

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 309 591**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/505 (2006.01) **C07D 239/42** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) **C07D 239/48** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **04806134 .5**

⑯ Fecha de presentación : **20.12.2004**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1737462**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **03.01.2007**

⑭ Título: **Pirimidinas con actividad Tie2(TEK).**

⑬ Prioridad: **24.12.2003 GB 0330001**
29.07.2004 GB 0416850

⑮ Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

⑮ Fecha de publicación de la mención BOP: **16.12.2008**

⑯ Inventor/es: **Jones, Clifford David;**
Luke, Richard W. A. y
McCoull, William

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **16.12.2008**

⑯ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 309 591 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

Pirimidinas con actividad Tie2(TEK).

5 Esta invención se refiere a compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que poseen actividad anti-angiogénica y son útiles, de acuerdo con esto, en métodos de tratamiento de condiciones patológicas asociadas con la angiogénesis en el cuerpo de un animal o de un ser humano. La invención también se refiere a procedimientos para la preparación de los compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos como ingrediente activo y a métodos para el uso de los compuestos en la fabricación de medicamentos para uso en la producción de 10 efectos antiangiogénicos en animales de sangre caliente tales como los seres humanos.

15 El receptor de tirosina cinasa Tie2 (también conocido como TEK, por sus siglas en inglés) se expresa principalmente en células endoteliales y hematopoyéticas y es esencial para la formación y el mantenimiento del vaso (Jones, N. *et al.* *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2.001: 2, 257-67).

20 La angiogénesis es un proceso fundamental definido como la generación de nuevos vasos sanguíneos del sistema vascular existente. Es un proceso biológico vital y sin embargo complejo requerido para la formación y las funciones fisiológicas de prácticamente todos los órganos. Normalmente es de naturaleza transitoria y está controlado por el equilibrio local de factores angiogénicos y angioestáticos en un proceso de múltiples etapas que implica el crecimiento rápido del vaso, la ramificación y la formación del túbulos por células endoteliales (lo que implica procesos tales como la activación de células endoteliales (las CE), la desestabilización del vaso, la síntesis y liberación de enzimas degradadoras, la migración de CE, la proliferación de CE, la organización de CE y la diferenciación y maduración del vaso).

25 La angiogénesis normal desempeña un papel importante en una variedad de procesos y está bajo control severo. En el adulto, la angiogénesis fisiológica está muy limitada a la cicatrización de heridas y a varios componentes de la función reproductora femenina y al desarrollo embrionario. En la angiogénesis indeseable o patológica, el equilibrio local entre factores angiogénicos y angioestáticos está desregulado, lo que conduce a la formación de vasos sanguíneos inapropiados y/o estructuralmente anormales. La angiogénesis patológica ha sido asociada a condiciones patológicas 30 que incluyen la retinopatía diabética, la soriasis, el cáncer, la artritis reumatoide, el ateroma, el sarcoma de Kaposi y el hemangioma (Fan *et al.*, 1.995, *Trends Pharmacology. Science*. 16: 57-66; Folkman, 1.995, *Nature Medicine* 1: 27-31). En el cáncer, el crecimiento de tumores primarios y secundarios más allá de 1-2 mm³ requiere angiogénesis (Folkman, J. *New England Journal of Medicine* 1.995; 33, 1.757-1.763).

35 En enfermedades tales como el cáncer en las que la evolución depende de la angiogénesis anormal, el bloqueo del proceso puede conducir a la prevención del avance de la enfermedad (Folkman, J. 1.995, *Nature Medicine*. 1: 27-31). En la bibliografía científica se describen muchos factores que se cree que desempeñan funciones críticas importantes en la regulación de la angiogénesis. Dos clases principales de factores angiogénicos son el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) y las angiopoyetinas. Estos restos de polipéptidos interactúan con sus 40 respectivos receptores (tirosina cinasas transmembrana que son predominantemente células endoteliales específicas) e inducen a respuestas celulares mediante la transducción de señales, mediada por ligandos. Se ha especulado que VEGF y las angiopoyetinas cooperan en la regulación de diversos aspectos del proceso angiogénico durante la angiogénesis tanto normal como patológica mediante la señalización por sus respectivos receptores.

45 Los receptores de tirosina cinasa (los RTK, por sus siglas en inglés) son importantes en la transmisión de señales bioquímicas a través de la membrana plasmática de las células. Estas moléculas transmembranarias consisten de manera característica en un dominio de fijación al ligando extracelular conectado mediante un segmento en la membrana plasmática a un dominio de tirosina cinasa intracelular. La fijación del ligando al receptor da como resultado la estimulación de la actividad de la tirosina cinasa asociada al receptor, que conduce a la fosforilación de los restos de tirosina tanto en el receptor como en otras moléculas intracelulares. Estos cambios en la fosforilación de la tirosina inician 50 una cascada de señalización que conduce a una variedad de respuestas celulares. Hasta la fecha, se han identificado al menos diecinueve subfamilias distintas de RTK, definidas por la homología de secuencias de aminoácidos. Una de estas subfamilias está actualmente comprendida por el receptor de tirosina cinasa de tipo fms, Flt o Flt1, el receptor que contiene el dominio de inserción de cinasa, KDR (también referido como Flk-1) y otro receptor de tirosina cinasa de tipo fms, Flt4. Se ha demostrado que dos de estos RTK referidos, Flt y KDR, se unen a VEGF con gran afinidad (De Vries *et al.*, 1.992, *Science* 255: 989-991; Terman *et al.*, 1.992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1.992, 187: 1.579-55. La fijación de VEGF a estos receptores expresados en células heterólogas se ha asociado a cambios en el estado de fosforilación de la tirosina de las proteínas celulares y de los flujos de calcio.

60 Recientemente se ha identificado una segunda familia de receptores específicos de células predominantemente endoteliales que regulan la desestabilización del vaso y la maduración. Los receptores Tie y sus ligandos, las angiopoyetinas, cooperan estrechamente con VEGF durante la angiogénesis tanto normal como patológica. Los receptores transmembranarios Tie1 y Tie2, constituyen una familia de receptores de tirosina cinasa específicos de la célula endotelial implicados en el mantenimiento de la integridad del vaso sanguíneo y que están implicados en la excrecencia angiogénica y la remodelación del vaso. Estructuralmente Tie1 y Tie2 comparten una serie de características (p. ej. los dominios intracelulares de estos dos receptores contienen cada uno un dominio de tirosina cinasa interrumpido por una 65 región de inserción de cinasa) y de este modo constituyen una subfamilia distinta de RTK. La identidad de la secuencia completa entre los receptores Tie1 y Tie2 a nivel del aminoácido es del 44% mientras que sus dominios intracelulares

presentan el 76% de homología. La destrucción dirigida del gen Tie1 produce un fenotipo letal caracterizado por una gran hemorragia y escasa integridad del microvaso (Puri, M. *et al.* 1.995 EMBO Journal: 14:5.884-5.891). Ratones transgénicos con insuficiencia de Tie2 presentan defectos en el crecimiento rápido del vaso y en la remodelación y presentan un fenotipo letal a mitad de la gestación (E9.5-10.5) originada por defectos graves en el sistema vascular embrionario (Sato, T. *et al.* 1.995 Nature 370: 70-74).

Hasta la fecha no se ha identificado ningún ligando para Tie1 y se sabe poco con respecto a sus capacidades de señalización. Sin embargo, se cree que Tie1 influye en la señalización de Tie2 por heterodimerización con el receptor de Tie2 modulando por consiguiente potencialmente la capacidad de Tie2 para autofosforilar (Marron, M. *et al.* 2.000 Journal of Biological Chemistry: 275, 39.741-39.746) y recientes estudios del receptor híbrido Tie1 han indicado que Tie-1 puede inhibir la apoptosis mediante la serie de reacciones de transducción de la señal de PI 3 cinasa/Akt (Kontos, C. D., *et al.*, 2.002 Molecular and Cellular Biology: 22:1704-1713). En cambio, se han identificado numerosos ligandos, denominados angiopoyetinas, para Tie2 de los cuales la Angiopoyetina 1 (Ang1) es la mejor caracterizada. La fijación de Ang1 provoca la fosforilación de la tirosina del receptor de Tie2 por autofosforilación y subsiguiente activación de sus vías de señalización mediante la transducción de la señal. Se ha descrito que la Ang2 antagoniza estos efectos en las células endoteliales (Maisonpierre, P. *et al.* 1.997 Science: 277, 55-60). La modificación genética y la manipulación transgénica de Tie2 y sus ligandos sugiere que el control riguroso espacial y temporal de la señalización de Tie2 es imperativo para el correcto desarrollo del nuevo sistema vascular. Existen también artículos de al menos otros dos ligandos (Ang3 y Ang4) así como la posibilidad de heterodimerización entre los ligandos de angiopoyetina que tienen potencial para modificar su actividad (agonística/antagonística) en asociación con el receptor. La activación del receptor de Tie2 por Ang1 inhibe la apoptosis (Papapetropoulos, A., *et al.*, 2.000 Journal of Biological Chemistry: 275 9.102-9.105), estimula el crecimiento rápido en las células vasculares endoteliales (Witzenbicher, B., *et al.*, 1.998 Journal of Biological Chemistry: 273, 18.514-18.521) e *in vivo* estimula la maduración de los vasos sanguíneos durante la angiogénesis y reduce la permeabilidad y consiguiente pérdida en los microvasos del adulto (Thurston, G. *et al.*, 2.000 Nature Medicine: 6, 460-463). Así se señala que el receptor Tie2 activado está implicado en la ramificación, crecimiento rápido y excrecencia de nuevos vasos y en la recuperación e interacción de las células del soporte periendoelial, importantes en el mantenimiento de la integridad de los vasos y sobre todo parece que es coherente con la estimulación de la estabilidad de los microvasos. La ausencia de activación de Tie2 o inhibición de la autofosforilación de Tie2 puede conducir a una pérdida de estructura vascular y los contactos de la matriz/célula (Thurston, G., Cell Tissue Res (2.003), 314: 61-69) y a su vez puede provocar la muerte de células endoteliales, especialmente en ausencia de supervivencia o estimulación de crecimiento. Basándose en los efectos descritos anteriormente debido a la actividad de la cinasa Tie2, la inhibición de la cinasa Tie2 puede proporcionar un efecto antiangiogénico y de este modo tiene aplicación en el tratamiento de condiciones patológicas asociadas con la angiogénesis patológica. Se ha demostrado que la expresión de Tie2 aumenta en el sistema neovascular de una variedad de tumores (p. ej. Peters, K. G. *et al.*, British Journal of Cancer 1.998; 77, 51-56), que sugiere que la inhibición de la actividad de la cinasa Tie2 producirá actividad antiangiogénica. En apoyo a esta hipótesis, los estudios con el receptor Tie2 soluble (dominio extracelular) (Pengnian, L. *et al.*, 1.997, Journal of Clinical Investigation 1.997: 100, 2.072-2.078 y Pengnian, L. *et al.*, 1.998, Proceedings of the National Academy of Sciences 1.998: 95, 8.829-8.834) han presentado actividad antitumoral en modelos de tumor *in vivo*. Además estos experimentos también indican que la destrucción de las vías de señalización de Tie2 en un individuo sano, normal, puede ser bien tolerada ya que no se observaron toxicidades adversas en estos estudios.

El examen de muestras de cáncer de mama primario humano y líneas celulares de cáncer de mama, murinas (Stratmann, A., *et al.*, 2.001, International Journal of Cancer: 91, 273-282) indica que las rutas dependientes de Tie2 de la angiogénesis de tumores pueden existir a lo largo de las rutas dependientes de KDR y, de hecho, pueden funcionar tanto independientemente (Siemeister G., *et al.*, 1.999 Cancer Research: 59, 3.185-3.191) así como concertadas entre sí (p. ej. se señala que VEGF A y Ang1 colaboran para inducir angiogénesis y producir vasos maduros sin pérdidas Thurston, G., *et al.*, 1.999 Science: 286, 2.511-2.514). Es muy posible que una mezcla de dichos procesos angiogénicos exista incluso en un solo tumor.

Se ha demostrado también que Tie2 desempeña una función en la anomalía vascular denominada anomalía venosa (MV) (Mulliken, J. B. & Young, A. E. 1.998, Vascular Birthmarks: W. B. Saunders, Filadelfia). Dichos defectos pueden ser heredados o pueden surgir esporádicamente. Las MV se encuentran generalmente en la piel o en las membranas mucosas pero pueden afectar a cualquier órgano. Por lo general, las lesiones aparecen como masas vasculares, espontáneas, azul a púrpura, compuestas por numerosos canales vasculares dilatados revestidos por células endoteliales. Entre las formas hereditarias de esta enfermedad el defecto más común parece que es una mutación C2545T de la cinasa Tie2 en la secuencia de codificación de Tie2 (Calvert, J. T., *et al.*, 1.999 Human Molecular genetics: 8, 1.279-1.289), que produce una sustitución del aminoácido R849W en el dominio de la cinasa. El análisis de esta Tie2 mutante indica que está constitutivamente activada incluso en ausencia de ligando (Vikkula, M., *et al.*, 1.996 Cell: 87, 1.181-1.190).

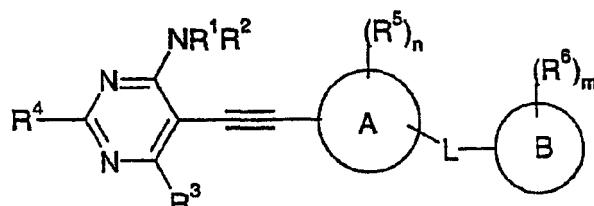
Se ha descubierto también la regulación hacia arriba de la expresión de Tie2 en el paño sinovial vascular de las articulaciones artríticas en seres humanos, que es coherente con la función de neovascularización inapropiada.

Dichos ejemplos proporcionan indicaciones adicionales de que la inhibición de la fosforilación de Tie2 y la subsiguiente transducción de la señal será útil en el tratamiento de trastornos y otras manifestaciones de neovascularización inapropiada. Hasta la fecha únicamente se conocen unos pocos inhibidores de Tie2 en la técnica. Por ejemplo, la Solicitud de Patente Internacional No: WO 04/013141 describe un grupo de piridinas y pirimidinas, condensadas y la Solicitud de Patente Internacional No: WO 04/058776 describe un grupo de compuestos de piridina y pirimidí-

na. Existe así una necesidad de identificar inhibidores adicionales de Tie2 que podrían aprovechar todo el potencial terapéutico de inhibición/modulación de las vías de señalización de Tie2.

Los autores han descubierto que determinados compuestos poseen actividad inhibidora para el receptor de tirosina cinasa Tie2 y por consiguiente poseen valor en el tratamiento de condiciones patológicas asociadas a la angiogénesis patológica tales como el cáncer, la artritis reumatoide y otras enfermedades en las que es indeseable la angiogénesis activa.

