 500 mg (rendimiento total 41%, sólido color beige) de intermedio 21, MP: 194°C (DSC).

## b) Preparación del intermedio 22

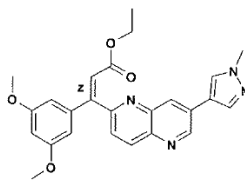
25



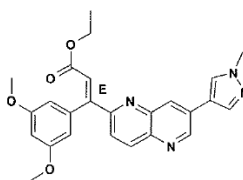
Se añadió gota a gota solución de trimetilaluminio 2 M en heptano (0.452 ml; 0.90 mmol) a una suspensión de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0.166 g; 1.70 mmol) en THF (1.9 ml). La solución se agitó a 0°C hasta que cesó la evolución de gas y a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta solución se añadió gota a gota a una suspensión del intermedio 21 (0.302 g; 1.13 mmol) en THF (4.8 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 5 horas. Como la conversión no se completó, se añadió gota a gota solución de trimetilaluminio 2 M en heptano (0.452 ml; 0.90 mmol) a una suspensión de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0.166 g; 1.70 mmol) en THF (1.9 ml). La solución se agitó a 0°C hasta que cesó la evolución de gas y a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta solución se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió hasta 0°C, salmuera (100 ml), luego se añadió lentamente una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 ml) (pH = 12). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se filtró, se concentró y se evaporó conjuntamente con Et<sub>2</sub>O para dar 0,332 g (96%, sólido blanquecino) del intermedio 22.

## Ejemplo A10

40 a) Preparación del intermedio 23, 23a, 23b

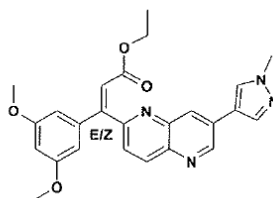


Intermedio 23a



Intermedio 23b

e



Intermedio 23

- 5 Se añadió fosonoacetato de trietilo (0.607 ml; 3.06 mmol) a 0°C a una suspensión de NaH (0.122 g; 3.06 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se añadió gota a gota una solución del compuesto 8 (0.382 g; 1.02 mmol) en THF (12 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego a reflujo durante 2 horas. Se añadió agua (150 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo (0.800 g, sólido color marrón) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (15-40 µm, fase móvil: gradiente de 99% DCM, 1% MeOH a 97% DCM, 3% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Cada fracción se trituró con Et<sub>2</sub>O y se secó bajo vacío para dar: 56 mg (12%, sólido blanco) del intermedio 23b;

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.13 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

15 MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 13.05) 445 [M+H]<sup>+</sup> método D1.

M.P.: 134°C(DSC).

101 mg (espuma blanca) de una mezcla Z/E, intermedio 23.

222 mg (49%, espuma amarilla) de intermedio 23a;

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.12 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.46 (s, 3H), 3.96 - 4.03 (m, 5H), 3.72 (s, 6H), 1.02 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

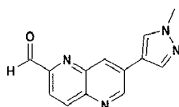
MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 12.34) 445 [M+H]<sup>+</sup>método D1.

M.P.: 139-141°C(Büchi M-560, 1°C/min).

Ejemplo A11

Preparación del intermedio 24

25



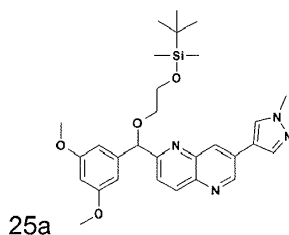
La reacción se realizó a partir de 2 lotes de intermedio 17 (230 mg; 1.03 mmol) y (30 mg; 0.13 mmol):

- 5 Una suspensión de óxido de selenio (0.149 g; 1.34 mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 60°C y se añadió el intermedio 17 (0.230 g; 1.03 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas. El otro lote (de 30 mg) se combinó con la mezcla de reacción para el tratamiento. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite®, se lavó con dioxano (200 ml) y se concentró. El residuo (0.295 g) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (fase móvil: EtOAc al 100%). Las fracciones puras se recolectaron y el disolvente se evaporó para dar 0.167 g (60%, sólido color amarillo) del intermedio 24, M.P.: 206°C (DSC).

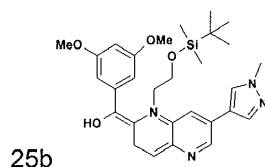
Ejemplo A12

Preparación del intermedio 25a and 25b

10



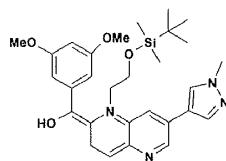
y



- 15 Se añadió NaH (0.043 g; 1.08 mmol) a una suspensión del compuesto 10 (0.270 g; 0.72 mmol) en DMF (5.5 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 40 minutos, luego se añadió 2-(bromoetoxi)-tert-butil-dimetilsilano (CAS 86864-60-0) (0.23 ml; 1.08 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 120 horas. Se añadieron agua (100 ml) y salmuera (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 0.910 g (aceite de color amarillo) de una mezcla 6/4 de intermedio 25a e intermedio 25b. Esta fracción se usó sin purificación para la siguiente etapa.

20 Ejemplo A13

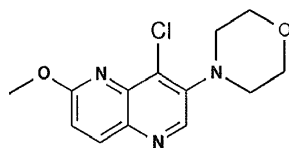
Preparación del intermedio 25b



- 25 Se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio 1 M en THF (0.12 ml; 0.12 mmol) a una suspensión del compuesto 10 (0.030 g; 0.08 mmol) en THF (0.6 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, luego se añadió 2-(bromoetoxi)-tert-butil-dimetilsilano (CAS 86864-60-0) (0.026 mL; 0.12 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió salmuera (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 0.082 g de intermedio 25b.

30 Ejemplo A14

a) Preparación del intermedio 26



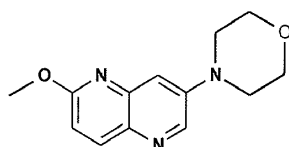
La reacción se realizó en 2 lotes de intermedio 12 (3 g; 11.0 mmol y 100 mg; 0.366 mmol):

5 Bajo una atmósfera de argón; se añadieron carbonato de cesio (10.8 g; 33 mmol) y BINAP (1.37 g; 2.20 mmol) a una solución del intermedio 12 (3 g; 11.0 mmol) en tolueno (90 ml). La mezcla se purgó 3 veces con argón y se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.247 g; 1.1 mmol). La mezcla se purgó nuevamente 3 veces con argón y se añadió morfolina (1.05 ml; 12.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. El otro lote procedente del intermedio 12 (100 mg) se combinó y la mezcla resultante se concentró hasta sequedad.

10 El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: gradiente de DCM al 99%, MeOH al 1% a DCM al 98%, MeOH al 2%). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente proporcionando 3.5 g de un sólido color amarillo que se purificó nuevamente por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: gradiente de 50% de ciclohexano, 50% de EtOAc a 0% de ciclohexano, 100% de EtOAc). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente proporcionando 3.04 g (99%; sólido color amarillo) del intermedio 26, M.P.: 161°C (DSC).

b) Preparación del intermedio 27

15



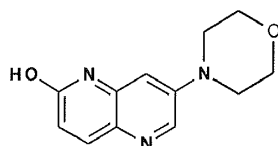
La reacción se realizó en 2 lotes de intermedio 26 (1.6 g; 5.72 mmol y 500 mg; 1.79 mmol):

20 Bajo una atmósfera de argón, se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (187 mg; 0.23 mmol) a una solución de intermedio 26 (1.6g, 5.72 mmol), 1,2-bis(dimetilamino)etano (1.46 mL; 9.72 mmol) y borohidruro de sodio (0.368 g; 9.72 mmol) en THF (55 ml). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 72 horas. Posteriormente, se agregaron tamices moleculares de 3Å (aproximadamente 100 mg) y 1,2-bis(dimetilamino) etano adicionales (2.58 ml; 17.2 mmol), borohidruro de sodio (0.651 g; 17.2 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (280 mg; 0.343 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante 16 horas más.

25 Luego, se combinó el otro lote procedente del intermedio 26 (500 mg) y se añadió una solución acuosa saturada de NaCl (400 ml). La capa acuosa se extrajo con una mezcla 95/5 de EtOAc/MeOH (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron.

El residuo resultante (3.16 g; sólido color marrón) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: gradiente de 100% DCM, 0% MeOH a 98% DCM, 2% MeOH). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente proporcionando 1.33 g (72%) del intermedio 27, M.P.: 169°C (DSC).

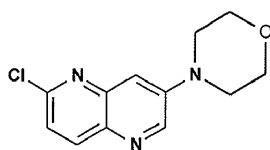
30 c) Preparación del intermedio 28



35 Se añadió HCl acuoso 6 M (17.7 ml; 106 mmol) a una solución del intermedio 27 (1.3 g; 5.30 mmol) en dioxano (26 ml). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 16 horas, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se suspendió en una mezcla de agua, DCM y MeOH (3/2/1; 100 ml). La mezcla resultante se basificó con NaOH 3 N (50 ml) hasta pH 12. La mezcla se adsorbió luego sobre sílica gel y se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: 85% DCM, 15% MeOH). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente proporcionando 1.22 g (99%) del intermedio 28.

d) Preparación del intermedio 29

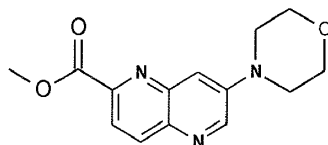
40



5 Bajo una atmósfera de argón, se añadió  $\text{POCl}_3$  (39.3 ml; 422 mmol) al intermedio 28 (1.22 g; 5.28 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas y el disolvente se concentró. El residuo resultante se disolvió en una mezcla de DCM/MeOH (9/1; 100 ml) y la solución se basificó lentamente a  $0^\circ\text{C}$  con NaOH 3 M (100 ml). Se añadió agua (200 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH (9/1; 3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron.

El residuo (1.5 g; sólido negro) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: 99% DCM, 1% MeOH). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente proporcionando 1.19 g (90%) del intermedio 29.