Según un primer aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

en el que:

R1 y R2 se seleccionan independientemente de: hidrógeno, [alquil (C1-6)]sulfonilo, fenil(CH2)u- en el que u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, alcanoílo (C1-6), alquilo (C1-6), [alcoxi (C1-6)]carbonilo, [cicloalquil (C3-6)](CH2)x- en el que x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros o R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de N u O;

en el que los grupos alquilo (C1-6), los alcanoílo (C1-6) y los cicloalquilo (C3-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, carbamoílo, [monoalquil (C1-6)]carbamoílo, di-[alquil (C1-6)]carbamoílo o -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6) en que Rd es hidrógeno o alquilo (C1-6) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros,

en el que los grupos: alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y los grupos alquilo (C1-6) de los grupos [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, [monoalquil (C1-6)]carbamoílo, di-[alquil (C1-6)]carbamoílo y/o -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos hidroxi;

en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de: halo, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino, en el que los grupos alquilo (C1-6) y alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino

y en el que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R1 y/o R2 está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o -C(O)(CH2)zY en el que z es 0, 1, 2 ó 3 e Y se selecciona de: hidrógeno, hidroxi, alcoxi (C1-4), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

y siempre que cuando R1 y/o R2 sea un grupo alcanoílo (C1), entonces el alcanoílo (C1) no esté sustituido por flúor o hidroxi;

R3 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, carbamoílo, [monoalquil (C1-6)]carbamoílo o di-[alquil (C1-6)]carbamoílo, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que dichos anillos heterocíclicos y heteroarílicos están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

o R3 representa un grupo -NR1R2 como se definió anteriormente;

ES 2 309 591 T3

R4 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6);

A representa un grupo arilo o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo;

R5 se selecciona de: ciclopropilo, ciano, halo, alcoxi (C1-6) o alquilo (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por ciano o por uno o más átomos de flúor;

n es 0, 1, 2 ó 3;

L está unido en meta o para en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo y representa: -C(RaRb)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)C(RaRb)-, -N(R8)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)O- u -OC(O)-N(R9)-, en el que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) y en el que Ra y Rb representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) o Ra y Rb junto con el átomo de carbono al que están unidos representan cicloalquilo (C3-6);

B representa un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, un grupo arilo, un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros que contiene opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y que es saturado, parcialmente saturado o aromático;

R6 se selecciona de: halo, ciano, oxo, un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, -S(O)p-alquilo (C1-6) en el que p es 0, 1 ó 2, -N(Ra)C(O)alquilo (C1-6) en que Ra es hidrógeno o alquilo (C1-6) o

R6 se selecciona de alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6), -S(O)p-alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6), están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado;

en el que el anillo cicloalquílico (C3-7) y anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de alquilo (C1-6) y

m es 0, 1, 2 ó 3

y cuando B es un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros, saturado o parcialmente saturado, los anillos y el grupo bicíclico soportan opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo y tioxo y sales de los mismos, en particular sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según un segundo aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de Fórmula I en el que:

R1 y R2 se seleccionan independientemente de: hidrógeno, [alquil (C1-6)]sulfonilo, fenil(CH2)u en el que u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, alcanoilo (C1-6), alquilo (C1-6), [alcoxi (C1-6)]carbonilo o [cicloalquil (C3-6)](CH2)x- en que x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de N u O;

en el que los grupos alquilo y los cicloalquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que dichos anillos heterocíclicos y heteroarílicos están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

y en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de: halo, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino, en el que el alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6) está opcionalmente sustituido por: hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino;

R3 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6);

en el que los grupos alquilo y los alcoxi están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que dichos anillos heterocíclicos y heteroarílicos están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un

ES 2 309 591 T3

anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o R3 representa un grupo -NR1R2 como se definió anteriormente;

5 R4 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6);

A representa un grupo arilo o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo;

10 R5 se selecciona de: ciano, halo, alcoxi (C1-6) o alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido por ciano o por uno o más átomos de flúor;

n es 0, 1, 2 ó 3;

15 L está unido en meta o para en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo y representa: -C(RaRb)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)C(RaRb)-, -N(R8)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)O- u -OC(O)N(R9)-, en el que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) y en el que Ra y Rb representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) o Ra y Rb junto con el átomo de carbono al que están unidos representan cicloalquilo (C3-6);

20 B representa un anillo cicloalquílico (C3-7), un grupo arilo o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo;

25 R6 se selecciona de: halo, ciano, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un grupo alcanoilamino -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6) o R6 se selecciona de alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo y los alcoxi están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado;

30 m es 0, 1, 2 ó 3

y cuando m es al menos 2 entonces dos sustituyentes en átomos de carbono adyacentes en el anillo B pueden representar juntos un grupo metilendioxí

35 y sales de los mismos, en particular sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según un tercer aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de Fórmula I:

40 en el que:

R1 y R2 se seleccionan independientemente de: hidrógeno, [alquil (C1-6)]sulfonilo, fenil(CH2)u- en el que u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, alcanoilo (C1-6), alquilo (C1-6), [alcoxi (C1-6)]carbonilo, [cicloalquil (C3-6)](CH2)x- en que x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros o R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de N u O;

45 en el que los grupos alquilo (C1-6), los alcanoilo (C1-6) y los cicloalquilo (C3-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, carbamoilo, [monoalquil (C1-6)]carbamilo, di-[alquil (C1-6)]carbamilo o un grupo alcanoilamino -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6) en que Rd es hidrógeno o alquilo (C1-6) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que los grupos: alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y los grupos alquilo (C1-6) de los grupos: [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, [monoalquil (C1-6)]carbamilo, di-[alquil (C1-6)]carbamilo y/o alcanoilamino están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos hidroxi;

50 en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de: halo, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino, en el que los grupos alquilo (C1-6) y alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino

55 y en el que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R1 y/o R2 está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o -C(O)(CH2)zY en el que z es 0, 1, 2 ó 3 e Y se selecciona de: hidrógeno, hidroxi, alcoxi (C1-4), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

ES 2 309 591 T3

y siempre que cuando R1 y/o R2 sea un grupo alcanoílo (C1), entonces el alcanoílo (C1) no esté sustituido por flúor o hidroxi;

5 R3 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, carbamoílo, [monoalquil (C1-6)]carbamooílo o di-[alquil (C1-6)]carbamooílo, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que dichos anillos heterocíclicos y heteroarílicos están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente saturado

10 o R3 representa un grupo -NR1R2 como se definió anteriormente;

15 R4 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6);

A representa un grupo arilo o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo;

20 R5 se selecciona de: ciclopropilo, ciano, halo, alcoxi (C1-6) o alquilo (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por ciano o por uno o más átomos de flúor;

n es 0, 1, 2 ó 3;

25 L está unido en meta o para en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo y representa: -C(RaRb)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)C(RaRb)-, -N(R8)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)O- u -OC(O)-N(R9)-, en el que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) y en el que Ra y Rb representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) o Ra y Rb junto con el átomo de carbono al que están unidos representan cicloalquilo (C3-6);

30 B representa un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, un grupo arilo, un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros, que contiene opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y que es saturado, parcialmente saturado o aromático;

35 R6 se selecciona de: halo, ciano, un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un alcanoílarnino -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6) o

40 R6 se selecciona de alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado;

45 m es 0, 1, 2 ó 3

y cuando B es un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros, saturado o parcialmente saturado, los anillos y el grupo bicíclico soportan opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo y sales de los mismos, en particular sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de Fórmula I:

en el que:

60 R1 y R2 se seleccionan independientemente de: hidrógeno, [alquil (C1-6)]sulfonilo, fenil(CH2)u- en el que u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, alcanoílo (C1-6), alquilo (C1-6), [alcoxi (C1-6)]carbonilo, [cicloalquil (C3-6)](CH2)x- en que x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros o R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de N u O;

65 en el que los grupos alquilo (C1-6), los alcanoílo (C1-6) y los cicloalquilo (C3-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, carbamoílo, [monoalquil (C1-6)]carbamooílo, di-[alquil (C1-6)]carbamooílo o un grupo alcanoílarnino -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6) en que Rd es hidrógeno o alquilo (C1-6) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros,

ES 2 309 591 T3

5 saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que los grupos: alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y los grupos alquilo (C1-6) de los grupos [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, [monoalquil (C1-6)]carbamoilo, di-[alquil (C1-6)]carbamoilo y/o alcanoilamino están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos hidroxi;

10 en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de: halo, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino, en el que los grupos alquilo (C1-6) y alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino

15 10 y en el que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R1 y/o R2 están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o -C(O)(CH₂)_zY en el que z es 0, 1, 2 ó 3 e Y se selecciona de: hidrógeno, hidroxi, alcoxi (C1-4), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

20 y siempre que cuando R1 y/o R2 sea un grupo alcanoilo (C1), entonces el alcanoilo (C1) no esté sustituido por flúor o hidroxi;

25 20 R3 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, carbamoilo, [monoalquil (C1-6)]carbamoilo o di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que dichos anillos heterocíclicos y heteroarílicos están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más de los siguientes: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado;

30 25 R4 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6);

35 30 A representa un grupo arilo o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo;

40 35 R5 se selecciona de: ciclopropilo, ciano, halo, alcoxi (C1-6) o alquilo (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por ciano o por uno o más átomos de flúor;

45 40 n es 0, 1, 2 ó 3;

50 45 L está unido en meta o para en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo y representa: -C(RaRb)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)C(RaRb)-, -N(R8)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)O- u -OC(O)N(R9)-, en el que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) y en el que Ra y Rb representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) o Ra y Rb junto con el átomo de carbono al que están unidos representan cicloalquilo (C3-6);

55 50 B representa un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, un grupo arilo, un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros, que contiene opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y que es saturado, parcialmente saturado o aromático;

60 55 R6 se selecciona de uno de los dos grupos siguientes:

65 60 (i) R6 se selecciona de: halo, ciano, un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un grupo alcanoilamino -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6) o R6 se selecciona de: alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

65 65 o

(ii) R6 se selecciona de: halo, ciano, oxo, un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un grupo alcanoilamino -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6)

o R6 se selecciona de alquilo (C1-6), -S(O)p-alquilo (C1-6) en el que p es 0, 1 ó 2 o alcoxi (C1-6),

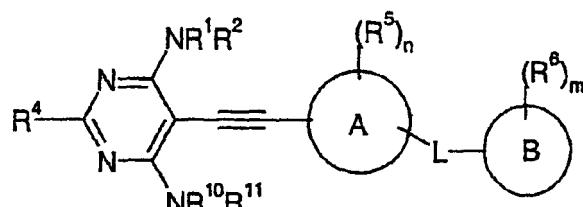
ES 2 309 591 T3

en el que los grupos alquilo (C1-6), -S(O)p-alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di[alquil (C1-6)]amino, un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado y en el que el anillo cicloalquílico (C3-7) y el anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de alquilo (C1-6);

5 m es 0, 1, 2 ó 3

10 y cuando B es un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros, saturado o parcialmente saturado, los anillos y el grupo bicíclico soportan opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo y sales de los mismos, en particular sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Una realización particular de los compuestos de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula Ia:



Fórmula Ia

30 en el que:

R1 y R2 se seleccionan independientemente de: hidrógeno, [alquil (C1-6)]sulfonilo, fenil(CH2)u- en el que u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, alcanoilo (C1-6), alquilo (C1-6), [alcoxi (C1-6)]carbonilo, [cicloalquil (C3-6)](CH2)x- en que x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros o R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de N u O;

35 en el que los grupos alquilo (C1-6), los alcanoilo (C1-6) y los cicloalquilo (C3-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, carbamoilo, [monoalquil (C1-6)]carbamooilo, di-[alquil (C1-6)]carbamooilo o un grupo alcanoilaamino -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6), en que Rd es hidrógeno o alquilo (C1-6) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros,

40 en el que los grupos: alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y los grupos alquilo (C1-6) de los grupos: [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, [monoalquil (C1-6)]carbamooilo, di-[alquil (C1-6)]carbamooilo y/o alcanoilamino, están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos hidroxi;

45 en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de: halo, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino, en el que los grupos alquilo (C1-6) y alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino

50 en el que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R1 y/o R2 está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o -C(O)(CH2)zY en el que z es 0, 1, 2 ó 3 e Y se selecciona de: hidrógeno, hidroxi, alcoxi (C1-4), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado y siempre que cuando R1 y/o R2 sea un grupo alcanoilo (C1), entonces el alcanoilo (C1) no esté sustituido por flúor o hidroxi;

55 R4 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6);

60 A representa un grupo arilo o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo;

ES 2 309 591 T3

R5 se selecciona de: ciclopropilo, ciano, halo, alcoxi (C1-6) o alquilo (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por ciano o por uno o más átomos de flúor;

n es 0, 1, 2 ó 3;

L está unido en meta o para en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo y representa: -C(RaRb)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)C(RaRb)-, -N(R8)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)O- u -OC(O)-N(R9)-, en el que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) y en el que Ra y Rb representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) o Ra y Rb junto con el átomo de carbono al que están unidos representan cicloalquilo (C3-6);

B representa un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, un grupo arilo, un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros, que contiene opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y que es saturado, parcialmente saturado o aromático;

R6 se selecciona de uno de los dos grupos siguientes:

(i) R6 se selecciona de: halo, ciano, un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un grupo alcanoilamino -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6) o R6 se selecciona de alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

o

(ii) R6 se selecciona de: halo, ciano, oxo, un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un grupo alcanoilamino -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6)

o R6 se selecciona de alquilo (C1-6), -S(O)p-alquilo (C1-6) en el que p es 0, 1 ó 2 o alcoxi (C1-6),

en el que los grupos alquilo (C1-6), -S(O)p-alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di[alquil (C1-6)]amino, un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado y

en el que el anillo cicloalquílico (C3-7) y anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de alquilo (C1-6);

m es 0, 1, 2 ó 3

y cuando B es un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros, saturado o parcialmente saturado, los anillos y el grupo bicíclico soportan opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo y

R10 y R11 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo (C1-6)

y sales de los mismos, en particular sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización particular de los compuestos de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula Ia en el que:

R1 y R2 se seleccionan independientemente de: hidrógeno, [alquil (C1-6)]sulfonilo, fenil(CH2)u- en el que u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, alcanoílo (C1-6), alquilo (C1-6), [alcoxi (C1-6)]carbonilo o [cicloalquil (C3-6)](CH2)x- en que x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de N u O;

en el que los grupos alquilo y los cicloalquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que dichos anillos heterocíclicos y heteroarílicos están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

ES 2 309 591 T3

y en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de: halo, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino, en el que los grupos alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por: hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino;

5 R4 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6);

A representa un grupo arilo o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo;

10 R5 se selecciona de: ciano, halo, alcoxi (C1-6) o alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido por ciano o por uno o más átomos de flúor;

15 n es 0, 1, 2 ó 3;

L está unido en meta o para en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo y representa: -C(RaRb)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)C(RaRb)-, -N(R8)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)O- u -OC(O)N(R9)-, en el que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) y en el que Ra y Rb representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) o Ra y Rb junto con el átomo de carbono al que están unidos representan cicloalquilo (C3-6);

20 B representa un anillo cicloalquílico (C3-7), un grupo arilo o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo;

25 R6 se selecciona de: halo, ciano, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un grupo alcanoilamino -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6) o R6 se selecciona de alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo y los alcoxi están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado y

30 m es 0, 1, 2 ó 3

35 y cuando m es al menos 2 entonces dos sustituyentes en átomos de carbono adyacentes en el anillo B pueden representar juntos un grupo metilendioxi y

R10 y R11 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo (C1-6) y sales de los mismos, en particular sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 Otra realización particular es un grupo de compuestos de la Fórmula Ia en los que:

R1 y R2 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo (C1-6);

45 R4 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6);

A representa un grupo arilo o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo;

50 R5 se selecciona de: halo, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6);

n es 0, 1, 2 ó 3;

55 L está unido en meta o para en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo y representa: -CH₂C(O)N(R8)-, -N(R9)C(O)CH₂- , -N(R8)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)O- u -OC(O)N(R9)- en el que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6);

60 B representa un anillo cicloalquílico (C3-7), un grupo arilo o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo;

65 R6 se selecciona de: halo, ciano, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un grupo alcanoilamino -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6) o R6 se selecciona de alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo y los alcoxi están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado y

70 m es 0, 1, 2 ó 3

ES 2 309 591 T3

y cuando m es al menos 2 entonces dos sustituyentes en átomos de carbono adyacentes en el anillo B pueden representar juntos un grupo metilenodioxi y

R10 y R11 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo (C1-6)

5 y sales de los mismos, en particular sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización particular es un grupo de compuestos de la Fórmula Ia en los que:

10 R1 y R2 se seleccionan independientemente de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros;

15 en los que el grupo alquilo (C1-6) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, carbamoilo, [monoalquil (C1-6)]carbamilo, di-[alquil (C1-6)]carbamilo o un grupo alcanoilamino N(Rd)C(O)alquilo (C1-6) en que Rd es hidrógeno o alquilo (C1-6) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que los grupos alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y los grupos alquilo (C1-6) de los grupos [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, [monoalquil (C1-6)]carbamilo, di-[alquil (C1-6)]carbamilo y/o alcanoilamino están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos hidroxi

20 25 y en los que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R1 y/o R2 están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o -C(O)(CH₂)_zY en el que z es 0, 1, 2 ó 3 e Y se selecciona de: hidrógeno, hidroxi, alcoxi (C1-4), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado;

30 R4 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6);

A representa un grupo arilo o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo;

35 R5 se selecciona de: ciclopropilo, halo, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6);

n es 0, 1, 2 ó 3;

40 L está unido en meta o para en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo y representa: -CH₂C(O)N(R8), -N(R9)C(O)CH₂-, -N(R8)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)O- u -OC(O)N(R9)-, en los que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6);

45 B representa un anillo cicloalquílico (C3-7), un grupo arilo, un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros que contiene opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y que es saturado, parcialmente saturado o aromático;

50 R6 se selecciona de: halo, ciano, un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un grupo alcanoilamino -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6) o R6 se selecciona de alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado y

55 m es 0, 1, 2 ó 3

60 y cuando B es un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros, saturado o parcialmente saturado, los anillos y el grupo bicíclico soportan opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo y

R10 y R11 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo (C1-6)

65 y sales de los mismos, en particular sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En esta memoria descriptiva la terminología genérica "alquilo" incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como de cadena ramificada tales como propilo, isopropilo y terc-butilo. Sin embargo las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas solamente para la versión de cadena lineal, las referencias a grupos

ES 2 309 591 T3

5 alquilo individuales de cadena ramificada tales como “isopropilo” son específicas solamente para la versión de cadena ramificada. Un convenio análogo se aplica a otras terminologías genéricas, por ejemplo alcoxi (C1-6) incluye metoxi, etoxi e isopropoxi, [alquil (C1-6)]amino incluye metilamino, isopropilamino y etilamino y di-[alquil (C1-6)]amino incluye: dimetilamino, dietilamino y N-metil-N-isopropilamino. La terminología genérica arilo se refiere a fenilo o naftilo, en particular fenilo.