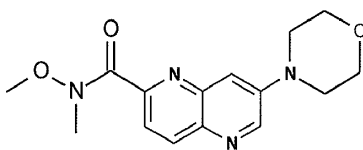
10 e) Preparación del intermedio 30



La reacción se realizó en 2 lotes de intermedio 29 (1.19 g; 4.77 mmol y 176 mg; 0.705 mmol):

15 Una mezcla de intermedio 29 (1.19 g; 4.77 mmol), trietilamina (3.33 ml; 23.9 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (390 mg; 0.477 mmol) en MeOH (45 ml) se purgó 3 veces con CO y la reacción se sometió a reflujo durante 72 horas bajo una atmósfera de CO (1 bar). La mezcla se concentró y se combinó con el segundo lote procedente del intermedio 29 (176 mg). El residuo resultante se adsorbió sobre sílica gel y se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: gradiente de 100% DCM, 0% EtOAc a 0% DCM, 100% EtOAc). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente proporcionando 1.30 g de un sólido color amarillo que se purificó nuevamente por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: gradiente de 50% de ciclohexano, 50% de EtOAc a 0% de ciclohexano, 100% de EtOAc). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente proporcionando 1.08 g (72%, sólido color marrón) del intermedio 30.

f) Preparación del intermedio 31

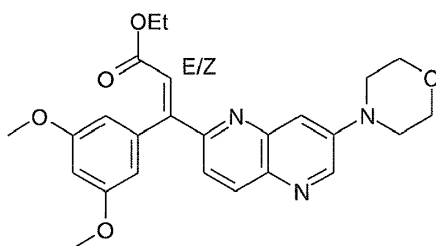


25 Bajo una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución de trimetilaluminio 2 M en heptano (1.89 ml; 3.77 mmol) a  $0^\circ\text{C}$  a una suspensión de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0.552 g; 5.66 mmol) en THF (6 ml). La solución resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  hasta que terminó el desarrollo de gas y luego a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, a  $0^\circ\text{C}$ , esta solución se añadió gota a gota a una suspensión del intermedio 30 (1.03 g; 3.77 mmol) en THF (12 ml). La mezcla resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se enfrió nuevamente hasta  $0^\circ\text{C}$ . Una solución acuosa saturada de NaCl (200 ml) y una solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (50 ml) se añadieron lentamente para alcanzar un pH 12. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron.

35 El residuo (1.5 g; sólido color marrón) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: gradiente de 100% DCM, 0% MeOH a 95% DCM, 5% MeOH). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó proporcionando 992 mg (87%; sólido color marrón) del intermedio 31, M.P.:  $119^\circ\text{C}$  (DSC).

Ejemplo A15

Preparación del intermedio 32



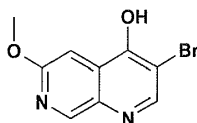
5 Se añadió fosfonoacetato de trietilo (1.26 ml; 6.33 mmol) a 0°C a una suspensión de hidruro de sodio (253 mg; 6.33 mmol; 60% en aceite mineral) en THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0°C y durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego, se añadió gota a gota una solución del compuesto 20 (800 mg; 2.11 mmol) en THF (26 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se sometió a reflujo durante 16 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua (200 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron.

10 El residuo (2.1 g; aceite de color marrón) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: gradiente de 50% de ciclohexano, 50% de EtOAc a 0% de ciclohexano, 100% de EtOAc). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente proporcionando 1.48 g de intermedio 32 como una mezcla E/Z indeterminada que se usó directamente como tal en la siguiente etapa.

#### Ejemplo A16

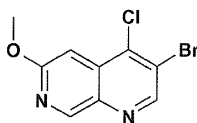
##### a) Preparación del intermedio\_33

15



20 Se solubilizó 6-metoxi-1,7-naftiridin-4 (1H)-ona (CAS 952059-64-2; Morgentin, R. et al. Tetrahedron. 2008, 64, 2772-2782) (19.2 g; 66.2 mmol) calentando en ácido acético (300 ml) y se añadió N-bromosuccinimida (17.7 g; 99.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado de color amarillo resultante se filtró y se lavó sucesivamente con ácido acético (2 x 100 ml) y Et<sub>2</sub>O (2 x 200 ml) para dar 16.3 g (96%, sólido color amarillo pálido) del intermedio 33 que se usó como tal en la siguiente etapa.

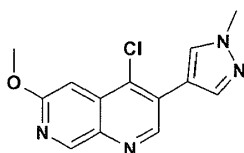
##### b) Preparación del intermedio 34



25 La reacción se realizó en 2 lotes de intermedio 33 (16.3 g; 63.9 mmol) y (10.1 g; 39.6 mmol):

30 Se añadió POCl<sub>3</sub> (160 ml; 1.72 mol) a una mezcla del intermedio 33 (16.3 g; 63.9 mmol) en cloroformo (160 ml). La solución se agitó a reflujo durante 2 horas, se concentró y se secó bajo vacío. El sólido residual se recolectó con EtOAc (300 ml), se enfrió hasta 0°C y se basificó cuidadosamente con una solución acuosa 3 M de NaOH (250 ml). Luego, la mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se combinaron con el otro lote (a partir de 10.1 g de intermedio 33) y se concentraron para dar 26.5 g (rendimiento global 94%, sólido color amarillo pálido) del intermedio 34 que se usó como tal en la próxima etapa.

##### c) Preparación del intermedio 35



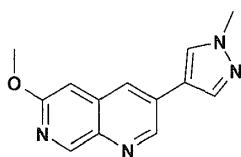
35

## ES 2 791 179 T3

La reacción se realizó en 2 lotes de intermedio 34 (21.5 g; 78.6 mmol) y (9.8 g; 358 mmol):

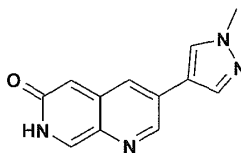
Una solución de intermedio 34 (21.5 g; 78.6 mmol), pinacol éster de ácido 1-metilpirazol-4-borónico (17.2 g; 82.5 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 g; 236 mmol) en una mezcla de dioxano (510 mL) y agua (210 ml) se desgasificó y se rellenó con argón (operación repetida 3 veces). Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.21 g; 3.93 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó y se rellenó con argón (operación repetida dos veces) y se agitó a 110°C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente y concentración de la solución, el residuo se combinó con el otro lote (proveniente de 9.8 g de intermedio 34). Se añadió una mezcla de EtOAc (800 ml) y MeOH (100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (500 ml) y agua (300 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con una mezcla de EtOAc y MeOH (9/1; 3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El sólido resultante se trituró en Et<sub>2</sub>O (500 ml), se filtró y se enjuagó con Et<sub>2</sub>O (200 ml) para dar 29.3 g (rendimiento global 93%, sólido rojo-marrón) del intermedio 35, M.P.: 180°C (DSC).

d) Preparación del intermedio 36



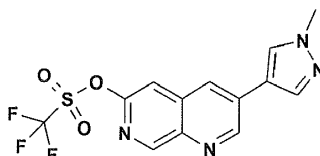
Una cantidad catalítica de níquel Raney, suspensión al 50% en agua (1.88 g; 32.0 mmol) se lavó dos veces con EtOH y se recolectó después de decantación. Esta cantidad catalítica se añadió a una solución del intermedio 35 (29.3 g; 107 mmol) en una mezcla de EtOH (500 ml), THF (500 ml) y NaOH 1 N (112 ml; 112 mmol). La mezcla se purgó y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar) a 50°C durante 65 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite® que se lavó con una mezcla de THF y EtOH (1/1; 400 ml) y se concentró. El residuo (sólido color marrón) se adsorbió en sílica gel y se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: de 98% DCM, 2% MeOH a 95% DCM, 5% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El sólido resultante (16.5 g, sólido color naranja) se trituró en Et<sub>2</sub>O (300 ml), se filtró y se lavó con Et<sub>2</sub>O (100 ml) para dar 13.15 g (51%, sólido color beige) del intermedio 36, PF: 161°C (DSC).

e) Preparación del intermedio 37



Se añadió AlCl<sub>3</sub> (16.6 g; 125 mmol) en una porción a una solución del intermedio 36 (5 g; 20.8 mmol) en 1,2-dicloroetano (300 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 hora y se enfrió nuevamente hasta temperatura ambiente. Se añadió MeOH (500 ml). La mezcla se concentró bajo presión reducida, se recolectó en una mezcla de MeOH y DCM (8/2; 1 l), se adsorbió en sílica gel y se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: de 95% de DCM, 5% de MeOH a 80% DCM, 20% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 13.8 g (sólido color marrón) del intermedio 37 que se usó como tal en la siguiente etapa.

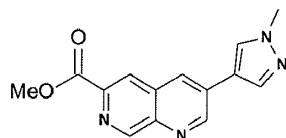
f) Preparación del intermedio 38



Se añadió N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (14.9 g; 41.6 mmol) en porciones a una suspensión del intermedio 37 (13.8 g; 20.8 mmol) y Et<sub>3</sub>N (43.5 ml; 312 mmol) en una mezcla de DCM (400 ml) y DMF (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 65 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recolectó en una mezcla de EtOAc (500 ml) y salmuera (500 ml), se filtró a través de una almohadilla de celite® que se enjuagó con EtOAc (200 ml) y salmuera (200 ml). Las capas se separaron y la capa

acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo (25.2 g, aceite de color marrón) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: de 100% DCM a 96% DCM, 4% MeOH). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente. El residuo resultante (3.5 g, aceite de color marrón pálido) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: de 100% DCM a 98% DCM, 2% MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y el disolvente se evaporó para dar 1.02 g (14% en 2 etapas del intermedio 36, sólido color beige) del intermedio 38.

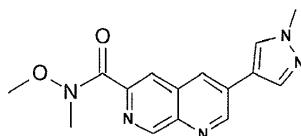
g) Preparación del intermedio 39



Una mezcla de intermedio 38 (2.18 g; 6.08 mmol), trietilamina (4.24 ml; 30.4 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (497 mg; 0.608 mmol) en MeOH (60 ml) se purgó 3 veces con CO. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 horas bajo atmósfera de CO (1 bar), se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se adsorbió en sílica gel y se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: gradiente de 100% DCM, 0% MeOH a 97% DCM, 3% MeOH). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó, proporcionando, después de la trituración en  $\text{Et}_2\text{O}$ , 2 fracciones de producto intermedio. Ambas fracciones se mezclaron, se disolvieron en DCM (200 ml) y se lavaron sucesivamente con agua (200 ml) y una solución saturada de NaCl (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar 1.59 g (98%; sólido color marrón) del intermedio 39.

h) Preparación del intermedio 40

20



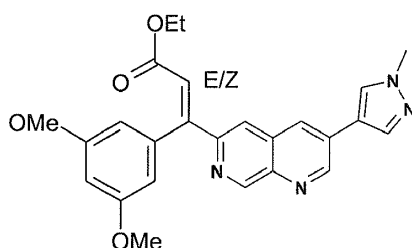
La reacción se realizó en 2 lotes de intermedio 39 (1.59 g; 5.93 mmol, y 522 mg; 1.95 mmol).

Bajo una atmósfera de argón, se añadió gota a gota solución de trimetilaluminio 2 M en heptano (2.97 ml; 5.93 mmol) a  $0^\circ\text{C}$  a una suspensión de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0.868 g; 8.9 mmol) en THF (10 ml). La solución se agitó a  $0^\circ\text{C}$  hasta que cesó la evolución de gas y, a temperatura ambiente, durante 30 minutos. Esta solución se añadió gota a gota, a  $0^\circ\text{C}$ , a una suspensión del intermedio 39 (1.59 g; 5.93 mmol) en THF (20 ml). La mezcla resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 15 minutos, a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió lentamente una solución saturada de NaCl (400 ml) seguida de una solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  para alcanzar el pH 12. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar un residuo. (1.76 g; sólido color marrón) que se combinó con el otro lote procedente del intermedio 39 (522 mg).

El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: gradiente de 100% DCM, 0% MeOH a 95% DCM, 5% MeOH). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente, proporcionando, después de trituración en  $\text{Et}_2\text{O}$  y filtración, 1.80 g (77%) del intermedio 40, M.P.:  $171^\circ\text{C}$  (DSC)

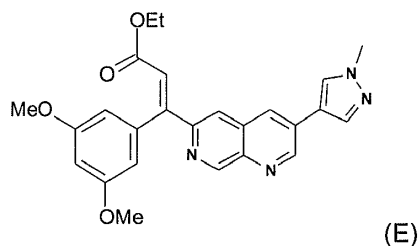
Ejemplo A17

Preparación del intermedio 41



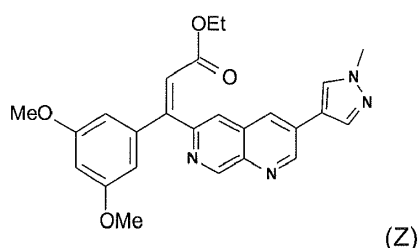


y el intermedio 41a



y el intermedio 41b:

5



10 Bajo una atmósfera de argón, a 0°C, se añadió fosfonacetato de trietilo (1.18 ml; 5.94 mmol) a una suspensión de NaH (238 mg; 5.94 mmol; 60% en aceite mineral) en THF (8 ml). Luego, se añadió gota a gota una solución del compuesto 23 (740 mg; 1.98 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y luego se sometió a reflujo durante 16 horas. Se añadieron agua (300 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron.

El residuo (1.9 g) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: gradiente de 100% DCM, 0% MeOH a 95% DCM, 5% MeOH). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el solvente proporcionando, después de la trituración en Et<sub>2</sub>O, filtración de los precipitados y secado, 3 muestras:

15 Muestra A: 122 mg de intermedio 41a (E)

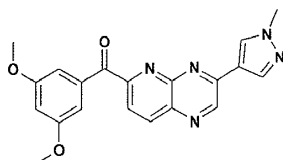
Muestra B: 439 mg de intermedio 41 (mezcla de E y Z (E/Z))

Muestra C: 260 mg de intermedio 41b (Z)

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

20 Preparación del compuesto 1



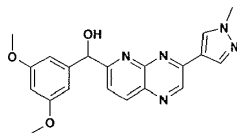
25 Bajo N<sub>2</sub> a -78°C, se añadió gota a gota bromuro de 3,5-dimetoxifenilmagnesio (CAS 322640-05-1) (23 ml; 11.6 mmol) a una solución de intermedio 6 (2.6 g; 9.6 mmol) en THF (100 mL). La solución se agitó a -78°C durante 2.5 horas y la temperatura se dejó subir hasta 5°C durante un período de 2 horas. La solución se vertió en una solución saturada enfriada de NH<sub>4</sub>Cl. El compuesto se extrajo con DCM y un poco de MeOH. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (5.4 g) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular 20-45 µm, 450 g; fase móvil: 0.1% de NH<sub>4</sub>OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y el disolvente se evaporó para dar 1.65 g de intermedio 6 y 1.45 g (40%) del compuesto 1.

30 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.52 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 6.89 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.81 (s, 6H);

MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 2.64) 376 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 751 (55) [2M+H]<sup>+</sup> método A1. M.P.: 228°C(Kofler).

Ejemplo B2

Preparación del compuesto 2



5

Bajo N<sub>2</sub> a -78°C, se añadió gota a gota bromuro de 3,5-dimetoxifenilmagnesio (CAS 322640-05-1) (4.8 ml; 2.39 mmol) a una solución de intermedio 8 (0.44 g; 1.84 mmol) en THF (20 mL). La solución se agitó a -78°C durante un período de 1 hora y se dejó subir lentamente hasta temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. La solución se vertió en una solución saturada enfriada de NH<sub>4</sub>Cl. El producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (800 mg) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (sílica 5 μm 150x30.0 mm; fase móvil: gradiente de 0.2% de NH<sub>4</sub>OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 1% de NH<sub>4</sub>OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 0.22 g (32%) del compuesto 2.

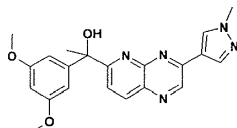
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.35 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.36 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 4.10 Hz, 1H), 6.36 (t, J = 2.36 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 4.10 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.70 (s, 6H);

MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 2.22) 378 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 755 (5) [2M+H]<sup>+</sup> método A1.

Ejemplo B3

Preparación del compuesto 3

20



Bajo N<sub>2</sub> a -78°C, se añadió gota a gota bromuro de 3,5-dimetoxifenilmagnesio (CAS 322640-05-1) (3 ml; 1.50 mmol) a una solución de intermedio 5 (0.345 g; 1.36 mmol) en THF (20 mL). La solución se agitó a -78°C durante 2 horas. La solución se vertió en una solución saturada enfriada de NH<sub>4</sub>Cl. El producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.55 g) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (irregular 15-40 μm 30 g, fase móvil: 7% de MeOH, 40% de heptano, 53% de EtOAc). Las fracciones puras se recolectaron y el disolvente se evaporó para dar 80 mg de intermedio 5 y 190 mg (36%) del compuesto 3.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.36 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.25 - 8.45 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.89 Hz, 2H), 6.34 (t, J = 1.89 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 1.98 (s, 3H);

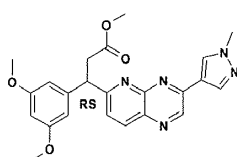
MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 2.38) 392 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 783 (5) [2M+H]<sup>+</sup> método A1

M.P.: 228°C(Kofler).

Ejemplo B4

Preparación del compuesto 4

35



Se añadieron virutas de magnesio (294 mg; 12,10 mmol) en una porción a una suspensión del intermedio 9 (490 mg; 1.1 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Se añadió MeOH (8 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron hielo

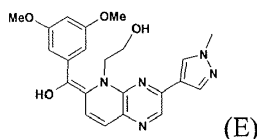
y una solución acuosa al 10% de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite®. El producto se extrajo con una mezcla de DCM y MeOH, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo (680 mg) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (15-40 µm, 40 g, fase móvil: 0.1% de NH<sub>4</sub>OH, 99% de DCM, 1% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 260 mg (55%) del compuesto 4.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.35 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.5 Hz), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.21 Hz, 2H), 6.35 (t, J = 2.21 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 6.0, 9.14 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 3.61 (dd, J = 9.14, 16.55 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.06 (dd, J = 6.0, 16.55 Hz, 1H);

MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 2.57) 434 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 867 (30) [2M+H]<sup>+</sup> método A1.

Ejemplo B5

- 10 Preparación del compuesto 5



- 15 A 10°C, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (2.6 ml; 8.82 mmol) a una solución que contenía una mezcla de intermedio 10 e intermedio 11 (0.315 g; 0.59 mmol) en THF (10 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La solución se vertió en agua enfriada y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.54 g) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (irregular 15-40 µm 50 g; fase móvil: 0.1% de NH<sub>4</sub>OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y el disolvente se evaporó para dar 26 mg (11%) del compuesto 5 como el isómero E;

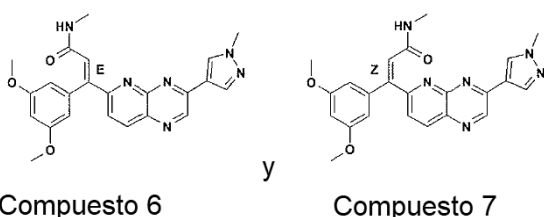
- 20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.36 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.33 - 8.40 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.83 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.21 Hz, 2H), 6.33 (t, J = 2.21 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.58 (t, J = 4.89 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 3.40 - 3.51 (m, 2H), 2.68 - 2.78 (m, 1H), 2.58 - 2.68 (m, 1H);

MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 2.16) 422 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 843 (5) [2M+H]<sup>+</sup> método A1

Ejemplo B6

Preparación del compuesto 6 y 7

- 25



- 30 A 0°C bajo N<sub>2</sub>, se añadió una solución de trimetilaluminio 2 M en tolueno (3.4 ml; 6.82 mmol) a una solución de hidrocloreto de metilamina (0.21 g; 6.82 mmol) en tolueno (15 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió gota a gota a temperatura ambiente una solución del intermedio 9 (0.76 g; 1.71 mmol) en tolueno (20 ml). La solución se calentó a 100°C durante 3 horas. La solución se enfrió, se vertió sobre agua helada, se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se añadió EtOAc. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite®. La capa orgánica se lavó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo (620 mg) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (15-40 µm, 24 g; fase móvil: 95% de DCM, 5% de MeOH, 0.1% de NH<sub>4</sub>OH). Se recolectaron las fracciones que contenían los productos y se evaporó el disolvente. El residuo resultante (310 mg) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (sílica 5 µm, 150x30.0 mm; fase móvil: gradiente de 0.2% de NH<sub>4</sub>OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 1% de NH<sub>4</sub>OH, 90% de DCM, 10% de MeOH) Las fracciones puras se recolectaron y el disolvente se evaporó para dar 25 mg (3%) del compuesto 6 y 12 mg (2%) del compuesto 7.