10 Es de entender que, en la medida en que algunos de los compuestos de Fórmula I definidos anteriormente pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas debido a uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquiera de tales formas ópticamente activas o racémicas que posea la actividad mencionada anteriormente. La síntesis de formas ópticamente activas se puede llevar a cabo mediante técnicas clásicas de química 15 orgánica bien conocidas en la técnica, por ejemplo por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica. De manera similar, la actividad mencionada anteriormente puede ser evaluada usando las técnicas de laboratorio clásicas referidas de aquí en adelante.

20 15 Los valores adecuados para los radicales genéricos referidos anteriormente incluyen los señalados a continuación. Los anillos heteroarílicos de 5 ó 6 miembros, adecuados, incluyen, por ejemplo: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, 25 piridazinilo, pirimidinilo, 1,3,5-triazinilo o pirazinilo. Anillos heteroarílicos de 5 ó 6 miembros, particulares, incluyen: imidazolilo, piridilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazolilo e isotiazolilo.

25 20 Anillos heterocíclicos de 3 a 7 miembros, saturados o parcialmente saturados, adecuados, incluyen por ejemplo: oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2,3-dihidro-1,3-tiazolilo, 1,3-tiazolidinilo, 1,3-oxazolidinilo, oxepanilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo (perhidro-1,4-tiazinilo), (8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octilo), (7-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptilo), perhidroazepinilo, perhidrooxazepinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, 1-oxotetrahidrotienilo, 1,1-dioxotetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiperidinilo, tetrahidropiperidinilo, dihidropirimidinilo o tetrahidropirimidinilo, preferiblemente tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazinilo, piperidinilo o piperazinilo, más preferiblemente tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, morfolino, 1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-ilo, piperidino, piperidin-4-ilo o piperazin-1-ilo. Un valor adecuado para dicho grupo que lleva 1 ó 2 sustituyentes 30 oxo o tioxo es, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo ó 2,6-dioxopiperidinilo. Los anillos heterocíclicos de 3 a 7 miembros, saturados o parcialmente saturados, están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos alquilo (C1-6) y/o por uno o más hidroxi.

35 40 Grupos bicíclicos de 8, 9 ó 10 miembros adecuados incluyen: tieno[2.3-b]furanilo, imidazolo[2.1-b]tiazolilo, dihidrociclopentatiazolilo, tetrahidrociclopenta[c]pirazolilo, furo[3,2-b]furanilo, pirrolopirrol, tienopirazolilo, tieno[2.3-b]tiofenilo, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolin-ilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, 1H-indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, cromanilo, isocromanilo, indenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, decalina y norbornano. Grupos bicíclicos de 8, 9 ó 10 miembros particulares incluyen: tieno[2.3-b]furanilo, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolin-ilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, 1H-indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, cromanilo, isocromanilo, indenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo y 1,3-benzodioxol-5-ilo.

45 45 El grupo bicíclico está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R6 como se definió anteriormente.

50 El grupo A puede estar unido en particular al grupo etinilo mediante un átomo de carbono en el grupo arilo o en el anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros. El grupo B puede estar unido en particular al grupo L mediante un átomo de carbono.

55 Valores adecuados para cualquiera de los sustituyentes en la presente memoria, por ejemplo los grupos “R” (R1 a R11) o de diversos grupos dentro de un grupo A, B o L incluyen:

55	para halo:	flúor, cloro, bromo y yodo;
	para alquilo (C1-6):	metilo, etilo, propilo, isopropilo y terc-butilo;
	para alcoxi (C1-6):	metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi;
60	para [alquil (C1-6)]sulfonilo:	metilsulfonilo y etilsulfonilo;
	para [alquil (C1-6)]amino:	metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino y butilamino;
65	para di-[alquil (C1-6)]amino:	dimetilamino, dietilamino, N-etyl-N-metilamino y diisopropilamino;

para [alcoxi (C1-6)]carbonilo:	metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo;
para alcanoilo (C2-6):	acetilo y propionilo;
5 para [alcanoil (C1-6)]amino:	acetamido y propionamido;
para amino-alquilo (C1-6):	aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo y 3-aminopropilo;
10 para [alquil (C1-6)]amino-alquilo (C1-6):	metilaminometilo, etilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, 2-etylaminometilo y 3-etylaminopropilo;
15 para di-[alquil (C1-6)]amino-alquilo (C1-6):	dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo y 3-dimetilaminopropilo;
para halógeno-alquilo (C1-6):	clorometilo, 2-cloroetilo, 1-cloroetilo y 3-cloropropilo;
para hidroxi-alquilo (C1-6):	hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo;
20 para [alcoxi (C1-6)]-alquilo (C1-6):	metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo;
para ciano-alquilo (C1-6):	cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo y 3-cianopropilo;
25 para cicloalquilo (C3-7):	ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo;
para [alcoxi (C1-6)]-alcoxi (C1-6):	metoximetoxi, metoxietoxi, metoxipropoxi, metoxibutoxi, metoxihexoxi, etoxietoxi, etoxipropoxi, etoxibutoxi, propoxipropoxi y propoxibutoxi;
30 para [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6):	metoximetoximetoxi, metoxietoxietoxi, metoxipropoximetoxi, metoxibutoxietoxi, metoxihexoximetoxi, etoxietoxietoxi, etoxipropoxietoxi, etoxibutoximetoxi, propoxipropoximetoxi y propoxibutoximetoxi;
35 para [monoalquil (C1-6)]carbamofilo:	N-metilcarbamofilo, N-ethylcarbamofilo y N-propilcarbamofilo y
para di-[alquil (C1-6)]carbamofilo:	N,N-dimetilcarbamofilo, N-ethyl-N-metilcarbamofilo y N,N-diethylcarbamofilo.
40	

Cuando en esta memoria descriptiva se hace referencia a un grupo alquilo (C1-4) se tiene que entender que dichos grupos se refieren a grupos alquilo que contienen hasta 4 átomos de carbono. Un experto en la materia que realice los ejemplos representativos se dará cuenta de que los ejemplos representativos de dichos grupos son los enumerados anteriormente como alquilo (C1-4), que contiene hasta 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y terc-butilo. Similarmente, la referencia a un grupo alquilo (C1-3) se refiere a grupos alquilo que contienen hasta 3 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo e isopropilo. Se adopta un criterio similar para los otros grupos enumerados anteriormente tales como: alcoxi (C1-4), alquenilo (C2-4), alquinilo (C2-4) y alcanoilo (C2-4).

50 Es de entender que ciertos compuestos de la fórmula I pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Es de entender que la invención abarca todas dichas formas solvatadas que exhiban un efecto inhibitorio sobre un receptor de Tie2.

55 Es de entender también que ciertos compuestos de la formula I pueden exhibir polimorfismo y que la invención abarca todas esas formas que exhiban un efecto inhibitorio sobre un receptor de tirosina cinasa Tie2.

Es de entender también que la invención se refiere a todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I que exhiban un efecto inhibitorio sobre un receptor de tirosina cinasa Tie2.

60 Aunque se prefieren sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención, también pueden ser útiles otras sales no farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención, por ejemplo en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención.

65 Una sal farmacéuticamente aceptable, adecuada, de un compuesto de la fórmula I es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula I, por ejemplo una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maleico o, por ejemplo, una sal de un compuesto de la fórmula I que es suficientemente ácida, por ejemplo una sal de metal alcalino o alcalino-térreo,

tal como una sal de calcio o magnesio o una sal de amonio o una sal con una base orgánica tal como: metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Los nuevos compuestos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, compuestos de la fórmula I o sales, en

5 particular sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que, a menos que se indique de otra manera, cada uno de R1, R2, R3, R4, R5, R6, A, B, L, m y n, tiene alguno de los significados definidos anteriormente en la presente memoria o en los párrafos (a) a (dddd) de ahora en adelante:

- (a) cuando n es 2 ó 3, R5 puede ser el mismo o diferente;
- (a') cuando m es 2 ó 3, R6 puede ser el mismo o diferente;
- (a'') L es -CH2C(O)N(R9)-, en el que R9 es hidrógeno o alquilo (C1-6) (en particular R9 es hidrógeno);
- (b) L es -N(R8)C(O)CH2-, en el que R8 es hidrógeno o alquilo (C1-6) (en particular R8 es hidrógeno);
- (c) L es -N(R8)C(O)N(R9)-, en el que R8 y R9 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo (C1-6) (en particular R8 y R9 son ambos hidrógeno o en otra realización uno de R8 y R9 es hidrógeno y el otro es metilo);
- (d) L es -N(R8)C(O) O-, en el que R8 es hidrógeno o alquilo (C1-6) (en particular R8 es hidrógeno o en otra realización R8 es metilo);
- (e) L es -OC(O)-N(R9), en el que R9 es hidrógeno o alquilo (C1-6) (en particular R9 es hidrógeno o en otra realización R9 es metilo);
- (e') L se selecciona de: -N(R8)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)O- o -N(R8)C(O-CH2- en el que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6).
- (f) Anillo B-R6, donde m es 1 ó 2, se selecciona de: 5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 3-metoxifenilo, 4-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo, 5-terc-butilisoxazol-3-ilo, fenilo y 3-acetilaminofenilo;
- (f') Anillo B-R6, donde m es 1 ó 2, se selecciona de: 3-acetilaminofenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2-morfolin-4-ilfenilo, 5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 3-metilisotiazol-5-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 5-terc-butilisoxazol-3-ilo, 1-metil-3-terc-butil-pirazol-5-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-propilpiperidin-4-ilo, 4-(trifluorometil)pirid-3-ilo y 4-(trifluorometil)pirid-2-ilo;
- (f'') Anillo B-R6, donde m es 1 ó 2, se selecciona de: 2-oxo-piperidin-3-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-propilpiperidin-4-ilo, 2,2-dimetilotetrahidropiran-4-ilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 4,5-difluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-ciano-fenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 3-acetilaminofenilo, 2-morfolin-4-ilfenilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 5-t-butil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 5-etylito-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-t-butil-isoxazol-3-ilo, 4-t-butil-tiazol-2-ilo, 3-metil-isotiazol-5-ilo, 1-metil-3-t-butil-pirazol-5-ilo, 1-metil-3-ciclopropil-pirazol-5-ilo, 1-metil-3-isopropil-pirazol-5-ilo, 1-t-butil-pirazol-4-ilo, 1-t-butil-3-ciclopropil-pirazol-5-ilo, 1-etyl-pirazol-3-ilo, 1-isopropil-pirazol-3-ilo, 5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 4-trifluoro-pirid-2-ilo, 3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo, 4-(trifluorometil)pirid-3-ilo y 4-(trifluorometil)pirid-2-ilo;
- (f'') R1 y R2 son ambos hidrógeno, R3 y R4 son ambos hidrógeno, n es 0, L es -NHC(O)NH- y el anillo B-R6, donde m es 1 ó 2, se selecciona de: 3-acetilaminofenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2-morfolin-4-ilfenilo, 5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 3-metilisotiazol-5-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 5-terc-butilisoxazol-3-ilo, 1-metil-3-terc-butil-pirazol-5-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-propilpiperidin-4-ilo, 4-(trifluorometil)pirid-3-ilo y 4-(trifluorometil)pirid-2-ilo;
- (g) R1 y R2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, fenil(CH2)u- en el que u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, alcanoilo (C1-6), alquilo (C1-6), [alcoxi (C1-6)]carbonilo, [cicloalquil (C3-6)](CH2)x- en que x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o un anillo heteroarásflico de 5 ó 6 miembros;
- en los que los grupos alquilo (C1-6), los alcanoilo (C1-6) y los cicloalquilo (C3-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, carbamoí-

ES 2 309 591 T3

5 lo, [monoalquil (C1-6)]carbamoflo, di-[alquil (C1-6)]carbamoflo o -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6) en que Rd es hidrógeno o alquilo (C1-6) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que los grupos alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y los grupos alquilo (C1-6) de los grupos [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, [monoalquil (C1-6)]carbamoflo, di-[alquil (C1-6)]carbamoflo y/o -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo 1 ó 2) grupos hidroxi;

10 en los que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de: halo, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino, en los que el alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de: hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino

15 y en los que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R1 y/o R2 están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o -C(O)(CH₂)_zY en el que z es 0, 1, 2 ó 3 e Y se selecciona de: hidrógeno, hidroxi, alcoxi (C1-4), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

20 y siempre que cuando R1 y/o R2 sea un grupo alcanoílo (C1), entonces el alcanoílo (C1) no esté sustituido por flúor o hidroxi;

25 (h) R1 y R2 se seleccionan independientemente de: hidrógeno, alcanoílo (C1-6), alquilo (C1-6), [alcoxi (C1-6)]carbonilo o [cicloalquil (C3-6)](CH₂)_x- en que x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros;

30 en los que los grupos alquilo (C1-6), los alcanoílo (C1-6) y los cicloalquilo (C3-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (g)

35 y en el que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R1 y/o R2 está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (g);

(i) R1 y R2 se seleccionan independientemente de: hidrógeno, alcanoílo (C1-6), alquilo (C1-6) o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros;

40 en los que los grupos alquilo (C1-6) y los alcanoílo (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (g)

45 y en los que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R1 y/o R2 está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (g);

(j) R1 es hidrógeno y R2 se selecciona de: hidrógeno, [alquil (C1-6)]sulfonilo, fenil(CH₂)_u- en el que u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, alcanoílo (C1-6), alquilo (C1-6), [alcoxi (C1-6)]carbonilo, [cicloalquil (C3-6)](CH₂)_x- en que x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros;

50 en los que los grupos alquilo (C1-6), los alcanoílo (C1-6) y los cicloalquilo (C3-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (g);

55 en los que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (g)

60 y en los que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R2 está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (g);

(k) R1 hidrógeno y R2 se selecciona de: hidrógeno, alcanoílo (C1-6), alquilo (C1-6), [alcoxi (C1-6)]carbonilo o [cicloalquil (C3-6)](CH₂)_x- en que x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros;

65 en los que los grupos alquilo (C1-6), los alcanoílo (C1-6) y los cicloalquilo (C3-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (g)

ES 2 309 591 T3

y en los que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R2 está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (g);

5 (l) R1 es hidrógeno y R2 se selecciona de: hidrógeno, alcanoílo (C1-6), alquilo (C1-6) o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros;

10 en los que los grupos alquilo (C1-6) y los alcanoílo (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (g)

y en los que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R2 está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (g);

15 (m) R1 y R2 se seleccionan independientemente de: hidrógeno, [alquil (C1-6)]sulfonilo, fenil(CH2)u- en el que u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, alcanoílo (C1-6), alquilo (C1-6), [alcoxi (C1-6)]carbonilo, [cicloalquil (C3-6)](CH2)x- en que x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros;

20 en los que los grupos alquilo (C1-6), los alcanoílo (C1-6) y los cicloalquilo (C3-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de: hidroxi, alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, carbamoílo, [monoalquil (C1-6)]carbamooílo, di-[alquil (C1-6)]carbamooílo o -N(Rd)C(O) alquilo (C1-6), en que Rd es hidrógeno o alquilo (C1-6) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que los grupos alcoxi (C1-6) y [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y los grupos alquilo (C1-6) de los grupos [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, [monoalquil (C1-6)]carbamooílo, di-[alquil (C1-6)]carbamooílo y/o -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo 1 ó 2) grupos hidroxi;

30 en los que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de: halo, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino, en los que los grupos alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de: hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino

35 y en los que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R1 y/o R2 está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o -C(O)(CH2)zY en el que z es 0, 1, 2 ó 3 e Y se selecciona de: hidrógeno, hidroxi, alcoxi (C1-4), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

45 y siempre que cuando R1 y/o R2 sea un grupo alcanoílo (C1), entonces el alcanoílo(C1) no esté sustituido por flúor o hidroxi;

40 (n) R1 y R2 se seleccionan independientemente de: hidrógeno, alcanoílo (C1-6), alquilo (C1-6), [alcoxi (C1-6)]carbonilo o [cicloalquil (C3-6)](CH2)x- en que x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros;

50 en los que los grupos alquilo (C1-6), los alcanoílo (C1-6) y los cicloalquilo (C3-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (m)

55 y en los que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R1 y/o R2 está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (m);

60 (o) R1 y R2 se seleccionan independientemente de: hidrógeno, alcanoílo (C1-6), alquilo (C1-6) o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros;

en los que los grupos alquilo (C1-6) y los alcanoílo (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2) que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (m)

65 y en los que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R1 y/o R2 está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (m);

ES 2 309 591 T3

(p) R1 es hidrógeno y R2 se selecciona de: hidrógeno, [alquil (C1-6)]sulfonilo, fenil(CH2)u- en el que u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, alcanoílo (C1-6), alquilo (C1-6), [alcoxi (C1-6)]carbonilo, [cicloalquil (C3-6)](CH2)x- en que x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o un anillo heteroarfílico de 5 ó 6 miembros;

5 en los que los grupos alquilo (C1-6), los alcanoílo (C1-6) y los cicloalquilo (C3-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (m);

10 en los que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (m)

y en los que cualquier anillo heterocíclico y heteroarfílico en R2 está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2) que pueden ser iguales o diferentes, pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (m);

15 (q) R1 es hidrógeno y R2 se selecciona de: hidrógeno, alcanoílo (C1-6), alquilo (C1-6), [alcoxi (C1-6)]carbonilo, [cicloalquil (C3-6)](CH2)x- en que x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o un anillo heteroarfílico de 5 ó 6 miembros;

20 en los que los grupos alquilo (C1-6), los alcanoílo (C1-6) y los cicloalquilo (C3-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (m)

25 y en los que cualquier anillo heterocíclico y heteroarfílico en R2 está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (m);

(r) R1 es hidrógeno y R2 se selecciona de: hidrógeno, alcanoílo (C1-6), alquilo (C1-6) o un anillo heteroarfílico de 5 ó 6 miembros;

30 en los que los grupos alquilo (C1-6) y los alcanoílo (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (m)

35 y en los que cualquier anillo heterocíclico y heteroarfílico en R2 está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (m);

(s) R1 es hidrógeno y R2 se selecciona de: hidrógeno, alcanoílo (C1-6) y alquilo (C1-6);

40 en los que los grupos alquilo (C1-6) y los alcanoílo (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (m)

45 y en los que cualquier anillo heterocíclico y heteroarfílico en R2 está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (m);

(t) R1 es hidrógeno y R2 se selecciona de: hidrógeno, alcanoílo (C1-6) y alquilo (C1-6),

50 en los que los grupos alquilo (C1-6) y los alcanoílo (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de: hidroxi, alcoxi (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alcoxi (C1-4), amino, [monoalquil (C1-3)]amino, di-[alquil C1-3]amino, carbonilo o -N(Rd)C(O)alquilo (C1-3) en que Rd es hidrógeno o alquilo (C1-3) o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado o un anillo heteroarfílico de 5 ó 6 miembros, en los que los grupos alcoxi (C1-4) y [alcoxi (C1-4)]alcoxi (C1-4) y los alquilo (C1-3) de los grupos [monoalquil (C1-3)]amino, di-[alquil (C1-3)]amino y/o -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6), están opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo 1 ó 2) grupos hidroxi

60 y en los que cualquier anillo heterocíclico y heteroarfílico en R2 está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados de: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-3)]amino o di-[alquil (C1-3)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o -C(O)(CH2)zY en el que z es 0, 1, 2 ó 3 e Y se selecciona de: hidrógeno, hidroxi, alcoxi (C1-4), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

65 y siempre que cuando R1 y/o R2 sea un grupo alcanoílo (C1), entonces el alcanoílo (C1) no esté sustituido por flúor o hidroxi;

ES 2 309 591 T3

- (u) R1 es hidrógeno y R2 se selecciona de: hidrógeno, alcanoilo (C1-3) y alquilo (C1-3);
en los que los grupos alquilo (C1-3) y los alcanoilo (C1-3) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (t);
y en los que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R2 está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (t);
- (v) R1 es hidrógeno y R2 se selecciona de hidrógeno y alquilo (C1-6) (en particular alquilo (C1-3));
en los que los grupos alquilo (C1-6) (en particular alquilo (C1-3)) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (t);
y en los que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R2 está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2) que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (t);
- (w) R1 es hidrógeno y R2 es alquilo (C1-6) (en particular alquilo (C1-3));
en los que los grupos alquilo (C1-6) (en particular alquilo (C1-3)) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (t);
y en los que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R2 está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se definió anteriormente en (t);
- (w') R1 y R2 son ambos hidrógeno o R1 es hidrógeno o alquilo (C1-6) y R2 es alquilo (C1-6);
en los que (alquilo C1-6) está opcionalmente sustituido por: hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di[alquil (C1-6)]amino, carbamoilo, alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6) en que Rd es hidrógeno o alquilo (C1-6), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros;
en los que los grupos alcoxi (C1-6), [monoalquil (C1-6)]amino y -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6) están opcionalmente sustituidos por hidroxi; en los que el anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, está opcionalmente sustituido por alquilo (C1-4) o -C(O)CH₂Y en el que Y se selecciona de hidroxi o di[alquil (C1-6)]amino.
- (w'') R1 y R2 son ambos hidrógeno o R1 es hidrógeno o alquilo (C1-6) y R2 es alquilo (C1-6);
en los que (alquilo C1-6) está opcionalmente sustituido por: hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di[alquil (C1-6)]amino, arilo (en particular fenilo) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros;
en los que el anillo arílico, anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente de alquilo (C1-4) y alcoxi (C1-4).
- (w''') R1 y R2 son ambos hidrógeno o R1 es hidrógeno o alquilo (C1-6) y R2 es alquilo (C1-6);
en los que (alquilo C1-6) está opcionalmente sustituido por: hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di[alquil (C1-6)]amino, carbamoilo, alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6) en que Rd es hidrógeno o alquilo (C1-6), arilo (en particular fenilo), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros;
- (w''''') R1 y R2 son ambos hidrógeno, R3 es amino y R4 es hidrógeno;
en los que los grupos alcoxi (C1-6), [monoalquil (C1-6)]amino y -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6) están opcionalmente sustituidos por hidroxi;
en los que un anillo arílico, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, está opcionalmente sustituido por alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4) o -C(O)CH₂Y en el que Y se selecciona de hidroxi o di[alquil (C1-6)]amino.

ES 2 309 591 T3

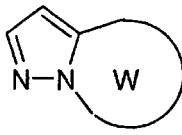
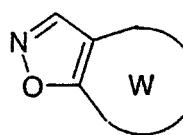
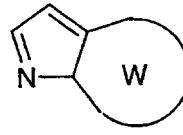
- 5 (x) R1 y R2 se seleccionan independientemente de: hidrógeno, metilo, etilo, propilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-(isopropilamino)etilo, 3-(isopropilamino)propilo, 2-(dimetilamino)etilo, 3-(dimetilamino)propilo, carbamoilmetilo, 2-carbamooiletilo, 3-carbamoilpropilo, 2-(2-metoxietoxi)acetilo, 2-morfolin-4-iletilo, 3-morfolin-4-ilpropilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 3-piperidin-1-ilpropilo, 2-piperidin-1-iletilo, 2-(1H-imidazol-4-il)etilo, 2-piridin-2-iletilo, 3-(1H-imidazol-1-il)propilo, 2-piridin-4-iletilo, 2,4-dimetoxibencilo y 5-terc-butilisoxazol-3-ilo;
- 10 (y) R1 es hidrógeno y R2 se selecciona de: hidrógeno, metilo, etilo, propilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-(isopropilamino)etilo, 3-(isopropilamino)propilo, 2-(dimetilamino)etilo, 3-(dimetilamino)propilo, carbamoilmetilo, 2-carbamooiletilo, 3-carbamoilpropilo, 2-(2-metoxietoxi)acetilo, 2-morfolin-4-iletilo, 3-morfolin-4-ilpropilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 3-piperidin-1-ilpropilo, 2-piperidin-1-iletilo, 2-(1H-imidazol-4-il)etilo, 2-piridin-2-iletilo, 3-(1H-imidazol-1-il)propilo, 2-piridin-4-iletilo, 2,4-dimetoxibencilo y 5-terc-butilisoxazol-3-ilo;
- 15 (z) R1 es hidrógeno y R2 se selecciona de: hidrógeno, metilo, etilo, propilo, 3-(isopropilamino)propilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 5-terc-butilisoxazol-3-ilo, 3-piperidin-1-ilpropilo, 2-morfolino-4-il-etoilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-(dimetilamino)propilo, 2-hidroxietilo y 2-piperidin-1-iletilo;
- 20 (z') R1 es hidrógeno o metilo y R2 se selecciona de: hidrógeno, metilo, 2-hidroxietilo, 2-aminoetilo, 4-aminobutilo, 3-(N-isopropilamino)propilo, 2-(dimetilamino)etilo, 4-(dimetilamino)butilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 5-t-butil-isoxazol-3-ilo, 2-morfolin-4-iletilo, 3-morfolin-4-ilpropilo, 2-piperidin-1-iletilo, 3-piperidin-1-ilpropilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)propilo y 2,4-dimetoxibencilo;
- 25 (y'') R1 es hidrógeno o metilo y R2 se selecciona de: hidrógeno, metilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 2-(isopropilamino)etilo, 3-(isopropilamino)propilo, 2-(dimetilamino)etilo, 3-(dimetilamino)propilo, 4-(dimetilamino)butilo, 2-(dimetilamino)-1-metiletilo, carbamoilmetilo, 2-carbamooiletilo, 2-(2-metoxietoxi)acetilo, 2-(2-hidroxacetamido)etilo, 3-[N-(2-hidroxietil)amino]propilo, 2-morfolin-4-iletilo, 3-morfolin-4-ilpropilo, 2-[(1-metil-2-morfolin-4-iletilo), 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 1-glicoloilpirrolidin-2-il]metilo, 1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-2-ilo, 2-piperazin-1-iletilo, 3-piperazin-1-ilpropilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 3-piperidin-1-ilpropilo, 2-(1H-imidazol-4-il)etilo, 2-piridin-2-iletilo, 3-(1H-imidazol-1-il)propilo, 5-t-butil-isoxazol-3-ilo, 2-piridin-4-iletilo y 2,4-dimetoxibencilo;
- 30 (z'') R1 es hidrógeno y R2 se selecciona de: 2-morfolin-4-iletilo, 3-morfolin-4-ilpropilo, 3-piperidin-1-ilpropilo, 2-piperidin-1-iletilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 4-metil-piperazin-1-ilpropilo y 3-pirrolidin-1-ilpropilo;
- 35 (z''') R1 es hidrógeno y R2 se selecciona de: 2-morfolin-4-iletilo, 3-morfolin-4-ilpropilo, 3-piperidin-1-ilpropilo, 2-piperidin-1-iletilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo y 4-metil-piperazin-1-ilo;
- 40 (aa) R1 y R2 son ambos hidrógeno;
- 45 (bb) R1 y R2 son los dos alquilo (C1-6) (en particular alquilo (C1-3));
- (cc) R1 es hidrógeno y R2 es metilo;
- (dd) R3 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-3) o alcoxi (C1-3);
- 50 en los que los grupos alquilo (C1-3) y los alcoxi (C1-3) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, carbamoílo, [monoalquil (C1-6)]carbamooílo o di-[alquil (C1-6)]carbamooílo, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en los que dichos anillos heterocíclicos y heteroarílicos están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado
- 55 (ee) o R3 representa un grupo -NR1R2 como se definió anteriormente;
- 60 (ee) R3 se selecciona de hidrógeno o alquilo (C1-6);
- 65 en los que el grupo alquilo (C1-6) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, carbamoílo, [monoalquil (C1-6)]carbamooílo o di-[alquil (C1-6)]carbamooílo, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en los que dichos anillos heterocíclicos y hete-

ES 2 309 591 T3

roarflícos están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

- 5 o R3 representa un grupo -NR1R2 como se definió anteriormente;
- 10 (ff) R3 se selecciona de hidrógeno y un grupo -NR1R2 como se definió anteriormente (en particular -NH2);
- 15 (gg) R3 es hidrógeno;
- (hh) R3 es un grupo -NR1R2 como se definió anteriormente (en particular -NH2);
- (ii) R4 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C1-6) (en particular alquilo (C1-3));
- (jj) R4 es hidrógeno;
- (kk) R3 y R4 son ambos hidrógeno;
- 20 (ll) R3 es un grupo NR1R2 como se definió anteriormente (en particular -NH2) y R4 es hidrógeno;
- (mm) A se selecciona de: fenilo, furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y 1,3,5-triazinilo;
- 25 (mm') A se selecciona de: fenilo, oxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo y pirimidinilo.
- (nn) A se selecciona de: fenilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo;
- 30 (oo) A es fenilo;
- (oo') A es fenilo o piridilo
- 35 (oo'') A es fenilo o piridilo, en el que el nitrógeno en el anillo de piridilo está en la posición 3 respecto al enlace alquino.
- (pp) A es fenilo y n es 0;
- 40 (pp') A es fenilo o piridilo y n es 0;
- (qq) n es 0, 1 ó 2 (en particular 0 ó 1, más en particular 0);
- 45 (rr) n es 1 ó 2 y R5 se selecciona independientemente de: halo, alcoxi (C1-6) y alquilo (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por ciano o uno o más átomos de flúor;
- 50 (rr') n es 1 ó 2 y R5 se selecciona independientemente de: ciano, halo, alcoxi (C1-6) y alquilo (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por ciano o uno o más átomos de flúor;
- (rr'') n es 0 ó 1 y cuando n es 1, R5 es alquilo (C1-4) (en particular metilo);
- 55 (ss) n es 1 ó 2 y R5 se selecciona independientemente de ciclopropilo y alquilo (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) están opcionalmente sustituidos por ciano o uno o más átomos de flúor;
- (tt) L está unido en meta en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo;
- 60 (uu) L está unido en meta en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo y representa: -N(R8)C(0)C(RaRb)-, -N(R8)C(O)N(R9)- o -N(R8)C(O)O-, en los que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) y en los que Ra y Rb representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) o Ra y Rb junto con el átomo de carbono al que están unidos representan cicloalquilo (C3-6);
- 65 (vv) L está unido en meta en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo y representa: -N(R8)C(O)C(RaRb)-, -N(R8)C(O)N(R9)- o -N(R8)C(O)O-, en los que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-3) y en los que Ra y Rb representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-3);

ES 2 309 591 T3

- (vv') L está unido en para en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo;
- (ww) L está unido en para en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo y representa: -N(R8)C(O)O- o -N(R8)C(O)N(R9)-, en los que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6);
- (xx) A se selecciona de: fenilo, furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y 1,3,5-triazinilo (en particular fenilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo);
10 n es 0 y
- L está unido en meta en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo y representa: -N(R8)C(O)C(RaRb)-, -N(R8)C(O)N(R9)- o -N(R8)C(O)O-, en los que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) y en los que Ra y Rb representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) o Ra y Rb junto con el átomo de carbono al que están unidos representan cicloalquilo (C3-6);
15
- (yy) A se selecciona de: fenilo, furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y 1,3,5-triazinilo (en particular fenilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo);
20 n es 0 y
- L está unido en meta en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo y representa: -N(R8)C(O)C(RaRb)-, -N(R8)C(O)N(R9)- o -N(R8)C(O)O-, en los que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-3) y en los que Ra y Rb representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-3);
25
- (zz) Cuando B es un anillo cicloalquílico (C3-7) entonces B se selecciona de: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
30
- (zz') Cuando B es un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, entonces B se selecciona de: oxetanilo, azetidinilo, tietanilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidrofurano, piperidilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, homopiperazinilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, piranilo, tetrahidropiridinilo, 1,2,4-oxadiazolilo y dihidropiperanilo;
35
- (zz'') Cuando B es un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros que contiene opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y que es saturado, parcialmente saturado o aromático entonces B se selecciona de: 2,3-dihidro-1H-indenilo, benzodioxinilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftalenilo, 1,2,3,4-tetrahidropentaleno, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzimidazolilo, benzienilo, benziazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, piridoimidazolilo, pirimidioimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, cinolinilo, indolilo y naftiridinilo.
40
- 45 o B es un grupo de la fórmula:
- 50   
- 55 en el que W es un anillo de 5-7 miembros (incluyendo los átomos puente), comprendiendo dicho anillo W átomos de carbono u opcionalmente otros heteroátomos seleccionados independientemente de: oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que dicho anillo bicíclico no contiene más de 4 heteroátomos en total.
- 60 Los ejemplos de dichos anillos incluyen: pirazolo[1.5-a]piridinilo, pirazolo[1.5-c]pirimidinilo, pirazolo[1.5-a][1.3.5]triazinilo, 4,5-dihidropirazolo[1.5-a]piridinilo, 4H-pirazolo[5.1-c][1.4]tiazinilo, 4H-pirazolo[5.1-c][1.4]oxazinilo, 1,2-benzisoxazolilo, isoxazolo[5.4-b]piridinilo, isoxazolo[5.4-d]pirimidinilo, 4H-tiopirano[3.4-d]isoxazolilo, 4H-pirano[3.4-d]isoxazolilo, 7aH-indolilo, 7aH-pirrolo[2.3-b]piridinilo, 7aH-pirrolo[2.3-b]pirimidinilo, 4,7a-dihidropirano[4.3-b]pirrolilo y 4,7a-dihidropirano[4.3-b]pirrolilo.
65
- (zz'') B se selecciona de un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, saturado o parcialmente saturado, un grupo arilo, un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miem-
65

ES 2 309 591 T3

5 bros que contiene opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y que es saturado, parcialmente saturado o aromático;