- 40 Compuesto 6: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.38 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 - 8.24 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.54 (t, J = 2.02 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.02 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 2.58 (d, J = 4.55 Hz, 3H);

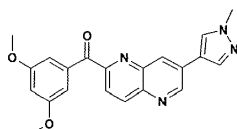
MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 2.20) 431 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 861 (100) [2M+H]<sup>+</sup> método A1

Compuesto 7: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.39 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (q, J = 4.55 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.55 (br.s, 1H), 6.39 (d, J = 2.02 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 2.54 (d, J = 4.55 Hz, 3H);

5 MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 2.20) 431 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 861 (50) [2M+H]<sup>+</sup> método A1

Ejemplo B7

Preparación del compuesto 8



10 La reacción se realizó a partir de 2 lotes de intermedio 20 (103 mg; 0.44 mmol) y (50 mg; 0.21 mmol):

Se añadió gota a gota bromuro de 3,5-dimetoxifenilmagnesio (CAS 322640-05-1) (1.47 ml; 0.87 mmol) a una solución de intermedio 20 (0.100 g; 0.44 mmol) en tolueno (1.2 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante la noche. El otro lote (que proviene de 50 mg de intermedio 20) se combinó con la mezcla de reacción para el tratamiento. La mezcla se enfrió hasta 0°C, se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo (1.21 g, aceite de color marrón) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (fase móvil: de 100% DCM a 95% DCM, 5% MeOH). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente. El residuo (0.222 g, sólido color amarillo) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (15-40 μm, fase móvil: 99% EtOAc, 1% MeOH).

20 Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se trituró en Et<sub>2</sub>O y se secó bajo vacío para dar 78 mg (32%, sólido color beige) del compuesto 8, M.P.: 178°C (DSC).

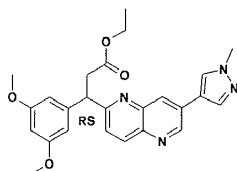
El compuesto 8 también se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento:

La reacción se realizó a partir de 2 lotes de intermedio 22 (322 mg; 1.08 mmol) y (77 mg; 0.26 mmol):

25 Se añadió gota a gota bromuro de 3,5-dimetoxifenilmagnesio (CAS 322640-05-1) (2.19 ml; 1.30 mmol) a una solución del intermedio 22 (0.332 g; 1.08 mmol) en THF (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadió una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El otro lote (que proviene de 77 mg del intermedio 22) se combinó con la mezcla de reacción para la purificación. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (fase móvil: 100% EtOAc). Las fracciones puras se recolectaron y el disolvente se evaporó para dar 382 mg (rendimiento global: 76%, sólido color amarillo) del compuesto 8.

Ejemplo B8

Preparación del compuesto 9



35 Se añadió Pd/C al 10% (0.046 mg; 0.04 mmol) a una solución del intermedio 23 (0.191 mg; 0.43 mmol, mezcla E/Z) en THF (2 ml) bajo argón. La mezcla se purgó con H<sub>2</sub> (3x) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite®, se lavó con THF (200 ml) y se concentró hasta sequedad. El residuo (0.255 g) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (fase móvil: de 99% DCM, 1% MeOH a 98% DCM, 2% MeOH). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. La fracción resultante se trituró con Et<sub>2</sub>O y se secó bajo vacío para dar 0.112 g (58%, sólido color beige) del compuesto 9.

40

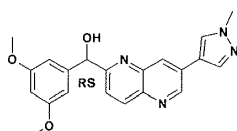
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.07 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.73 - 4.82 (m, 1H), 4.09 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.64 (dd,  $J = 16.4$  Hz,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.00 (dd,  $J = 16.4$  Hz,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 1.18 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H);

MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 12.27) 447 [M+H]<sup>+</sup> método D1.

5 M.P.: 124°C(DSC).

Ejemplo B9

Preparación del compuesto 10



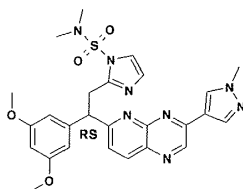
10 La reacción se realizó a partir de 2 lotes de intermedio 24 (111 mg; 0.47 mmol) y (30 mg; 0.13 mmol):

Se añadió gota a gota bromuro de 3,5-dimetoxifenilmagnesio (CAS 322640-05-1) (1.57 ml; 0.93 mmol) a una solución de intermedio 24 (0.111 g; 0.47 mmol) en THF (2.5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante la noche. El otro lote (que proviene de 30 mg de intermedio 24) se combinó con la mezcla de reacción para el tratamiento. La mezcla se enfrió hasta 0°C, se inactivó con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo (1.11 g, sólido color amarillo) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (fase móvil: 100% EtOAc). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 118 mg (53%, sólido color amarillo) del compuesto 10, M.P.: descomposición a partir de 169°C (DSC).

15

Ejemplo B10

20 Preparación del compuesto 15



Bajo  $\text{N}_2$  a -70°C, se añadió butil-litio 1.6 M en hexano (0.803 ml; 1.29 mmol) a una solución de diisopropilamina (0.211 ml; 1.50 mmol) en THF (3 ml). La solución se agitó a -70°C durante 30 minutos. Esta solución de diisopropilamida de litio se añadió gota a gota a una solución de intermedio 18 (387 mg; 1.07 mmol) en THF (10 ml) a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante 2 horas. Se añadió gota a gota una solución del intermedio 19 (359 mg; 1.34 mmol) en THF (3 ml), luego la solución se agitó a -78°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua enfriada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (700 mg) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (15-40  $\mu\text{m}$ , 30 g; fase móvil: 96% DCM, 4% MeOH, 0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). El residuo resultante (40 mg) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (5  $\mu\text{m}$  150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 0% de  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 100% de DCM, 0% de MeOH a 0.8% de  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 92% de DCM, 8% de MeOH). El residuo resultante (15 mg) se purificó por cromatografía de fluido supercrítico aquiral en (CYANO 6  $\mu\text{m}$  150x21.2 mm; fase móvil: 0.3% de isopropilamina, 87% de  $\text{CO}_2$ , 13% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y el disolvente se evaporó para dar 9 mg (2%) del compuesto 15.

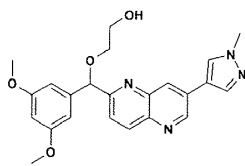
25

30

35  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.32 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.24 - 8.35 (m, 2H), 7.78 (d,  $J = 8.51$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 1.58$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 1.58$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 2.21$  Hz, 2H), 6.35 (t,  $J = 2.21$  Hz, 1H), 5.19 (dd,  $J = 5.04$ , 10.09 Hz, 1H), 4.24 (dd,  $J = 10.09$ , 16.71 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 3.43 (dd,  $J = 5.04$ , 16.71 Hz, 1H), 3.00 (s, 6H); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 2.66) 549 (100) [M+H]<sup>+</sup> método A1

Ejemplo B11

40 Preparación del compuesto 11



- 5 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (2.15 ml; 2.15 mmol) a una solución de una mezcla de intermedios 25a y 25b (Ejemplo A12) (0.91 g; 0.72 mmol) en THF (3.5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron agua con hielo (50 ml) y una solución acuosa saturada de  $K_2CO_3$  (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo (0.400 g, aceite amarillo) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (eluyente: EtOAc al 100% a EtOAc al 95%, MeOH al 5%). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. Cada fracción se trituró en  $Et_2O$  y se secó bajo vacío para dar:

57 mg (sólido color beige) del compuesto 11

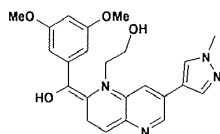
- 10 35 mg (sólido color beige) del compuesto 11. (Rendimiento global 31% en 2 etapas).

$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.11 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.80 - 3.96 (m, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.67 - 3.74 (m, 1H), 2.98 - 3.12 (m, 1H); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 10.24) 421 [M+H]<sup>+</sup> método D1.

M.P.: 139°C(DSC).

- 15 Ejemplo B12

Preparación del compuesto 12



- 20 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (0.133 ml; 0.46 mmol) a una solución del intermedio 25b (0.082 g; 0.15 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua con hielo (20 ml) y una solución acuosa saturada de  $K_2CO_3$  (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró en  $Et_2O$  y se secó bajo vacío. El residuo (0.31 g, sólido color marrón) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (15-40  $\mu$ m; eluyente: de 97% DCM, 3% MeOH a 95% DCM, 5% MeOH). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. El residuo (0.020 g, sólido color marrón pálido) se trituró en  $Et_2O$  y se secó bajo vacío para dar 0.013 g (39% en 2 etapas, sólido color beige) del compuesto 12.