- 10 (aaa) B se selecciona de un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, saturado o parcialmente saturado, un grupo arilo o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo;
- 15 (aaa') B se selecciona de un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, saturado o parcialmente saturado, un grupo arilo o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo;
- 20 (aaa'') B se selecciona de un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo;
- 25 (bbb) B se selecciona de: ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo y 1,3-benzodioxol-5-ilo;
- 30 (ccc) B se selecciona de: piperidinilo, fenilo, furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo y 1,3-benzodioxol-5-ilo;
- 35 (ccc') B se selecciona de: fenilo, 2,3-di-hidro-indenilo, piperidinilo, piridilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo o benzodioxinilo;
- 40 (ccc'') B se selecciona de: fenilo, piperidinilo, piridilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, benzodioxolilo o tetrahidropiranilo.
- 45 (ccc'') B se selecciona de: fenilo, 2,3-di-hidro-indenilo, piperidinilo, piridilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo o tetrahidropiranilo.
- (ddd) B se selecciona de: piperidinilo, fenilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo y piridilo;
- (eee) B se selecciona de: fenilo, pirazolilo, tiadiazolilo e isoxazolilo;
- 50 (eee') B se selecciona de: isoxazolilo, tiadiazolilo y pirazolilo;
- (eee'') B se selecciona de isoxazolilo y pirazolilo;
- (fff) B es fenilo;
- (ggg) B es isoxazolilo;
- 55 (hhh) B es pirazolilo;
- (iii) B es un anillo heterocíclico de 3 a 7 (en particular 4 a 6) miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene uno o dos heteroátomos (en particular un heteroátomo) seleccionado de oxígeno y nitrógeno;
- (jjj) B es un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 (en particular 1 ó 2) heteroátomos seleccionados independientemente de N y O y que es saturado, parcialmente saturado o aromático;
- (kkk) A es fenilo;
- 60 n es 0 y
- B se selecciona de un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, saturado o parcialmente saturado, un grupo arilo, un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros que contiene opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y que es saturado, parcialmente saturado o aromático;

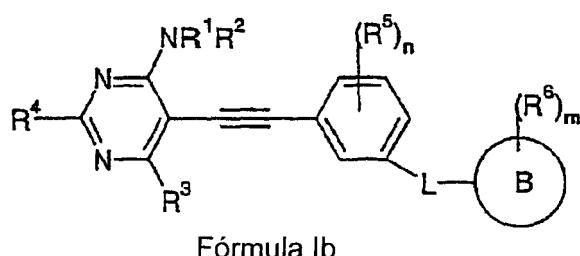
ES 2 309 591 T3

- (III) A es fenilo;
n es 0 y
5 B se selecciona de: fenilo, pirazolilo, tiadiazolilo e isoxazolilo;
- (mmm) A se selecciona de: fenilo, furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y 1,3,5-triazinilo (en particular fenilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo);
10 n es 0;
L está unido en meta en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo y representa: -N(R8)C(O)C(RaRb)-, -N(R8)C(O)N(R9)- o -N(R8)C(O)O-, en los que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) y en los que Ra y Rb representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) o Ra y Rb junto con el átomo de carbono al que están unidos representan cicloalquilo (C3-6) y
15 B se selecciona de: fenilo, pirazolilo, tiadiazolilo e isoxazolilo;
- (nnn) A se selecciona de: fenilo, furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y 1,3,5-triazinilo (en particular fenilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo);
20 n es 0;
L está unido en meta en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo y representa: -N(R8)C(O)C(RaRb)-, -N(R8)C(O)N(R9)- o -N(R8)C(O)O-, en los que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-3) y en los que Ra y Rb representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-3) y
25 B se selecciona de: fenilo, pirazolilo, tiadiazolilo e isoxazolilo;
- (ooo) m es 0, 1 ó 2 (en particular 1 ó 2);
30 (ppp) R6 se selecciona de: halo, ciano, un anillo cicloalquílico (C3-4), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6) o R6 se selecciona de alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado;
35 (qqq) R6 se selecciona de: halo, ciano, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6) o R6 se selecciona de alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de: ciano, flúor, hidroxi y amino (en particular flúor);
40 (rrr) R6 se selecciona de: halo, ciano, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-3) o R6 se selecciona de alquilo (C1-4) o alcoxi (C1-4), en el que los grupos alquilo (C1-4) y los alcoxi (C1-4) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de: ciano, flúor, hidroxi y amino (en particular flúor);
45 (sss) R6 se selecciona de: flúor, cloro, ciano, acetilamino, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y morfolin-4-ilo;
50 (ttt) R6 se selecciona de: flúor, cloro, acetilamino, metilo, propilo, terc-butilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metoxi y morfolin-4-ilo;
55 (ttt') R6 se selecciona independientemente de: halo, alquilo (C1-6) (opcionalmente sustituido por hasta tres grupos seleccionados independientemente de: halo, en particular flúor), alcoxi (C1-6), -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en el que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6) (en particular alquilo (C1-4)) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado (en particular morfolino).
60 (ttt'') R6 se selecciona independientemente de: halo, trifluorometilo, metilo, terc-butilo, metoxi, acetilamino o morfolino.
65

ES 2 309 591 T3

- | | | |
|----|------------|--|
| 5 | (ttt'') | R6 se selecciona independientemente de: halo, ciano, oxo, cicloalquilo (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado (opcionalmente sustituido por alquilo (C1-4)), -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en el que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6) (en particular alquilo (C1-4)), alquilo (C1-6) (opcionalmente sustituido por hasta tres grupos seleccionados independientemente de halo, en particular flúor) o alcoxi (C1-6). |
| 10 | (ttt''') | R6 se selecciona independientemente de: halo, trifluorometilo, ciano, metilo, isopropilo, terc-butilo, metoxi, acetilamino, oxo, ciclopropilo o 4-metil-piperazin-1-ilo. |
| 15 | (ttt''''') | R6 se selecciona independientemente de alquilo (C1-6) o un cicloalquilo (C3-7), en particular seleccionados independientemente de alquilo (C1-4) o un anillo cicloalquílico (C3-5), más en particular seleccionado independientemente de: metilo, etilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo o ciclobutilo. |
| 20 | (uuu) | B se selecciona de: ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo y 1,3-benzodioxol-5-ilo; |
| 25 | | m es 1 ó 2 y |
| 30 | | R6 se selecciona independientemente de: flúor, cloro, ciano, acetilamino, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y morfolin-4-il; |
| 35 | (vvv) | B se selecciona de: fenilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo y piridilo; |
| 40 | | m es 1 ó 2 y |
| 45 | | R6 se selecciona independientemente de: halo, ciano, un anillo cicloalquílico (C3-4), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6) o R6 se selecciona de alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1 ó 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de: ciano, flúor, hidroxi y amino (en particular flúor); |
| 50 | (www) | B se selecciona de: fenilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo y piridilo; |
| 55 | | m es 1 ó 2 y |
| 60 | | R6 se selecciona independientemente de: flúor, cloro, ciano, acetilamino, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y morfolin-4-il; |
| 65 | (xxx) | B es fenilo; |
| | | m es 1 ó 2 y |
| | | R6 se selecciona independientemente de: flúor, cloro, ciano, acetilamino, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y morfolin-4-il; |
| | (yyy) | B es fenilo; |
| | | m es 1 ó 2 y |
| | | R6 se selecciona independientemente de flúor y trifluorometilo; |
| | (zzz) | B es isoxazolilo; |
| | | m es 1 ó 2 y |
| | | R6 se selecciona independientemente de: flúor, cloro, ciano, acetilamino, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, propoxi y butoxi; |
| | (aaaa) | B es isoxazolilo; |
| | | m es 1 ó 2 y |
| | | R6 se selecciona independientemente de: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo (en particular metilo y terc-butilo, más en particular terc-butilo); |

- (bbbb) B es pirazolilo;
m es 1 ó 2 y
5 R6 se selecciona independientemente de: flúor, cloro, ciano, acetilamino, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, propoxi y butoxi;
- (bbbb') B es pirazolilo;
10 m es 1 ó 2 y
R6 se selecciona independientemente de: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo (en particular metilo y terc-butilo, más en particular terc-butilo);
- (bbbb'') B es tiadiazolilo;
15 m es 1 ó 2 y
R6 se selecciona independientemente de: flúor, cloro, ciano, acetilamino, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, trifluorometilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi y butoxi;
- (bbbb''') B es tiadiazolilo;
20 m es 1 ó 2 y
R6 se selecciona independientemente de: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo (en particular metilo y terc-butilo, más en particular terc-butilo);
- (cccc) El anillo B-R6 en el que m es 0, 1 ó 2 se selecciona de: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-acetamidofenilo, 3-acetamidofenilo, 4-acetamidofenilo, 5-terc-butil-1,3,4-tdiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-tdiazol-2-ilo, 5-ciclopropil-1,3,4-tdiazol-2-ilo, 1-metil-3-ciclopropil-pirazol-5-ilo, 1-terc-butil-3-ciclopropil-pirazol-5-ilo, 3-metilisotiazol-5-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-terc-butilisoxazol-3-ilo, 4-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 2-oxopiperidin-3-ilo, 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-(benzodioxol-5-ilo, 2-morfolin-4-ilfenilo, 3-morfolin-4-ilfenilo, 4-morfolin-4-ilfenilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-ethylpiperidin-4-ilo y 1-propilpiperidin-4-ilo y
30
35
40
45
50
- (dddd) El anillo B-R6 en el que m es 1 ó 2 se selecciona de: 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-acetamidofenilo, 3-acetamidofenilo, 4-acetamidofenilo, 5-terc-butil-1,3,4-tdiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-tdiazol-2-ilo, 5-ciclopropil-1,3,4-tdiazol-2-ilo, 3-ciclopropil-pirazol-5-ilo, 1-terc-butil-3-ciclopropil-pirazol-5-ilo, 3-metilisotiazol-5-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-terc-butilisoxazol-3-ilo, 4-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 2-oxopiperidin-3-ilo, 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo, 2-morfolin-4-ilfenilo, 3-morfolin-4-ilfenilo, 4-morfolin-4-ilfenilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-ethylpiperidin-4-ilo y 1-propilpiperidin-4-ilo.
- Una realización particular de los compuestos de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula Ib:



- en el que:
65 R1 y R2 se seleccionan independientemente de: hidrógeno, [alquil (C1-6)]sulfonilo, fenil(CH2)u- en el que u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, alcanoilo (C1-6), alquilo (C1-6), [alcoxi (C1-6)]carbonilo, [cicloalquil (C3-6)](CH2)x- en que x es O, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o un anillo heteroaráslico de 5 ó 6 miembros o R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno

ES 2 309 591 T3

al que están unidos representan un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de N u O;

en el que los grupos alquilo (C1-6), los alcanoílo (C1-6) y los cicloalquilo (C3-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, carbamoílo, [monoalquil (C1-6)]carbamooílo, di-[alquil (C1-6)]carbamooílo o -N(Rd)C(O) alquilo (C1-6) en que Rd es hidrógeno o alquilo (C1-6) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que los grupos alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y los grupos alquilo (C1-6) de los grupos [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, [monoalquil (C1-6)]carbamooílo, di-[alquil (C1-6)]carbamooílo y/o -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6), están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos hidroxi;

en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de: halo, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino, en el que los grupos alquilo (C1-6) y alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino

y en el que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R1 y/o R2 está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o -C(C)(CH₂)zY en el que z es 0, 1, 2 ó 3 y Y se selecciona de: hidrógeno, hidroxi, alcoxi (C1-4), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

y siempre que cuando R1 y/o R2 sea un grupo alcanoílo (C1), entonces el alcanoílo (C1) no esté sustituido por flúor o hidroxi;

R3 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, carbamoílo, [monoalquil (C1-6)]carbamooílo o di-[alquil (C1-6)]carbamooílo, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que dichos anillos heterocíclicos y heteroarílicos están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

o R3 representa un grupo -NR₁R₂ como se definió anteriormente;

R4 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6);

R5 se selecciona de: ciclopropilo, ciano, halo, alcoxi (C1-6) o alquilo (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por ciano o por uno o más flúor;

n es 0, 1, 2 ó 3;

L representa: -C(RaRb)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)C(RaRb)-, -N(R8)C(O)N(R9)-, N(R8)C(O) O- u -OC(O)-N(R9)-, en los que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) y en los que Ra y Rb representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) o Ra y Rb junto con el átomo de carbono al que están unidos representan cicloalquilo (C3-6);

B representa un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, un grupo arilo, un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros que contiene opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y que es saturado, parcialmente saturado o aromático;

R6 se selecciona de uno de los siguientes 2 grupos:

(i) R6 se selecciona de: halo, ciano, oxo, un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado y -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6)

o R6 se selecciona de alquilo (C1-6), -S(O)p-alquilo (C1-6) en el que p es 0, 1 ó 2 o alcoxi (C1-6);

en el que los grupos alquilo (C1-6), -S(O)p-alquilo (C1-6) y los grupos alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado y

en el que el anillo cicloalquílico (C3-7) y anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de alquilo (C1-6);

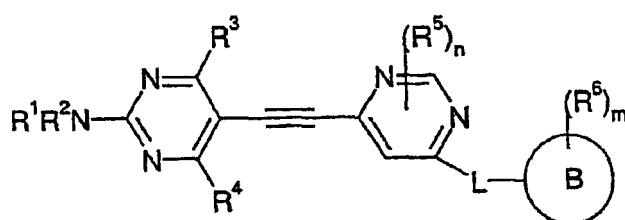
5 (ii) R6 se selecciona de: halo, ciano, un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6) o

10 R6 se selecciona de alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado;

m es 0, 1, 2 ó 3

15 y cuando B es un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros, saturado o parcialmente saturado, los anillos y el grupo bicíclico soportan opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo y sales de los mismos, en particular sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Otra realización particular de los compuestos de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula Ic:



Fórmula Ic

35 en el que:

R1 y R2 se seleccionan independientemente de: hidrógeno, [alquil (C1-6)]sulfonilo, fenil(CH2)u- en el que u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, alcanoílo (C1-6), alquilo (C1-6), [alcoxi (C1-6)]carbonilo, [cicloalquil (C3-6)](CH2)x- en que x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros o R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de N u O;

40 en el que los grupos alquilo (C1-6), los alcanoílo (C1-6) y los cicloalquilo (C3-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, carbamoílo, [monoalquil (C1-6)]carbamooílo, di-[alquil (C1-6)]carbamooílo o -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6) en que Rd es hidrógeno o alquilo (C1-6) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que los grupos alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y los grupos alquilo (C1-6) de los grupos [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, [monoalquil (C1-6)]carbamooílo, di-[alquil (C1-6)]carbamooílo y/o -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6), están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos hidroxi;

45 en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de: halo, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino, en el que los grupos alquilo (C1-6) y alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino

50 en el que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R1 y/o R2 están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o -C(O)(CH2)zY en el que z es 0, 1, 2 ó 3 e Y se selecciona de: hidrógeno, hidroxi, alcoxi (C1-4), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

55 60 y siempre que cuando R1 y/o R2 sea un grupo alcanoílo (C1), entonces el alcanoílo (C1) no esté sustituido por flúor o hidroxi;

ES 2 309 591 T3

R3 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, carbamoílo, [monoalquil (C1-6)]carbamooílo o di-[alquil (C1-6)]carbamooílo, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que dichos anillos heterocíclicos y heteroarílicos están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

o R3 representa un grupo -NR1R2 como se definió anteriormente;

R4 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6);

A representa un grupo arilo o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo;

R5 se selecciona de: ciclopropilo, ciano, halo, alcoxi (C1-6) o alquilo (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por ciano o por uno o más átomos de flúor;

n es 0, 1 ó 2;

L está unido en meta o para en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo y representa: -C(RaRb)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)C(RaRb)-, -N(R8)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)O- u -OC(O)-N(R9)-, en los que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) y en los que Ra y Rb representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) o Ra y Rb junto con el átomo de carbono al que están unidos representan cicloalquilo (C3-6);

B representa un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, un grupo arilo, un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros que contiene opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y que es saturado, parcialmente saturado o aromático;

R6 se selecciona de uno de los siguientes 2 grupos:

(i) R6 se selecciona de: halo, ciano, oxo, un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado y -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6)

o R6 se selecciona de alquilo (C1-6), -S(O)p-alquilo (C1-6) en el que p es 0, 1 ó 2 o alcoxi (C1-6);

en el que los grupos alquilo (C1-6), -S(O)p-alquilo (C1-6) y los grupos alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di[alquil (C1-6)]amino, un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado y

en el que el anillo cicloalquílico (C3-7) y el anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más grupos seleccionado de alquilo (C1-6);

(ii) R6 se selecciona de: halo, ciano, un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6) o

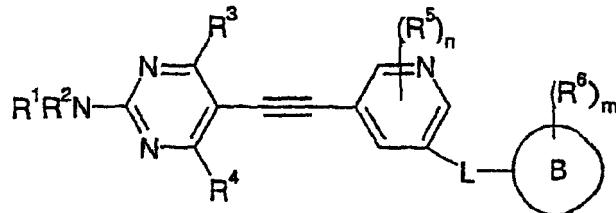
R6 se selecciona de alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di[alquil (C1-6)]amino, un anillo cicloalquílico (C3-7) o anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado;

m es 0,1, 2 ó 3

y cuando B es un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros, saturado o parcialmente saturado, los anillos y el grupo bicíclico soportan opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo y sales de los mismos, en particular sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 309 591 T3

Otra realización particular de los compuestos de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula Id:



Fórmula Id

15 en el que:

R1 y R2 se seleccionan independientemente de: hidrógeno, [alquil (C1-6)]sulfonilo, fenil(CH2)u- en el que u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, alcanoilo (C1-6), alquilo (C1-6), [alcoxi (C1-6)]carbonilo, [cicloalquil (C3-6)](CH2)x- en que x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros o R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de N u O;

en el que los grupos alquilo (C1-6), los alcanoilo (C1-6) y los cicloalquilo (C3-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, carbamoilo, [monoalquil (C1-6)]carbamilo, di-[alquil (C1-6)]carbamilo o -N(Rd)C(O) alquilo (C1-6) en que Rd es hidrógeno o alquilo (C1-6) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que los grupos alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y los grupos alquilo (C1-6) de los grupos [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, [monoalquil (C1-6)]carbamilo, di-[alquil (C1-6)]carbamilo y/o -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6), están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos hidroxi;

en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de: halo, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino, en el que los grupos alquilo (C1-6) y alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino

y en el que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R1 y/o R2 están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o -C(O)(CH2)zY en el que z es 0, 1, 2 ó 3 e Y se selecciona de: hidrógeno, hidroxi, alcoxi (C1-4), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

45 y siempre que cuando R1 y/o R2 sea un grupo alcanoilo (C1), entonces el alcanoilo (C1) no esté sustituido por flúor o hidroxi;

R3 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, carbamoilo, [monoalquil (C1-6)]carbamilo o di-[alquil (C1-6)]carbamilo, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que dichos anillos heterocíclicos y heteroarílicos están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

55 o R3 representa un grupo -NR1R2 como se definió anteriormente;

R4 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6);

60 A representa un grupo arilo o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo;

65 R5 se selecciona de: ciclopropilo, ciano, halo, alcoxi (C1-6) o alquilo (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por ciano o por uno o más átomos de flúor;

n es 0, 1, 2 ó 3;

ES 2 309 591 T3

L está unido en meta o para en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo y representa: -C(RaRb)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)C(RaRb)-, -N(R8)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)O- u -OC(O)-N(R9)-, en los que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) y en los que Ra y Rb representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) o Ra y Rb junto con el átomo de carbono al que están unidos representan cicloalquilo (C3-6);

B representa un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, un grupo arilo, un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros que contiene opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y que es saturado, parcialmente saturado o aromático;

R6 se selecciona de uno de los 2 grupos siguientes:

- 15 (i) R6 se selecciona de: halo, ciano, oxo, un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado y -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6)

20 o R6 se selecciona de alquilo (C1-6), -S(O)p-alquilo (C1-6) en el que p es 0, 1 ó 2 o alcoxi (C1-6);

en el que los grupos alquilo (C1-6), -S(O)p-alquilo (C1-6) y los grupos alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di[alquil (C1-6)]amino, un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado y

25 en el que el anillo cicloalquílico (C3-7) y anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más grupos seleccionado de alquilo (C1-6);

- 30 (ii) R6 se selecciona de: halo, ciano, un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6) o

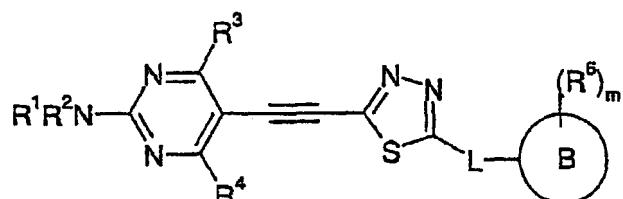
35 R6 se selecciona de alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado;

m es 0, 1, 2 ó 3

40 y cuando B es un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros, saturado o parcialmente saturado, los anillos y el grupo bicíclico soportan opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo

45 y sales de los mismos, en particular sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización particular de los compuestos de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula Ie:



en el que:

60 R1 y R2 se seleccionan independientemente de: hidrógeno, [alquil (C1-6)]sulfonilo, fenil(CH2)u- en el que u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, alcanoilo (C1-6), alquilo (C1-6), [alcoxi (C1-6)]carbonilo, [cicloalquil (C3-6)](CH2)x- en que x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros o R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de N u O;

65 en el que los grupos alquilo (C1-6), los alcanoilo (C1-6) y los cicloalquilo (C3-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6),

5 [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, carbamoilo, [monoalquil (C1-6)]carbamoflo, di-[alquil (C1-6)]carbamoflo o -N(Rd)C(O) alquilo (C1-6) en que Rd es hidrógeno o alquilo (C1-6) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que los grupos alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y los grupos alquilo (C1-6) de los grupos [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, [monoalquil (C1-6)]carbamoflo, di-[alquil (C1-6)]carbamoflo y/o -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos hidroxi;

10 en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de: halo, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino, en el que los grupos alquilo (C1-6) y alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino

15 y en el que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R1 y/o R2 está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o -C(O)(CH₂)_zY en el que z es 0, 1, 2 ó 3 e Y se selecciona de: hidrógeno, hidroxi, alcoxi (C1-4), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

20 20 y siempre que cuando R1 y/o R2 sea un grupo alcanoilo (C1), entonces el alcanoilo (C1) no esté sustituido por flúor o hidroxi;

25 R3 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, carbamoilo, [monoalquil (C1-6)]carbamoflo o di-[alquil (C1-6)]carbamoflo, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que dichos anillos heterocíclicos y heteroarílicos están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

30 o R3 representa un grupo -NR₁R₂ como se definió anteriormente;

35 R4 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6);

40 A representa un grupo arilo o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo;

45 L está unido en meta o para en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo y representa: -C(RaRb)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)C(RaRb)-, -N(R8)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)O- u -OC(O)-N(R9)-, en los que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) y en los que Ra y Rb representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) o Ra y Rb junto con el átomo de carbono al que están unidos representan cicloalquilo (C3-6);

50 50 B representa un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, un grupo arilo, un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros que contiene opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y que es saturado, parcialmente saturado o aromático;

55 R6 se selecciona de uno de los 2 grupos siguientes:

(i) 55 R6 se selecciona de: halo, ciano, oxo, un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado y -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6)

60 o R6 se selecciona de alquilo (C1-6), -S(O)p-alquilo (C1-6) en el que p es 0, 1 ó 2 o alcoxi (C1-6);

65 en el que los grupos alquilo (C1-6), -S(O)p-alquilo (C1-6) y los grupos alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di[alquil (C1-6)]amino, un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado y

70 en el que el anillo cicloalquílico (C3-7) y anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más grupos seleccionado de alquilo (C1-6);

ES 2 309 591 T3

(ii) R6 se selecciona de: halo, ciano, un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o -N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6) o

5 R6 se selecciona de alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado;

m es 0, 1, 2 ó 3

10 y cuando B es un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros, saturado o parcialmente saturado, los anillos y el grupo bicíclico soportan opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo

15 y sales de los mismos, en particular sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos específicos de la presente invención son uno o más de lo siguiente:

20 N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-fenilurea

N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(3,4-diclorofenil)urea

25 N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-[2-(trifluorometil)fenil]urea

N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)fenil]urea

30 N-{4-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(3-metoxifenil)urea

35 {4-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}carbamato de fenilo

{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}carbamato de fenilo

N-(5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N'-{4-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}urea

40 N-{4-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(3-metilisotiazol-5-il)urea

N-{4-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(3-metilisoxazol-5-il)urea

45 N-{4-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

N-(3-{{4-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}amino}carbonil]amino}fenil)acetamida

N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(3-metilisotiazol-5-il)urea

50 N-(3-{{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}amino}carbonil]amino}fenil)acetamida

N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

55 N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(3-metilisoxazol-5-il)urea

N-(5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N'-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}urea

N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}urea

60 N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)urea

N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(2-morfolin-4-ilfenil)urea

N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(1-metilpiperidin-4-il)urea

65 N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(1-propilpiperidin-4-il)urea

N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-2-fenilacetamida;

ES 2 309 591 T3

N-[3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil]-2-(2-metoxifenil)acetamida
 N-[3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida
 5 N-[3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida
 N-[3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil]-2-(3-metoxifenil)acetamida
 10 N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-cloropirimidin-5-il)etinil]fenil}urea
 N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil]fenil}urea
 15 N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-[3-(isopropilamino)propil]amino)pirimidin-5-il]etinil}fenil}urea
 N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-[2-pirrolidin-1-iletil]amino)pirimidin-5-il]etinil}fenil}urea
 20 N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-[5-terc-butilisoxazol-3-il]amino)pirimidin-5-il]etinil}fenil}urea
 y sales de los mismos, en particular sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son más compuestos específicos de la presente invención uno o más de lo siguiente:

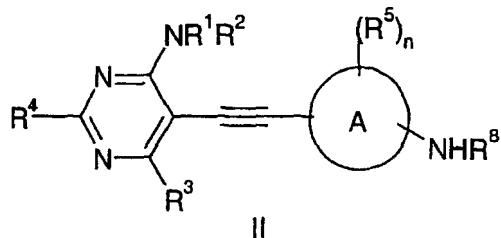
N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-[3-(dimetilamino)propil]amino)pirimidin-5-il]etinil}fenil}urea
 25 N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-[2-hidroxietil]amino)pirimidin-5-il]etinil}fenil}urea
 N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-[2-morfolin-4-iletil]amino)pirimidin-5-il]etinil}fenil}urea
 30 N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-[3-pirrolidin-1-ilpropil]amino)pirimidin-5-il]etinil}fenil}urea
 N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-[2,4-dimetoxibencil]amino)pirimidin-5-il]etinil}fenil}urea
 N-[3-[(4-aminopirimidin-5-il)etinil]fenil]-N'-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea
 35 N-[3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida
 N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-[2-morfolin-4-iletil]amino)pirimidin-5-il]etinil}fenil}urea

y sales de los mismos, en particular sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un compuesto de la Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede prepararse por cualquier procedimiento conocido por ser aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados. Dichos procedimientos, cuando se utilizan para preparar un compuesto de Fórmula I se proporcionan como una característica adicional de la invención y se ilustran mediante las siguientes variantes representativas del procedimiento. Los materiales de partida necesarios se pueden obtener por procedimientos clásicos de química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe junto a las siguientes variantes representativas del procedimiento y dentro de los Ejemplos adjuntos. Los materiales de partida alternativamente necesarios se pueden obtener por procedimientos análogos a los ilustrados, que están dentro de la experiencia habitual de un químico orgánico.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en el que R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, L, anillo A y anillo B, n y m son, a menos que se especifique de otro modo, como se define en la fórmula I) como se describe esquemáticamente a continuación.

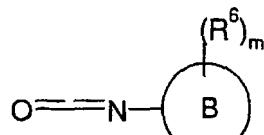
Procedimiento (a) Para compuestos de la fórmula I en los que L es -N(R8)C(O)N(H)-, la reacción de un compuesto de la fórmula II:



ES 2 309 591 T3

en el que R1, R2, R3, R4, R5, R8, n y A tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un isocianato de la fórmula IV:

5



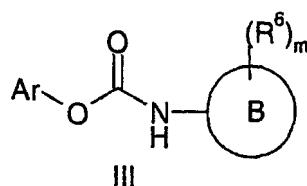
10

IV

en el que R6, m y B tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

15 Procedimiento (b) Para compuestos de la fórmula I en los que L es $-N(R8)C(O)N(H)-$, la reacción de un compuesto de la fórmula II como se definió anteriormente con un carbamato de arilo de la fórmula III:

20

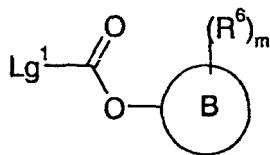


25

30 en el que Ar es un grupo arilo adecuado, por ejemplo fenilo y R6, m y B tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

Procedimiento (c) Para compuestos de la fórmula I en los que L es $N(R8)C(O)-O-$, la reacción de un compuesto de la fórmula II como se definió anteriormente con un compuesto de la fórmula XI:

35



40

XI

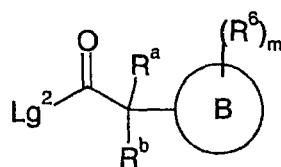
45

en el que Lg1 es un grupo desplazable, adecuado, por ejemplo halógeno (tal como flúor, cloro o bromo) y R6, m y B tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

50

Procedimiento (d) Para compuestos de la fórmula I en los que L es $N(R8)C(O)C(RaRb)$, la reacción de un compuesto de la fórmula II como se definió anteriormente con un compuesto de la fórmula IX:

55



60

IX

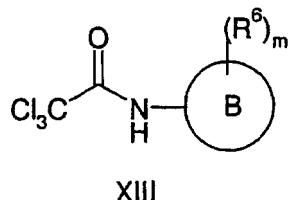
65

en el que Lg2 es un grupo desplazable, adecuado, por ejemplo hidroxi, halógeno (tal como flúor, cloro o bromo), $Rx-C(O)-O-$ o $Rx-O-$ (en los que Rx es un grupo alquilo o arilo, adecuado y R6, Ra, Rb, m y B tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

ES 2 309 591 T3

Procedimiento (e) Para compuestos de la fórmula I en los que L es $-N(R_8)C(O)N(H)-$, la reacción de un compuesto de la fórmula II como se definió anteriormente con una tricloroacetilamina de la fórmula XIII:

5

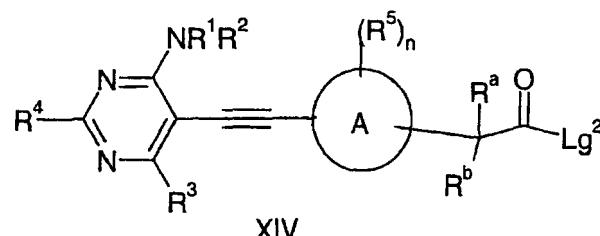


10

en el que R_6 , m y B tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

15 Procedimiento (f) Para compuestos de la fórmula I en los que L es $-C(R_aR_b)C(O)N(R_9)-$, la reacción de un compuesto de la fórmula XIV:

20

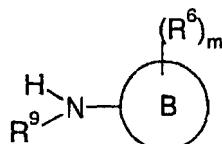


25

en el que Lg_2 es un grupo desplazable, adecuado, como se describió anteriormente y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_a , R_b , n y A tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con una amina de la fórmula XV:

30

35



XV

40

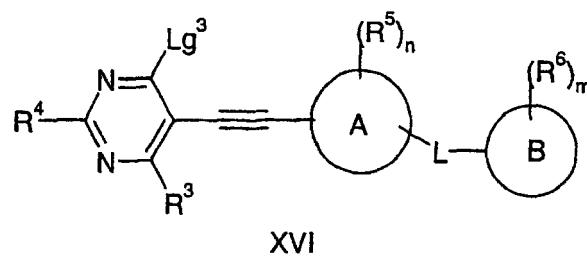
en el que R_6 , R_9 , m y B tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

45

Procedimiento (g) La reacción de un compuesto de la fórmula XVI:

50

55

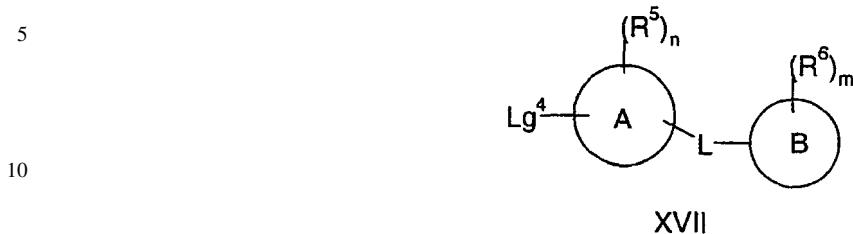


60

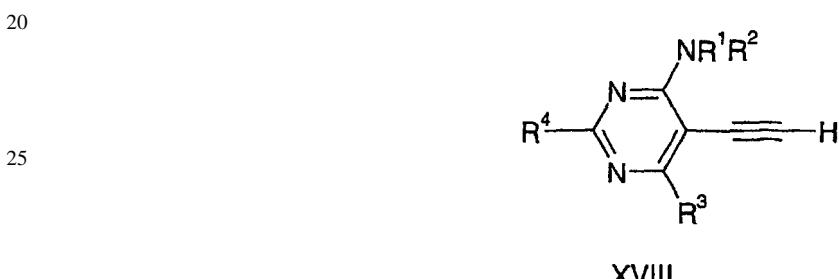
en el que Lg_3 es un grupo desplazable, adecuado, por ejemplo halógeno (tal como flúor, cloro, bromo o yodo), metilsulfonilo, metiltio o ariloxi (tal como fenoxi) y R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , n , m , A , B y L tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con una amina de la fórmula HNR_1R_2 , en la que R_1 y R_2 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

ES 2 309 591 T3

Procedimiento (h) La reacción de un compuesto de la fórmula XVII:

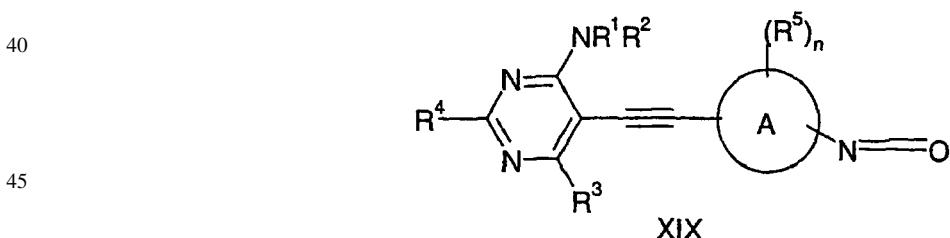


15 en el que Lg4 es un grupo desplazable, adecuado, por ejemplo halógeno (tal como cloro, bromo o yodo) o un grupo sulfoniloxi (tal como trifluorometilsulfoniloxi) y R5, R6, n, m, A, B y L tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un alquino de la fórmula XVIII:



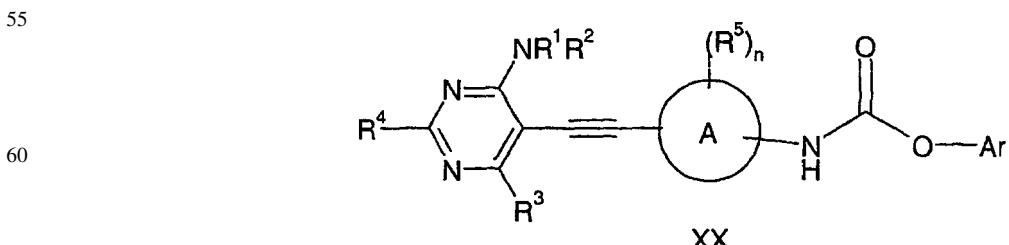
30 en el que R1, R2, R3 y R4 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

35 Procedimiento (i) Para compuestos de la fórmula I en los que L es -N(H)C(O)N(R9)-, la reacción de un isocianato de la fórmula XIX:



50 en el que R1, R2, R3, R4, R5, n y A tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con una amina de la fórmula XV como se definió anteriormente o

Procedimiento (j) Para compuestos de la fórmula I en los que L es -N(H)C(O)N(R9)-, la reacción de un compuesto de la fórmula XX:



65 en el que Ar es un grupo arilo adecuado, por ejemplo fenilo y R1, R2, R3, R4, R5, n y A tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con una amina de la fórmula XV como se definió anteriormente.