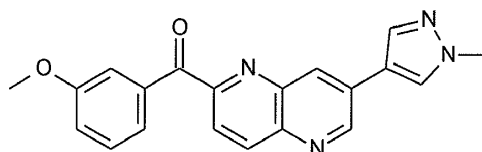
- 25  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  9.26 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.55 (br s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 3.38-3.53 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H);

- 30 MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 10.07) 421 [M+H]<sup>+</sup> método D1.

M.P.: 198°C(DSC).

Ejemplo B13

Preparación del compuesto 16



- 35 Bajo una atmósfera de argón, a 0°C, en un matraz de fondo redondo, se añadió gota a gota bromuro de (3-metoxifenil)magnesio (11 ml; 2.15 mmol; 0.69 M en THF) a una solución del intermedio 22 (0.5 g; 1.68 mmol) en THF (17 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de  $NH_4Cl$  y la

mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron.

5 El producto crudo (0.618 g) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: EtOAc al 100%). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente. Después de la trituración en Et<sub>2</sub>O y la filtración de los precipitados, se obtuvieron 2 muestras del compuesto 16:

134 mg de compuesto 16 (que contiene 9% en peso de Et<sub>2</sub>O según lo evaluado por <sup>1</sup>H RMN)

474 mg (82%) del compuesto 16. Los datos de RMN de esta fracción se presentan a continuación.

10 <sup>1</sup>H RMN (CHLOROFORM-d,400MHz): δ = 9.25 (br. s, 1 H), 8.57 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.25 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3 H), 3.90 ppm (s, 3 H)

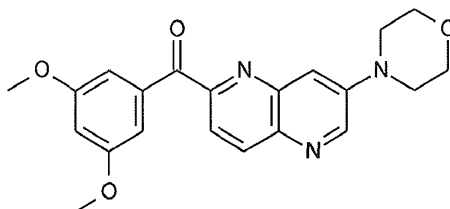
MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 12.47) 345 [M+H]<sup>+</sup>(método D1);

MP = 173°C(DSC)

Ejemplo B14

Preparación del compuesto 20

15



20 Bajo una atmósfera de argón, se añadió bromuro de 3,5-dimetoxifenilmagnesio (CAS 322640-05-1) (5.89 ml; 3.5 mmol; 0.59 M en THF) gota a gota a 0°C a una solución de intermedio 31 (0.96 g; 3.18 mmol) en THF (30 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego, se añadió una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (200 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron.

25 El residuo (1.4 g; sólido color amarillo) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: gradiente de 50% de ciclohexano, 50% de EtOAc a 0% de ciclohexano, 100% de EtOAc). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente, produciendo después de la trituración en Et<sub>2</sub>O y filtración, 837 mg (69%; sólido color amarillo) del compuesto 20.

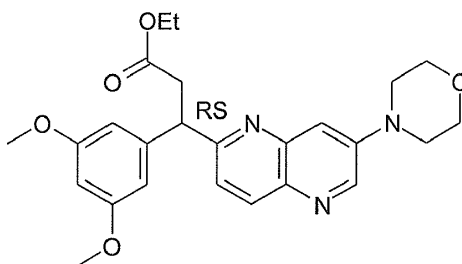
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.13 (s, 1H), 8.48 (br. s., 1H), 7.98 (br. s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.15 (s., 2H), 6.84 (s, 1H), 3.91-3.72 (m, 10H), 3.51-3.39 (m, 4H)

MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 12.42) 380 [M+H]<sup>+</sup>(método D1);

MP: 159°C(DSC)

30 Ejemplo B15

Preparación del compuesto 21



35 Pd/C, se añadió una carga del 10% (90 mg; 0.084 mmol) a una solución del intermedio 32 (1.48 g; 2.11 mmol) en THF (12 ml) y EtOH (4 ml). La mezcla se purgó 3 veces con H<sub>2</sub> y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas bajo 1

atm de H<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite que se lavó con EtOH. El filtrado se concentró hasta sequedad.

5 El residuo (1.48 g, aceite de color marrón) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: gradiente de 50% de ciclohexano, 50% de EtOAc a 90% de EtOAc, 10% de MeOH). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente proporcionando 837 mg de un sólido color amarillo que se recolectó con Et<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró para proporcionar, después de secar, 183 mg (rendimiento del 19% en 2 etapas) del compuesto 21.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.91 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (s., 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.63 - 4.71 (m, 1H), 3.97 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 - 3.87 (m, 4H), 3.68 (s, 6H), 3.46 (dd, J = 9.8, 16.7 Hz, 1H), 3.34 - 3.41 (m, 4H), 2.99 (dd, J = 5.9, 16.7. Hz, 1H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

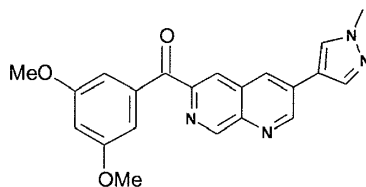
MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 11.82) 452 [M+H]<sup>+</sup>(método D1);

M.P.: 166°C(DSC)

Ejemplo B16

Preparación del compuesto 23

15



20 Bajo una atmósfera de argón, a 0°C, se añadió gota a gota bromuro de 3,5-dimetoxifenilmagnesio (CAS 322640-05-1) (10.4 ml; 6.18 mmol; 0.59 M en THF) a una solución del intermedio 40 (1.67 g; 6.62 mmol) en THF (90 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (500 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron.

El residuo (2.8 g) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: gradiente de 99% DCM, 1% MeOH a 97% DCM, 3% MeOH). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente. El residuo resultante se trituroó en Et<sub>2</sub>O para proporcionar, después de filtración, 1.5 g (71%) del compuesto 23.

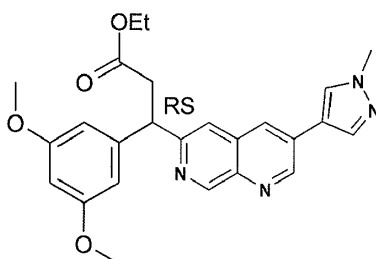
25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.49 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (s, 6H)

MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 12.04) 375 [M+H]<sup>+</sup>(método D1);

MP: 189°C(DSC)

Ejemplo B17

30 Preparación del compuesto 24



35 Bajo argón, se añadió Pd/C (100 mg; 10% de carga) a una solución del intermedio 41 (662 mg; 2.42 mg) en THF (12 ml). Luego, la mezcla se purgó con H<sub>2</sub> (3 veces) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas bajo. Se añadió EtOH (4 ml). La mezcla de reacción se purgó con H<sub>2</sub> (3 veces), se agitó durante 16 horas bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) y luego, se filtró a través de una almohadilla de celite que se lavó con THF (200 ml). El precipitado se concentró y el residuo (772 mg) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: gradiente de 99% DCM, 1%



MeOH a 95% DCM, 5% MeOH). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente. El residuo se recolectó con Et<sub>2</sub>O y el precipitado se filtró dando, después del secado, 346 mg (32%; sólido blanco) del compuesto 24.

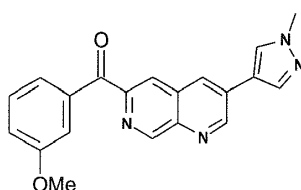
5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.31-9.23 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 3.98 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 3.42 (dd, J = 8.6, 15.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 6.6, 15.6 Hz, 1H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 11.66) 447 [M+H]<sup>+</sup>(método D1);

M.P.: 138°C(DSC)

Ejemplo B18

10 Preparación del compuesto 26



15 Bajo una atmósfera de argón, a 0°C, en un matraz de fondo redondo, se añadió bromuro de (3-metoxifenil) magnesio (0.487 ml; 0.336 mmol; 0.69 M en THF) a una solución de intermedio 40 (0.1 g; 0.336 mmol) en THF (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron.

20 El residuo (121 mg) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: EtOAc al 100%). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente. El sólido resultante se recolectó con Et<sub>2</sub>O. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 75 mg (65%; sólido blanco) del compuesto 26.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.50 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.54 (br. s., 1H), 7.50 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)

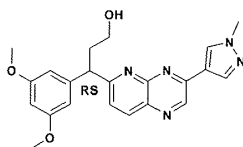
MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 11.70) 345 [M+H]<sup>+</sup>(método D1);

M.P.: 198°C(DSC)

25 Reacciones de conversión

Ejemplo C1

Preparación del compuesto 14



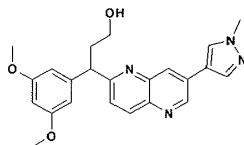
30 Se añadió hidruro de litio y aluminio (45.5 mg; 1.2 mmol) a una solución del compuesto 4 (130 mg; 0.3 mmol) en THF (4 ml) a 0-5°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0-5°C. Se añadió EtOAc cuidadosamente seguido de agua. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite®. El filtrado se decantó. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo (158 mg) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (5 μm 150x30.0 mm; fase móvil: gradiente de 0.2% de NH<sub>4</sub>OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 1.2% de NH<sub>4</sub>OH, 88% de DCM, 12% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y el disolvente se evaporó para dar 13 mg (11%) del compuesto 14.

35 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.34 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.21 Hz, 2H), 6.34 (t, J = 2.21 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.04 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 7.57 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 3.34 - 3.40 (m, 2H), 2.52 - 2.57 (m, 1H), 2.17 - 2.26 (m, 1H);

MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (tr 2.25) 406 (100) [M+H]<sup>+</sup> método A1

## Ejemplo C2

## Preparación del compuesto 13



- 5 Se añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (0.029 g; 0.75 mmol) a una solución del compuesto 9 (0.112 g; 0.25 mmol) en THF (2.5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió agua (0.5 ml) lentamente a 0°C. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml), agua (10 ml) y se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH (2 x 30 ml: 9/1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo (0.103 g, espuma de color naranja) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: de 97% DCM, 3% MeOH a 95% DCM, 5% MeOH). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. El residuo (0.082 g) se sometió a sonicación en Et<sub>2</sub>O (5 ml). El sólido se filtró, se enjuagó con Et<sub>2</sub>O (2 ml) y se secó bajo vacío a 80°C. Este sólido (0.071 g, sólido blanco) se purificó por cromatografía en columna sobre RP-C18 (eluyente: de 99.5% de DCM, 0.5% de MeOH a 98% de DCM, 2% de MeOH). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a sonicación en Et<sub>2</sub>O (5 ml).
- 10 El sólido se filtró, se enjuagó con Et<sub>2</sub>O (2 ml) y se secó bajo vacío a 80°C durante 65 horas para dar 37 mg (36%, sólido blanco) del compuesto 13.