Y posteriormente, si es necesario:

- i) conversión de un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I);
- 5 ii) eliminación de cualquier grupo protector;
- iii) formación de una sal.

10 *Condiciones de Reacción para el Procedimiento (a)*

La reacción del procedimiento (a) se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte, adecuado, por ejemplo un disolvente halogenado tal como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, una amina tal como piridina o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida. Se realiza la reacción convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de temperatura normal a aproximadamente 60°C, preferiblemente a o cerca de la temperatura normal.

20 *Condiciones de Reacción para el Procedimiento (b)*

La reacción del procedimiento (b) se realiza convenientemente en presencia de una base adecuada. Es una base adecuada, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como piridina o una trialquilamina (tal como trietilamina o diisopropiletilamina).

25 La reacción del procedimiento (b) se realiza convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, por ejemplo un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de temperatura normal a aproximadamente 120°C, preferiblemente de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C.

30 Convenientemente, esta reacción también se puede realizar calentando los agentes reaccionantes en un recipiente cerrado usando un aparato de calentamiento adecuado tal como un calentador de microondas.

35 *Condiciones de Reacción para el Procedimiento (c)*

La reacción del procedimiento (c) se realiza convenientemente en presencia de una base adecuada. Es una base adecuada, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como piridina o una trialquilamina (tal como trietilamina o diisopropiletilamina) o, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio.

40 La reacción del procedimiento (c) se realiza convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, por ejemplo un disolvente halogenado tal como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono o un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de aproximadamente -10°C a aproximadamente 30°C, preferiblemente a o cerca de 0°C.

45 *Condiciones de Reacción para el Procedimiento (d)*

Cuando Lg2 es hidroxi, la reacción del procedimiento (d) se realiza convenientemente en presencia de un agente de acoplamiento adecuado. Un agente de acoplamiento adecuado es, por ejemplo, un agente de acoplamiento peptídico, adecuado, por ejemplo hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o una carbodiimida adecuada tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC) o carbonildiimidazol (CDI), opcionalmente en presencia de un catalizador tal como dimetilaminopiridina o hidroxibenzotriazol.

55 Cuando Lg2 es cualquier grupo desplazable adecuado como se describió anteriormente, la reacción del procedimiento (d) puede realizarse convenientemente en presencia de una base adecuada. Es una base adecuada, por ejemplo, una amina orgánica base tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno. Otra base adecuada es, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o carbonato de calcio.

60 La reacción del procedimiento (d) se realiza convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, por ejemplo un éster tal como acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C, preferiblemente a o cerca de la temperatura normal.

Condiciones de Reacción para el Procedimiento (e)

La reacción del procedimiento (e) se realiza convenientemente en presencia de una base adecuada. Es una base adecuada, por ejemplo, una base amina orgánica tal como piridina o una trialquilamina (tal como trietilamina o diisopropiletilamina) o, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo, tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o carbonato de calcio.

La reacción del procedimiento (e) se realiza convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, por ejemplo un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de temperatura normal a aproximadamente 120°C, preferiblemente de aproximadamente 100°C a aproximadamente 120°C.

Convenientemente, esta reacción también se puede realizar calentando los agentes reaccionantes en un recipiente cerrado usando un aparato de calentamiento adecuado tal como un calentador de microondas.

Condiciones de Reacción para el Procedimiento (f)

La reacción del procedimiento (f) se realiza convenientemente en las condiciones que se describieron anteriormente para el procedimiento (d).

Condiciones de Reacción para el Procedimiento (g)

La reacción del procedimiento (g) se realiza convenientemente en presencia de una cantidad catalítica de un ácido adecuado. Un ácido adecuado es, por ejemplo, cloruro de hidrógeno;

La reacción del procedimiento (g) puede realizarse convenientemente en ausencia o en presencia de un disolvente o diluyente, inerte, adecuado. Un disolvente o diluyente inerte, adecuado, cuando se usa, es por ejemplo un alcohol tal como etanol, isopropanol o butanol o un disolvente aprótico dipolar tal como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de temperatura normal a aproximadamente 120°C, preferiblemente de aproximadamente 80°C a aproximadamente 90°C.

35

Condiciones de Reacción para el Procedimiento (h)

La reacción del procedimiento (h) se realiza convenientemente en presencia de un catalizador de paladio adecuado, opcionalmente en combinación con un catalizador de cobre adecuado. Un catalizador de paladio adecuado es, por ejemplo, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio o tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0). Un catalizador de cobre adecuado es, por ejemplo, yoduro de cobre (I).

La reacción del procedimiento (h) se realiza convenientemente en presencia de una base adecuada. Es una base adecuada, por ejemplo, una base amina orgánica, tal como una trialquilamina (por ejemplo trietilamina) o tetrametilguanidina.

La reacción del procedimiento (h) se realiza convenientemente en ausencia o presencia de un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, por ejemplo un éster tal como acetato de etilo, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de aproximadamente -20 a aproximadamente 100°C.

55 *Condiciones de Reacción para el Procedimiento (i)*

La reacción del procedimiento (i) se realiza convenientemente en las condiciones que se describieron anteriormente para el procedimiento (a).

60

Condiciones de Reacción para el Procedimiento (j)

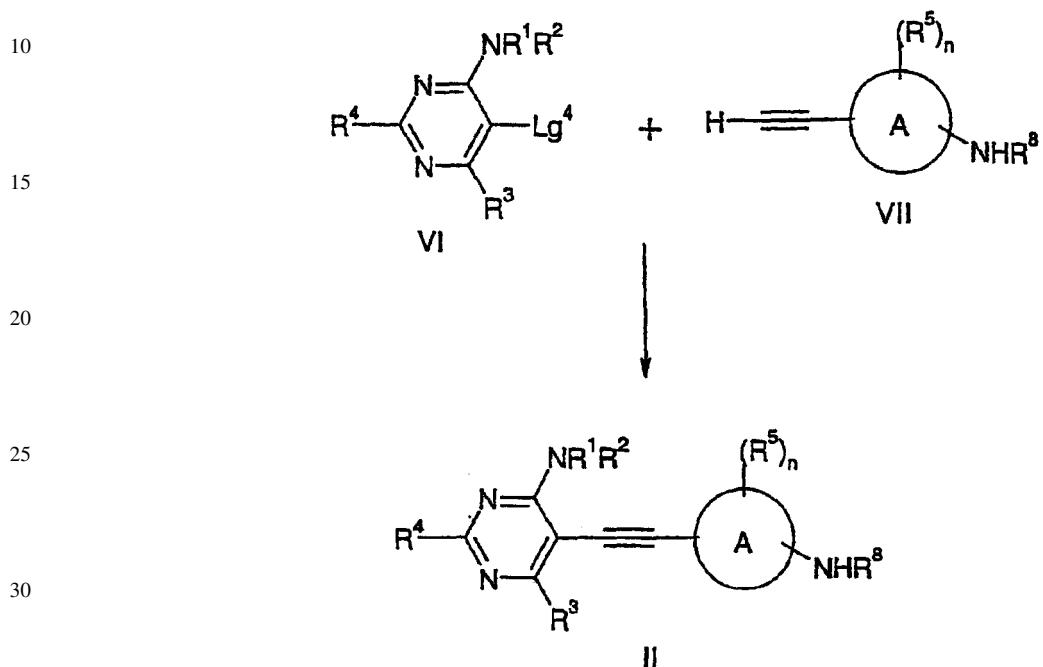
La reacción del procedimiento (j) se realiza convenientemente en las condiciones que se describieron anteriormente para el procedimiento (b).

65

Materiales de Partida para el Procedimiento (a)

Se pueden obtener compuestos de la fórmula II por procedimientos convencionales. Por ejemplo, se pueden obtener compuestos de la fórmula II por reacción de una pirimidina de la fórmula VI con un alquino de la fórmula VII como se ilustra en el Esquema de Reacción 1:

Esquema de Reacción I

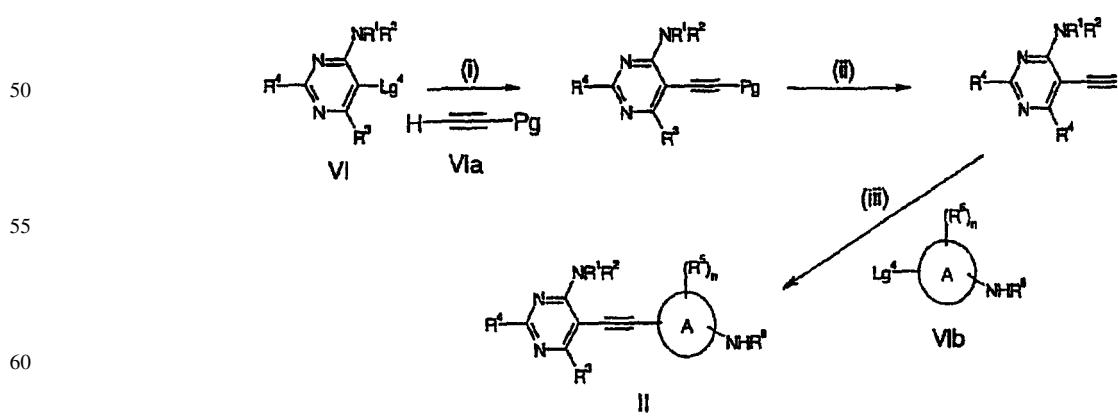


en el que Lg_4 es un grupo desplazable adecuado como se describió anteriormente y $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_8$, y A tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario.

La reacción del Esquema de Reacción 1 se realiza convenientemente en las condiciones que se describieron anteriormente para el procedimiento (h).

Alternativamente, se pueden obtener compuestos de la fórmula II por reacción de una pirimidina de la fórmula VI con un alquino protegido de la fórmula VIa y después con una amina de la fórmula VIb como se ilustra en el Esquema de Reacción 2:

Esquema de Reacción 2

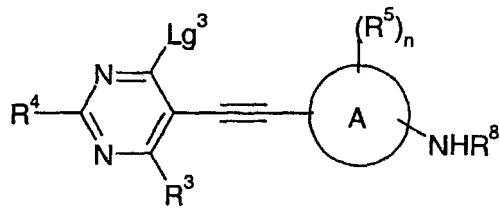


en el que Lg_4 en los compuestos de las fórmulas VI y VIb son cada uno un grupo desplazable adecuado como se describió anteriormente, Pg es un grupo protector adecuado, por ejemplo un grupo trialquilsililo, tal como trimetilsililo o terc-butildimetilsililo o $Me_2(OH)C-$ y $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_8$, y A tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario.

La etapa (i) del Esquema de Reacción 2 es el acoplamiento de un alquino protegido de la fórmula VIa con una pirimidina de la fórmula VI. La etapa (i) se realiza en condiciones que se describieron anteriormente para el procedimiento (h). La etapa (ii) del Esquema de Reacción 2 es la desprotección del alquino en condiciones básicas o ácidas para proporcionar un alquino no sustituido. Un experto en la materia sería capaz de seleccionar fácilmente las condiciones apropiadas para la desprotección en la etapa (ii). La etapa (iii) del Esquema de Reacción 2 es el acoplamiento del alquino con una amina de la fórmula VIb. La etapa (iii) del Esquema de Reacción 2 se realiza en condiciones que se describieron anteriormente para el procedimiento (h).

Alternativamente, se pueden obtener compuestos de la fórmula II por reacción de un compuesto de la fórmula VIc, en el que Lg³ es un grupo desplazable adecuado como se describió anteriormente y R³, R⁴, R⁵, R⁸, n y A tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con una amina de la fórmula HNR¹R² usando condiciones de reacción como se describió anteriormente para el procedimiento (g).

15



20

VIc

25

Los materiales de partida de las fórmulas VI, VII, VIa, VIb y VIc y la amina HNR¹R² están comercialmente disponibles o son conocidos de la bibliografía o se pueden preparar por procedimientos clásicos conocidos en la técnica.

30

Isocianatos de la fórmula IV están comercialmente disponibles o son conocidos de la bibliografía o se pueden preparar por procedimientos clásicos conocidos en la técnica. Por ejemplo, como un experto en la materia apreciaría, los isocianatos se pueden preparar convenientemente a partir de los correspondientes ácidos o cloruros de ácido mediante una reacción de Curtius con, por ejemplo, azida o difenilfosforilazida. Alternativamente, los isocianatos se pueden preparar convenientemente por reacción de la correspondiente amina con fosgено o un equivalente de fosgeno, por ejemplo trifosgeno, difosgeno o N,N'-carbonildiimidazol (March J., *Adv. Org. Chem.*, 4a edición, 1.992, página 1.290, Wiley Interscience).

35

Materiales de Partida para el Procedimiento (b)

40

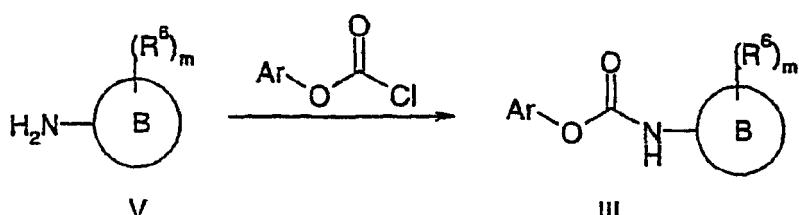
Se pueden obtener compuestos de la fórmula II por procedimientos convencionales como se discutió anteriormente.

45

Los carbamatos de arilo de la fórmula III están comercialmente disponibles o son conocidos de la bibliografía o se pueden preparar por procedimientos clásicos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los carbamatos de arilo se pueden preparar por reacción de una amina de la fórmula V con un cloroformiato de arilo, como se ilustra en el Esquema de Reacción 3:

Esquema de Reacción 3

50



55

60

en el que R₆, m, B y Ar tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario.

65

La reacción del Esquema de Reacción 3 se realiza convenientemente en presencia de una base adecuada. Es una base adecuada, por ejemplo, una base, amina orgánica, tal como piridina o una trialquilamina (tal como trietilamina).

70

La reacción se realiza convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, por ejemplo un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de aproximadamente -20°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a o cerca de 0°C.

ES 2 309 591 T3

El material de partida de la fórmula V y el cloroformiato de arilo están comercialmente disponibles o son conocidos de la bibliografía o se pueden preparar por procedimientos clásicos conocidos en la técnica.

5 *Materiales de Partida para el Procedimiento (c)*

Se pueden obtener compuestos de la fórmula II por procedimientos convencionales, como se discutió anteriormente.

10 Los compuestos de la fórmula XI están comercialmente disponibles o son conocidos de la bibliografía o se pueden preparar por procedimientos clásicos conocidos en la técnica.

15 *Materiales de Partida para el Procedimiento (d)*

Se pueden obtener compuestos de la fórmula II por procedimientos convencionales, como se discutió anteriormente.

20 Los compuestos de la fórmula IX están comercialmente disponibles o son conocidos de la bibliografía o se pueden preparar por procedimientos clásicos conocidos en la técnica.