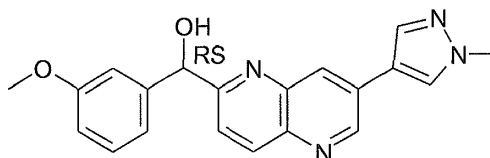
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.13 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.68-3.85 (m, 8H), 2.42-2.64 (m, 2H);

MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 10.10) 405 (100) [M+H]<sup>+</sup> método D1.

- 20 M.P.: 153°C(DSC).

## Ejemplo C3

## Preparación del compuesto 17



- 25 Bajo una atmósfera de argón, a 0°C, se añadió borohidruro de sodio (22 mg; 0.584 mmol) al compuesto 16 (0.134 mg; 0.389 mmol) diluido en metanol (3 ml) y DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (30 ml) y la capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron.
- 30 El residuo (153 mg) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: gradiente de 99% DCM 1% MeOH a 97% DCM 3% MeOH). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó proporcionando, después de trituración en Et<sub>2</sub>O y filtración, 103 mg (76%) del compuesto 17.

- 35 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ = 9.25 (s, 1 H), 8.47 - 8.59 (m, 2 H), 8.33 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.83 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.22 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.06 (br. s., 1 H), 7.01 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.79 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.72 ppm (s, 3 H)

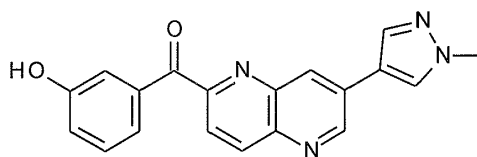
MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 10.33) 347 [M+H]<sup>+</sup>(método D1);

M.P.: 176°C(DSC)

## Ejemplo C4

## Preparación del compuesto 18

40



5 Bajo una atmósfera de argón, a 0°C, se añadió gota a gota tribromuro de boro 1 M en DCM (3.84 ml; 3.84 mmol) a una solución del compuesto 16 (264 mg; 0.767 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó 1 hora a 0°C y 16 horas a temperatura ambiente. Luego, se añadió HCl acuoso 1 N (150 ml), seguido de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con una mezcla 95/5 de DCM/MeOH (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar 134 mg de un residuo intermedio A.

El precipitado en la capa acuosa se filtró y se lavó con agua para dar 398 mg de un residuo intermedio B.

10 Los residuos intermedios A y B se combinaron y se agitaron durante una noche en NaOH acuoso 3 M (100 ml). Luego, se añadió HCl acuoso 3 M para alcanzar pH 1 seguido de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 ml) para alcanzar pH 8. El precipitado resultante se filtró, se adsorbió sobre sílica gel y se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: gradiente desde 99% DCM, 1% MeOH a 95% DCM, 5% MeOH). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente. El residuo resultante se trituró en Et<sub>2</sub>O (300 ml), se filtró y se lavó con Et<sub>2</sub>O (100 ml) para dar, después del secado, 196 mg (77%, sólido de color verde) del compuesto 18.

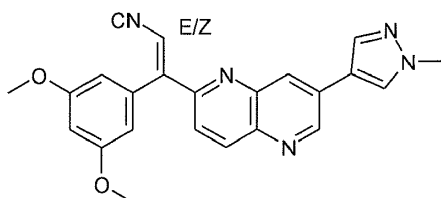
15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.90 (br. s., 1H), 9.45 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (br s., 1H) 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.92 (s; 3H)

MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 11.44) 331 [M+H]<sup>+</sup> (método D1);

M.P.: 218°C(DSC).

Ejemplo C5

20 Preparación del compuesto 19

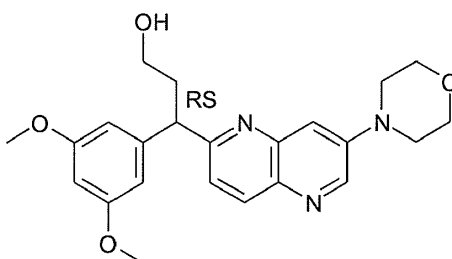


25 Bajo una atmósfera de argón, a 0°C, se añadió cianofosfonato de dietilo (5.05 mL; 31.2 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (1.25g; 31.2 mmol; dispersión al 60% en aceite mineral) en THF (40 mL). Luego, se añadió gota a gota una solución del compuesto 8 (3.90 g; 10.4 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos a 0°C y luego, se sometió a reflujo durante 16 horas. Se añadieron agua (200 ml) y una solución saturada de NaCl (300 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron.

30 El residuo (6.4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: EtOAc al 100%). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente proporcionando 4 g (97%, sólido de color verde) del compuesto 19 como una mezcla de isómero E (aproximadamente 80%) e isómero Z (aproximadamente 20%).

Ejemplo C6

Preparación del compuesto 22



5 Bajo una atmósfera de argón, se añadió hidruro de litio y aluminio (0.013 g; 0.348 mmol) a una solución del compuesto 21 (0.157 g; 0.348 mmol) en THF (3.5 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió EtOAc (20 ml) gota a gota a 0°C seguido de agua (20 ml). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite que se lavó con una mezcla de DCM/MeOH (9/1; 50 ml). El filtrado se lavó con una solución saturada de NaCl (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH (9/1; 2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron.

10 El residuo (117 mg) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: EtOAc al 100%, MeOH al 0% a EtOAc al 95%, MeOH al 5%). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente proporcionando, después de la evaporación conjunta con Et<sub>2</sub>O, 2 muestras:

21 mg de compuesto 22 contaminado con impurezas (de acuerdo con la tlc)

68 mg (48%; sólido color amarillo) del compuesto 22

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.91 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.50 (br. s., 1H), 4.27 - 4.41 (m, 1H), 3.88-3.75 (m, 4H), 3.69 (s, 6H), 3.36 - 3.44 (m, 6H, parcialmente oculto por pico de agua), 2.50 - 2.38 (m, 1H, oculto por DMSO), 2.11 - 2.26 (m, 1H)

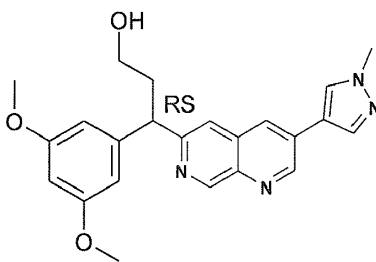
MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 9.78) 410 [M+H]<sup>+</sup>(método D1);

M.P.: 170°C(DSC)

Ejemplo C7

Preparación del compuesto 25

20



25 Bajo una atmósfera de argón, a 0°C, se añadió hidruro de litio y aluminio (50 mg; 1.33 mmol) a una solución del compuesto 24 (298 mg; 0.667 mmol) en THF 8 ml y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 16 horas. Luego, se añadió EtOAc (50 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite que se lavó con una mezcla de DCM/MeOH (9/1; 100 ml). El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM/MeOH (9/1; 2\*100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron.

30 El residuo (318 mg) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: 95% de DCM, 5% de MeOH a 90% de DCM, 10% de MeOH). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente proporcionando 2 muestras:

muestra A: 113 mg de compuesto 25 no suficientemente puro

muestra B: 190 mg de compuesto 25 no suficientemente puro

35 La muestra A se purificó nuevamente por cromatografía sobre sílica gel (eluyente: 95% DCM, 5% MeOH a 90% DCM, 10% MeOH). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente. El residuo se recolectó con Et<sub>2</sub>O y el precipitado se filtró proporcionando después de filtración 55 mg (20%; sólido blanco) del compuesto 25.

## ES 2 791 179 T3

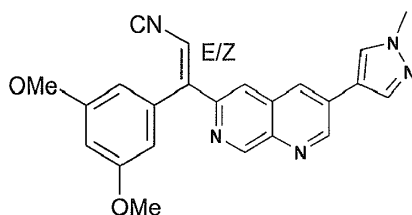
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.40-9.16 (m, 2H), 8.39 - 8.53 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.50 (br. s., 1H), 4.40-4.28 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 3.45 - 3.20 (m, 2H, oculto por pico del agua), 2.60 - 2.39 (m, 1H, oculto por pico de DMSO), 2.06 - 2.27 (m, 1H)

MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 9.85) 405 [M+H]<sup>+</sup> (método D1);

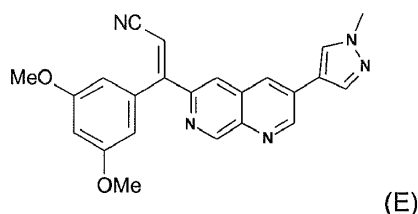
5 M.P.: 116°C(DSC)

Ejemplo C8

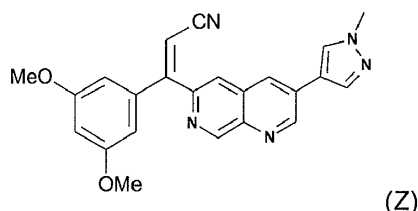
Preparación del compuesto 27



10 el compuesto 27a:



y el compuesto 27b:



15 Bajo una atmósfera de argón, a 0°C, se añadió cianometilfosfonato de dietilo (959 ml; 5.94 mmol) a una suspensión de NaH (238 mg; 5.94 mmol; 60% en aceite mineral) en THF (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y 1 hora a temperatura ambiente. Luego, a 0°C, se añadió gota a gota una solución del compuesto 23 (0.740 mg; 1.98 mmol) en THF (24 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y se sometió a reflujo durante 16 horas. Se añadieron agua (300 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (100 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron.

20 El residuo (1.30 g) se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: 100% DCM, 0% MeOH a 95% DCM, 5% MeOH). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente. El residuo se recolectó con Et<sub>2</sub>O y el precipitado se filtró para proporcionar, después de secar, 489 mg (62%) del compuesto 27 como una mezcla de isómeros E y Z (E/Z).

25 El compuesto 27 se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (SiOH esférico, eluyente: gradiente de 71% de heptano, 1% de MeOH (+ 10% de NH<sub>4</sub>OH), 28% de AcOEt a 0% de heptano, 20% de MeOH (+10% de NH<sub>4</sub>OH), 80% EtOAc). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente. Los residuos resultantes se recolectaron con Et<sub>2</sub>O y los precipitados se filtraron para proporcionar, después de secar:

- 157 mg de compuesto 27a (E)

30 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.38 (s, 1H), 9.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.72 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 6H)

MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 2.75) 398 [M+H]<sup>+</sup> (método A1);

M.P.: 252°C(kofler)

- 40 mg de compuesto 27b (Z)

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.65 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (s, 6H)

MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (%) (r.t. 2.61) 398 [M+H]<sup>+</sup> (método A1);

5 M.P.: 180°C(kofler)

Como es entendido por un experto en la técnica, los compuestos sintetizados usando los protocolos indicados pueden existir como un solvato, por ejemplo hidrato y/o contener solvente residual o impurezas menores. Los compuestos aislados como una forma de sal, pueden ser estequiométricos enteros, es decir, mono o di-sales, o de estequiometría intermedia.

10 Parte analítica

LC/GC/RMN

Los datos de LC/GC informados se determinaron de la siguiente manera.

Procedimiento general A

15 La medición de LC se realizó utilizando un sistema UPLC (Cromatografía Líquida de Ultra rendimiento) Acquity (Waters) que comprende una bomba binaria con desgasificador, un inyector automático, 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 Quattro (espectrómetro de masas de triple cuadrupolo de Waters). Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

20

Método A1

25 Además del procedimiento general A: se llevó a cabo una UPLC en fase reversa en una columna C18 Waters Acquity BEH (híbrido de etilsiloxano/sílica puenteado) (1.7 μm, 2.1 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0.343 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de 84.2% A y 15.8% B (mantener durante 0.49 minutos) a 10.5 % A y 89.5% B en 2.18 minutos, Mantener durante 1.94 minutos y volver a las condiciones iniciales en 0.73 minutos, mantener durante 0.73 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 μl. El voltaje del cono fue de 20 V para el modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron escaneando de 100 a 1000 en 0.2 segundos usando un retraso entre escaneos de 0.1 segundos.

30 Procedimiento general B

35 La medición de HPLC se realizó utilizando un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un inyector automático, 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 MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electroaspersión. El voltaje de la aguja capilar fue de 3.15 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 110°C en el ZQ™ (espectrómetro de masas Zspray™ cuadrupolo simple de Waters). Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método B1

40 Además del procedimiento general B: la HPLC de fase reversa se llevó a cabo en una columna X-Bridge C18 (3.5 μm, 4.6 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0.8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: acetonitrilo al 100%; se emplearon para ejecutar una condición de gradiente de 80% A, 20% B (mantener durante 0.5 minutos) a 10% A, 90 % B en 4.5 minutos, mantener a 10% A y 90% B 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 positivo y negativo. se adquirieron escaneando de 100 a 45 1000 en 0.4 segundos utilizando un retraso entre escaneos de 0.3 segundos.

Procedimiento general C

50 La medición de LC se realizó usando un sistema UPLC (Cromatografía Líquida de Ultra rendimiento) H-Class (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un inyector automático, 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 cuadrupolo simple de Waters). Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

#### Método C1

5 Además del procedimiento general C: se realizó UPLC en fase reversa en una columna Nucleoshell RP18 de Macherey Nagel (2.7 µm, 3 x 50 mm) con una tasa de flujo de 0.6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de 95% A y 5% B (mantener durante 0.25 minutos) a 5 % A y 95% B en 0.75 minutos, mantener durante 1.9 min y volver a las condiciones iniciales en 0.3 min. Se usó un volumen de inyección de 0.7 µl. El voltaje del cono fue de 30V para el modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron escaneando de 100 a 1000 en 0.15 segundos usando un retraso entre escaneos de 0.05 segundos.

#### Procedimiento general D

15 La medición de HPLC se realizó usando un sistema HPLC 1100/1200 (Agilent) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un inyector automático, un detector de arreglo de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación, la columna se mantiene en un temperatura ambiente. El detector MS (cuadrupolo simple MS-Agilent) se configuró con una fuente de ionización de electroaspersión-APCI. Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Chemstation.

#### Método D1

20 Además del procedimiento general D: la HPLC en fase reversa se llevó a cabo en una columna Agilent Eclipse C18 (5 µm, 4.6 x 150 mm) con una tasa de flujo de 1 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: TFA de agua 0.1%; fase móvil B: acetonitrilo al 100%) para ejecutar una condición de gradiente desde 98% A durante 3 minutos, hasta 100% B en 12 minutos, 100% B durante 5 minutos, luego de vuelta al 98% de A en 2 minutos, y reequilibrado con 98% de A durante 6 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje capilar fue de 2 kV, la descarga de la corona se mantuvo a 1 µA y la temperatura de la fuente se mantuvo a 250°C. Se usó un voltaje variable para el fragmentador. Los espectros de masas se adquirieron en ionización por electroaspersión y APCI en modo positivo, escaneando de 80 a 1000 amu.

#### DSC:

30 Para un número de compuestos, los puntos de fusión (m.p.) se determinaron con un DSC1 (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 5 o 10°C/minuto. La temperatura máxima fue de 350°C. Los valores son valores pico.  
Para un número de compuestos, se obtuvieron puntos de fusión con un banco caliente Kofler, que consta de una placa calentada con gradiente de temperatura lineal, un puntero deslizante y una escala de temperatura en grados Celsius.

#### Datos de RMN

35 Los experimentos de RMN se llevaron a cabo utilizando un espectrómetro Bruker Avance III 500 y un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 a temperatura ambiente, utilizando bloqueo interno con deuterio y equipados con cabezal de sonda para triple resonancia reversa (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N TXI) para los 500 MHz y con cabezal de sonda de para doble resonancia reversa (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, SEI) para los 400MHz. Además, se utilizó un espectrómetro Bruker Avance 400 a temperatura ambiente, usando bloqueo interno con deuterio y equipado con un cabezal de sonda BroadBand Observe (BBO) para doble resonancia (1H, 13C). Se informan los desplazamientos químicos (δ) en partes por millón (ppm)

#### Parte farmacológica

#### 40 Ensayos biológicos A

##### FGFR1 (ensayo enzimático)

45 En un volumen de reacción final de 30 µl, 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, Tritón-X-100 al 0.01%, Bln-Flt3 500 nM y ATP 5 µM en presencia de compuesto (DMSO al 1% 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. La señal de transferencia de energía por resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm, em 655 nm) se midió después y los resultados se expresan en RFU (unidades de fluorescencia relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango 10 µM 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>).

##### 50 FGFR2 (ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 30 µl, 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, Tritón-X-100 al 0.01%, Bln-Flt3 500 nM y ATP 0.4 µM en presencia de compuesto (DMSO

al 1% 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. La señal de transferencia de energía por resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) se midió después y los resultados se expresan en RFU (unidades de fluorescencia relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango 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)

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-Flt3 500 nM y ATP 25  $\mu$ M en presencia de compuesto (DMSO al 1% 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. La señal de transferencia de energía por resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) se midió después y los resultados se expresan en RFU (unidades de fluorescencia relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango 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)

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, Tritón-X-100 al 0.01%, Btn-Flt3 500 nM y ATP 5  $\mu$ M en presencia de compuesto (DMSO al 1% 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. La señal de transferencia de energía por resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) se midió después y los resultados se expresan en RFU (unidades de fluorescencia relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango 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)

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, Tritón-X-100 al 0.01%, Btn-Flt3 500 nM y ATP 3  $\mu$ M en presencia de compuesto (DMSO al 1% 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. La señal de transferencia de energía por resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) se midió después y los resultados se expresan en RFU (unidades de fluorescencia relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango 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)

En una placa de 384 pocillos, se asperjaron 100 nl de dilución de compuesto en DMSO antes de agregar 50  $\mu$ l de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo fenol, FBS al 10%, L-Glutamina 2 mM y Gentamicina 50  $\mu$ g/ml) que contiene 20000 células por pocillo de células transfectadas con Ba/F3-FGFR1. Las células se pusieron en una incubadora a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5%. Después de 24 horas, se añadieron a los pocillos 10  $\mu$ l de solución de Alamar Blue (K<sub>3</sub>Fe (CN)<sub>6</sub> 0.5 mM, K<sub>4</sub>Fe (CN)<sub>6</sub> 0.5 mM, Resazurina 0.15 mM y Regulador de fosfato 100 mM), se incubaron durante 4 horas a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5% antes de que las RFU (Unidades de fluorescencia relativa) (por ejemplo, 540 nm., em. 590 nm.) se midieran en un lector de placa de fluorescencia.

En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango 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>). Como contrarribado se realizó el mismo experimento en presencia de IL3 murina a 10 ng/ml.

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

En una placa de 384 pocillos, se asperjaron 100 nl de dilución del compuesto en DMSO antes de agregar 50  $\mu$ l de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo fenol, FBS al 10%, L-Glutamina 2 mM y Gentamicina 50  $\mu$ g/ml) que contenía 20000 células por pocillo de células transfectadas con Ba/F3-FGFR3. Las células se pusieron en una incubadora a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5%. Después de 24 horas, se añadieron a los pocillos 10  $\mu$ l de solución de Alamar Blue (K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> 0.5 mM, K<sub>4</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> 0.5 mM, Resazurina 0.15 mM y Regulador de fosfato 100 mM), se incubaron durante 4 horas a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub> antes de que las RFU (Unidades de fluorescencia relativa) (por ejemplo, 540 nm, em. 590 nm.) se midieran en un lector de placa de fluorescencia.

En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango 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>). Como contrarribado se realizó el mismo experimento en presencia de IL3 murina a 10 ng/ml.



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

5 En una placa de 384 pocillos, se asperjaron 100 nl de dilución del compuesto en DMSO antes de agregar 50 µl de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo fenol, FBS al 10%, L-Glutamina 2 mM y Gentamicina 50 µg/ml) que contenía 20000 células por pocillo de células transfectadas con Ba/F3-KDR. Las células se pusieron en una incubadora a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5%. Después de 24 horas, se añadieron a los pocillos 10 µl de solución de Alamar Blue (K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> 0.5 mM, K<sub>4</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> 0.5 mM, Resazurina 0.15 mM y Regulador de fosfato 100 mM), se incubaron durante 4 horas a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5% antes de que las RFU (Unidades de fluorescencia relativa) (por ejemplo, 540 nm., em. 590 nm.) se midieran en un lector de placa de fluorescencia.

10 En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango 10 µM 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>). Como contrarribado se realizó el mismo experimento en presencia de IL3 murina a 10 ng/ml.

Ba/F3-FGFR4 (ensayo de proliferación celular)

15 En una placa de 384 pocillos, se asperjaron 100 nl de dilución del compuesto en DMSO antes de agregar 50 µl de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo fenol, FBS al 10%, L-Glutamina 2 mM y Gentamicina 50 µg/ml) que contenía 20000 células por pocillo de células transfectadas con Ba/F3-FGFR4. Las células se pusieron en una incubadora a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5%. Después de 24 horas, se añadieron a los pocillos 10 µl de solución de Alamar Blue (K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> 0.5 mM, K<sub>4</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> 0.5 mM, Resazurina 0.15 mM y Regulador de fosfato 100 mM), se incubaron durante 4 horas a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5% antes de que las RFU (Unidades de fluorescencia relativa) (por ejemplo, 540 nm., em. 590 nm.) se midieran en un lector de placa de fluorescencia.

20 En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango 10 µM 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>).

Los datos para los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se proporcionan en la Tabla A1.

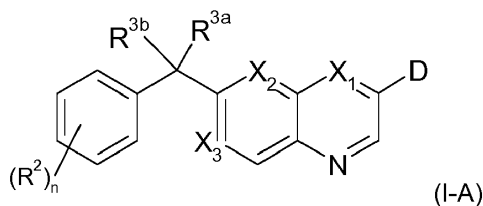
Tabla A1

Co. No.	FGFR 1	FGFR 2	FGFR 3	FGFR 4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MENOS IL3)	BAF3-FGFR1 (MÁS IL3)	BAF3-FGFR3 (MENOS IL3)	BAF3-FGFR3 (MÁS IL3)	BAF3-KDR (MENOS IL3)	BAF3-KDR (MÁS IL3)	BAF3-FGFR 4
	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>
1	<6	<6	<5	<5	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
2	6.1	6.3	6.6	5.9	<6	5.2	<5	5	<5	<5	<5	<5
3	<6	<6	5.8	5.2	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
4	~6.1	6.3	6.3	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
5	<6	<6	<6	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
6	7.0	7.5	6.9	~6.3	6.6	5.2	<5	5.2	<5	<5	<5	-5
7	6.3	6.6	6.5	<6	<6	5.1	<5	5	<5	<5	<5	<5
8	6.3	6.8	6.8	<5	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
9	6.8	7.1	7.0	5.9	6.3	<5	<5	-5	<5	<5	<5	<5
10	6.8	6.9	7.2	6.2	<6	5.1	<5	5.1	<5	<5	<5	<5
14	~6.4	6.8	7.2	6.2	<6	5.1	<5	5.1	<5	<5	<5	<5
16	<6	<6	6.3	5.1	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
17	<6	~6.1	6.1	5.3	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
18	6.1	~6.6	6.7	5.8	7.0	<5	<5	~5.1	<5	5.3	<5	<5
20	<5	5.8	5.6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
21	<5	5.3	5.5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

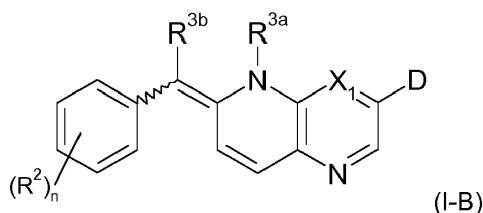
Co. No.	FGFR 1	FGFR 2	FGFR 3	FGFR 4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MENOS IL3)	BAF3-FGFR1 (MAS IL3)	BAF3-FGFR3 (MENOS IL3)	BAF3-FGFR3 (MAS IL3)	BAF3-KDR (MENOS IL3)	BAF3-KDR (MAS IL3)	BAF3-FGFR 4
	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>
23	<6	6.0	5.9	<5	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
24	<5	5.0	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
25	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
12	<6	<6	5.9	5.1	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
26	<5	5.3	<5	<5	5.6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
13	7.1	7.3	7.8	6.6	6.2	5.3	<5	5.7	<5	<5	<5	5.0
11	6.2	6.6	6.7	5.7	<6	<5	<5	~5.2	<5	<5	<5	<5
15	6.2	6.3	6.2	5.6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

REIVINDICACIONES

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



o



5

que incluye cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo, en el que para (I-A)

$X_1$  es N,  $X_2$  es N y  $X_3$  es CH; o

$X_1$  es  $CR^{3d}$ ,  $X_2$  es N y  $X_3$  es CH; o

10  $X_1$  es  $CR^{3d}$ ,  $X_2$  es  $CR^{3d}$  y  $X_3$  es N;

para (I-B)

$X_1$  es N o  $CR^{3d}$ ;

cada  $R^2$  se selecciona independientemente de hidroxilo y alcoxi  $C_{1-4}$ ;

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

$R^1$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{3a}$  representa hidroxilo, hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $-C(=O)-O$ -alquilo  $C_{1-6}$  o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $R^9$ ;

20  $R^{3b}$  representa hidrógeno o hidroxilo; o

para un compuesto de fórmula (I-A),  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  también pueden tomarse en conjunto para formar  $=O$ , o para formar  $=CH-C_{0-4}$  alquilo sustituido con  $R^{3c}$ ;

$R^{3c}$  representa hidroxilo,  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$  o ciano;

$R^{3d}$  representa hidrógeno;

25  $R^9$  representa un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido con  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ;

$R^{14}$  y  $R^{15}$  representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

n representa independientemente un entero igual a 1 o 2;

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

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

30 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que  $X_1$  es N,  $X_2$  es N y  $X_3$  es CH.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que  $X_1$  es  $CR^{3d}$ ,  $X_2$  es N y  $X_3$  es CH.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que  $X_1$  es  $CR^{3d}$ ,  $X_2$  es  $CR^{3d}$  y  $X_3$  es N.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (I-B).
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en el que  $X_1$  es  $CR^{3d}$ .
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que  $X_1$  es N.
- 5 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que D es pirazolilo opcionalmente sustituido.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R^2$  representa alcoxi C-4.
- 10 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que  $R^{3b}$  representa hidroxilo y  $R^{3a}$  representa hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>.
- 15 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n representa un entero igual a 1 o 2; y cada  $R^2$  representa hidroxilo o alcoxi C<sub>1-4</sub>, por ejemplo  $CH_3O-$ ;  $R^{3a}$  representa hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con  $R^9$ , alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con  $-C(=O)-O-$ alquilo C<sub>1-6</sub>; o  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se toman en conjunto para formar  $=O$ , o para formar  $=CH-$ alquilo C<sub>0-4</sub> sustituido con  $R^{3c}$ ;  $R^{3c}$  representa hidroxilo, ciano o  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ ;  $R^{3b}$  representa hidrógeno o hidroxilo;  $R^{3d}$  representa hidrógeno; D representa morfolinilo o pirazolilo sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>;  $R^9$  representa un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>.
- 15 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (I-B), en la que n representa un entero igual a 2; y cada  $R^2$  representa alcoxi C<sub>1-4</sub>, por ejemplo  $CH_3O-$ ;  $R^{3a}$  representa hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>;  $R^{3b}$  representa hidroxilo;  $R^{3d}$  representa hidrógeno; D representa pirazolilo sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 20 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. Un compuesto como se reivindica em una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para:
- (i) uso en terapia; o
- 25 (ii) uso en la profilaxis o el tratamiento de un estado o afección de enfermedad mediada por una quinasa FGFR; o
- (iii) uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer; o
- (iv) uso en el tratamiento del 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
- 30 (v) uso en el tratamiento del 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
- (vi) uso en el tratamiento del 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
- 35 (vii) uso en el tratamiento del cáncer en el que el cáncer es mieloma múltiple; o
- (viii) uso en el tratamiento del cáncer en el que el cáncer es mieloma múltiple positivo con translocación t(4;14); o
- (ix) uso en el tratamiento del cáncer en el que el cáncer es cáncer de vejiga; o
- (x) uso en el tratamiento del cáncer en el que el cáncer es cáncer de vejiga con una translocación cromosómica de FGFR3; o
- 40 (xi) uso en el tratamiento del cáncer en el que el cáncer es cáncer de vejiga con una mutación puntual de FGFR3; o
- (xii) uso en el tratamiento del cáncer en el que el cáncer es un tumor con un mutante de FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4; o
- (xiii) uso en el tratamiento del cáncer en el que el cáncer es un tumor con un mutante de ganancia de función de FGFR2 o FGFR3; o
- 45 (xiv) uso en el tratamiento del cáncer en el que el cáncer es un tumor con sobreexpresión de FGFR1;

(xv) uso en el tratamiento del cáncer en el que dicho compuesto se usa en combinación con uno o más agentes anticancerígenos; o

(xvi) uso en el tratamiento del cáncer en el que dicho compuesto se usa en combinación con uno o más agentes anticancerígenos y en el que el uno o más agentes anticancerígenos comprenden un inhibidor de la quinasa.

- 5 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.