25 *Materiales de Partida para el Procedimiento (e)*

Se pueden obtener compuestos de la fórmula II por procedimientos convencionales, como se discutió anteriormente.

30 Tricloroacetilaminas de la fórmula XIII están comercialmente disponibles o son conocidas de la bibliografía o se pueden preparar por procedimientos clásicos conocidos en la técnica.

35 *Materiales de Partida para el Procedimiento (f)*

Se pueden obtener compuestos de la fórmula XIV por procedimientos convencionales, como se discutió anteriormente.

40 Las aminas de la fórmula XV están comercialmente disponibles o son conocidas de la bibliografía o se pueden preparar por procedimientos clásicos conocidos en la técnica.

45 *Materiales de Partida para el Procedimiento (g)*

Como un experto en la materia apreciaría, los compuestos de la fórmula XVI se pueden preparar usando procedimientos similares a los descritos anteriormente, usando los materiales de partida apropiados, por ejemplo, en los que los materiales de partida llevan, opcionalmente protegido, un grupo $Lg3$ en vez del grupo $-NR1R2$.

45 Las aminas de la fórmula $HNR1R2$ están comercialmente disponibles o son conocidas de la bibliografía o se pueden preparar por procedimientos clásicos conocidos en la técnica.

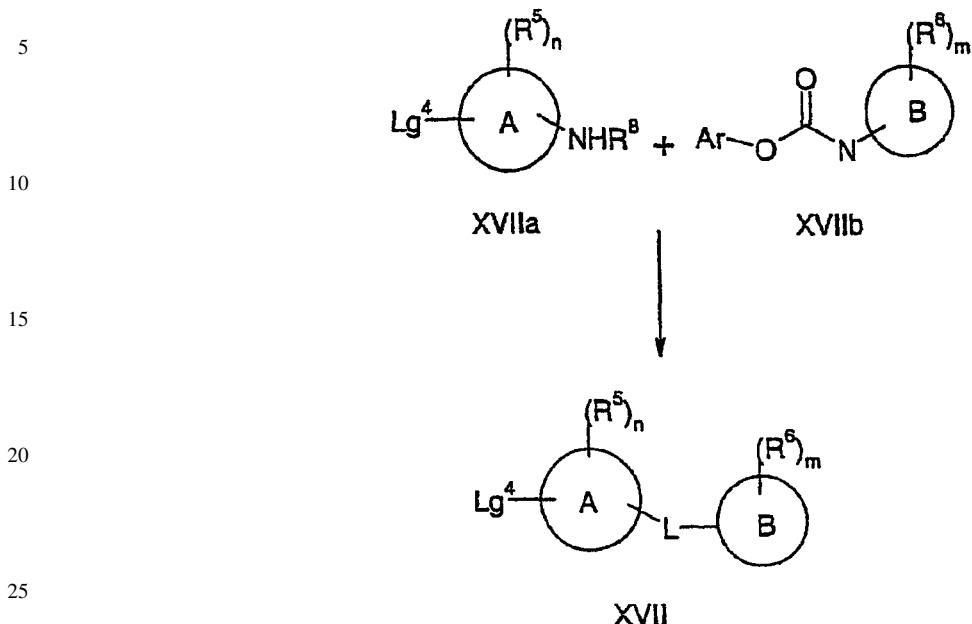
50 *Materiales de Partida para el Procedimiento (h)*

Los compuestos de fórmula XVII están comercialmente disponibles o son conocidos de la bibliografía o como el experto en la materia apreciaría se pueden preparar usando procedimientos similares a los descritos anteriormente usando los materiales de partida apropiados. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula XVII en los que L es $-N(R8)C(O)N(H)-$ se pueden obtener convenientemente por reacción de una amina de la fórmula XVIIa con un carbamato de arilo de la fórmula XVIIb, como se ilustra en el Esquema de Reacción 4:

60

65

Esquema de Reacción 4

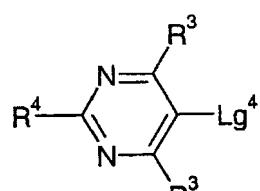


en el que Lg4 es un grupo desplazable adecuado como se describió anteriormente, L es -N(R8)C(O)N(H)- y R5, R6, R8, n, m, A y B tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario.

La reacción del Esquema de Reacción 4 se realiza convenientemente en las condiciones que se describieron anteriormente para el procedimiento (b).

35 Los materiales de partida de las fórmulas XVIIa y XVIIb están comercialmente disponibles o son conocidos de la bibliografía o se pueden preparar por procedimientos clásicos conocidos en la técnica.

40 Los alquinos de la fórmula XVIII están comercialmente disponibles o como el experto en la materia apreciaría se pueden preparar usando procedimientos similares a los descritos anteriormente usando los materiales de partida apropiados. Por ejemplo, se pueden obtener convenientemente compuestos de la fórmula XVIII por reacción de una pirimidina de la fórmula XVIIIa;



xviiiia

55 en los que Lg4 es un grupo desplazable adecuado como se describió anteriormente y R1, R2, R3 y R4 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con trimetilsililacetileno o 2-metil-3-butin-2-ol convenientemente en las condiciones que se describieron anteriormente para el procedimiento (h), seguido por la eliminación del grupo protector usando procedimientos clásicos conocidos en la técnica.

60 *Materiales de Partida para el Procedimiento (i)*

Como el experto en la materia apreciaría, los isocianatos de la fórmula XIX se pueden preparar convenientemente a partir de los correspondientes ácidos o cloruros de ácido, mediante una reacción de Curtis con, por ejemplo, azida o difenilfosforilazida. Alternativamente, los isocianatos se pueden preparar convenientemente por reacción de la correspondiente amina con fosgено o un equivalente de fosgeno, por ejemplo trifosgeno, difosgeno o N,N'-carbonildiimidazol (March J., *Adv. Org. Chem.*, 4a edición, 1.992, página 1.290, Wiley Interscience).

ES 2 309 591 T3

Las aminas de la fórmula XV están comercialmente disponibles o son conocidas de la bibliografía o se pueden preparar por procedimientos clásicos conocidos en la técnica.

Materiales de Partida para el Procedimiento (j)

- 5 Los compuestos de fórmula XX están comercialmente disponibles o son conocidos de la bibliografía o como el experto en la materia apreciaría se pueden preparar usando procedimientos similares a los descritos anteriormente usando los materiales de partida apropiados.
- 10 Las aminas de la fórmula XV están comercialmente disponibles o son conocidas de la bibliografía o se pueden preparar por procedimientos clásicos conocidos en la técnica.
- 15 Los compuestos de la fórmula I se pueden convertir en otros compuestos de la fórmula I usando procedimientos clásicos convencionales en la técnica.
- 20 15 Ejemplos de los tipos de reacciones de conversión que se pueden usar incluyen la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática o de una reacción de sustitución nucleófila, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de los sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en la técnica química.
- 25 20 Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución nucleófila incluyen la introducción de un grupo alcoxi o de un grupo monoalquilamino, un grupo dialquilamino o un heterociclo que contiene N usando 30 25 condiciones habituales. Ejemplos particulares de reacciones de reducción incluyen la reducción de un grupo carbonilo a un grupo hidroxi con borohidruro de sodio o de un grupo nitró a un grupo amino por hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o por tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento.
- 35 Un ejemplo de una reacción de conversión adecuada es la conversión de un compuesto de carbamato de la fórmula I en el que R1, R2, R3, R4, R5, n y A son como se define en la reivindicación 1, L es N(H)C(O)-O-, B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, en un compuesto de la fórmula I en el que L es N(H)C(O)NH y R1, R2, R3, R4, R5, n, B y A son como se define en la reivindicación 1. Dicha conversión se puede conseguir usando procedimientos clásicos, por ejemplo por reacción del carbamato con una amina apropiada, por ejemplo en condiciones como se describió anteriormente para el procedimiento (b).
- 40 35 Otro ejemplo de una reacción de conversión adecuada es la conversión de un compuesto de la fórmula I en el que R2, R3, R4, R5, R6, n, m, A, B y L son como se define en la reivindicación 1 y R1 y/o R2 es hidrógeno, en un compuesto de la fórmula I en el que R1 y/o R2 es, por ejemplo, un grupo [alcoxi (C1-6)]carbonilo opcionalmente sustituido. Dicha conversión se puede conseguir usando procedimientos clásicos, por ejemplo por sustitución de uno 45 40 o ambos átomos de hidrógeno R1 y/o R2 para un grupo [alcoxi (C1-6)]carbonilo, opcionalmente sustituido, deseado.
- Determinados compuestos de Fórmula I pueden existir en formas estereoisómeras. Debe entenderse que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de fórmula I y sus mezclas, incluyendo los racematos. Los tautómeros y sus mezclas también forman un aspecto de la presente invención.
- 50 45 Los isómeros pueden resolverse o separarse por técnicas convencionales, p. ej. cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden aislar mediante la separación de un racémico o de otra mezcla de los compuestos utilizando técnicas convencionales (p. ej. Cromatografía Líquida de Alto Resolución (HPLC, por sus siglas en inglés)). Alternativamente los isómeros ópticos deseados pueden realizarse por reacción de los materiales de partida ópticamente activos, apropiados, en condiciones que no produzcan racemización o por derivación, por ejemplo con un ácido homoquiral seguido de la separación de los derivados diastereómeros por medios convencionales (p. ej. HPLC, cromatografía sobre sílice) o pueden realizarse con materiales de partida quirales y reactivos quirales. Todos los estereoisómeros están incluidos dentro del ámbito de la invención.
- 55 50 Los compuestos de la invención pueden aislar de sus mezclas de reacción mediante el uso de técnicas convencionales.
- 60 55 Se apreciará que en alguna de las reacciones mencionadas en la presente memoria puede ser necesario/deseable proteger cualquier grupo sensible en los compuestos. Los casos en los que la protección es necesaria o deseable y los métodos adecuados para la protección son conocidos por los expertos en la materia. Pueden utilizarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual (para una ilustración véase T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1.991). Por lo tanto, si los agentes reaccionantes incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxi puede ser deseable proteger el grupo en alguna de las reacciones mencionadas en la presente memoria. Los grupos protectores se pueden eliminar por cualquier método conveniente descrito en la bibliografía o conocido por el químico experto como sea apropiado para la eliminación del grupo protector en cuestión, eligiéndose dichos métodos para efectuar la eliminación del grupo protector con la mínima alteración de otros grupos en la molécula.

Se dan a continuación ejemplos específicos de grupos protectores por conveniencia, en los que “inferior”, como en, por ejemplo, alquilo inferior, significa que el grupo al cual se le aplica tiene preferiblemente 1-4 átomos de carbono. Se entenderá que estos ejemplos no son exhaustivos. En el caso de que se den ejemplos específicos de métodos para la retirada de grupos protectores a continuación, éstos, de manera similar, no son exhaustivos. El uso de grupos protectores y métodos de desprotección no específicamente mencionados está, por supuesto, dentro del alcance de la invención.

Se apreciará también que algunos de los diversos sustituyentes del anillo en los compuestos de la presente invención pueden introducirse mediante reacciones de sustitución aromática clásicas o generarse por modificaciones convencionales del grupo funcional o antes o inmediatamente después de los procedimientos mencionados anteriormente, y como tales se incluyen en el aspecto del procedimiento de la invención. Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente mediante una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en la técnica química. Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitró usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitró a un grupo amino, por ejemplo, por hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o el tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; la oxidación de alquilitio a alquilsulfínico o alquilsulfónico.

Se cree que algunos compuestos intermedios de las Fórmulas II, XIV, XVI, XIX, XX y VIc son novedosos y se reivindican en la presente memoria como otro aspecto de la presente invención.

25 **Ensayos biológicos**

Los análisis siguientes pueden utilizarse para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de Tie2 *in vitro* y como inhibidores de la autofosforilación de Tie2 en células completas.

30 a. *Análisis in vitro de inhibición del receptor de tirosina cinasa*

Para determinar la inhibición del receptor de tirosina cinasa Tie2, se evaluaron los compuestos en un análisis con proteína cinasa sin células por su capacidad para inhibir la fosforilación enzimática de proteína cinasa de una tirosina de un substrato polipeptídico que contiene tirosina en un análisis en placa de microtítulo basado en ELISA. En este caso particular, el análisis consistió en determinar la IC50, para tres diferentes tirosina cinasas humanas recombinantes, Tie2, KDR y Flt.

Para facilitar la producción de las tirosina cinasas, se produjeron genes receptores recombinantes utilizando técnicas de clonación y mutagénesis de la biología molecular convencional. Estos fragmentos de proteínas recombinantes codificados dentro de estos genes consisten solamente en la parte del C terminal de la parte intracelular del respectivo receptor, dentro de la cual se encuentra el dominio de la cinasa. Los genes recombinantes que codifican los fragmentos que contienen el dominio de la cinasa se clonaron y expresaron en sistema baculovirus/Sf21 clásico (o equivalente alternativo).

45 Se prepararon lisados a partir de las células del insecto hospedador después de la expresión de la proteína por tratamiento con tampón de lisis enfriado en hielo (ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N'-2-etanosulfónico (HEPES) 20 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, glicerol al 10%, Triton X-100 al 1%, MgCl2 1,5 mM, ácido etilenglicol-bis (β-aminoetil éter) N', N', N', N' tetraacético (EGTA) 1 mM, más inhibidores de proteasa y a continuación se eliminó por centrifugación. Los lisados de Tie2, KDR y Flt1 se almacenaron en alícuotas a -80°C.

55 La actividad de la cinasa constitutiva de estas proteínas recombinantes se determinó por su capacidad de fosforilar un péptido sintético (constituido por un copolímero aleatorio de Ácido Glutámico, Alanina y Tirosina en la relación de 6:3:1). Específicamente, se recubrieron inmunoplacas Nunc Maxisorb™ de 96 pozos con 100 microlitros de péptido sintético Sigma P3899 (1 mg/ml de disolución madre en PBS diluido 1:500 en PBS antes del recubrimiento de la placa) y se incubaron a 4°C durante la noche. Las placas se lavaron en HEPES 50 mM, pH 7,4, a temperatura ambiente para retirar cualquier exceso de péptido sintético sin unir.

60 Se evaluaron las actividades de Tie2, KDR o Flt1 por incubación de los lisados apropiados recién diluidos (1:200, 1:400 y 1:1.000 respectivamente) en placas recubiertas con péptido durante 60 minutos (Tie2) o 20 minutos para (KDR, Flt) a temperatura ambiente en HEPES 100 mM pH 7,4, trifosfato de adenosina (ATP, por sus siglas en inglés), 5 micromolar (o concentración Km para la respectiva enzima, MnCl2 10 mM, Na3VO4 0,1 mM, DL-ditiotreitol (DTT) 0,2 mM, Triton X-100 al 0,1% junto con el/los compuesto(s) de ensayo disuelto en DMSO (concentración final de 2,5%) con concentraciones finales de compuesto que varían desde 0,05 micromolar hasta 100 micromolar. Se terminaron las reacciones por la eliminación de los componentes líquidos del análisis seguido de lavado de las placas con PBS-T (disolución salina tamponada con fosfato con Tween 20 al 0,5%) o un tampón de lavado alternativo equivalente.

El producto fosfo-peptídico, inmovilizado, de la reacción fue detectado por métodos inmunológicos. En primer lugar, se incubaron placas durante 4 horas, a temperatura ambiente, con anticuerpos conjugados anti-fosfotirosina-HRP (Peroxidasa de Rábano, por sus siglas en inglés) monoclonales murinos (4G10 de Upstate Biotechnology UVI 16-105). Después de extenso lavado con PBS-T, se midió la actividad de HRP en cada pozo de la placa por colorimetría 5 utilizando cristales de la sal diamónica de 22'-Azino-di-[3-etilbenzotiazolina sulfonato (6)] ABTS (Sigma P4922 - preparada según las instrucciones de los fabricantes) como substrato incubado durante 30-45 minutos, para dejar desarrollar el color, antes se añadieron 100 μ l de H₂SO₄ 1 M para interrumpir la reacción.

La cuantificación del desarrollo del color y por lo tanto la actividad enzimática se consiguió mediante la medición 10 de la absorbancia a 405 nm en una lectora de microplacas de Molecular Devices ThermoMax. La inhibición de la cinasa para un compuesto dado se expresó como un valor de IC₅₀. Este fue determinado mediante el cálculo de la concentración de compuesto que se requirió para dar un 50% de inhibición de la fosforilación en este ensayo. El intervalo de fosforilación se calculó a partir de los valores de control positivos (vehículo más ATP) y negativos 15 (vehículo menos ATP).

15 b. *Ensayo celular de autofosforilación de Tie2*

Este ensayo se basa en la medición de la capacidad de los compuestos para inhibir la autofosforilación del receptor 20 Tie2 que normalmente conduce a la producción del receptor "activado" que a su vez inicia las rutas de transducción de la señal, particulares, asociadas a la función del receptor.

La autofosforilación puede conseguirse por numerosos medios. Es conocido que la expresión de los dominios de 25 la cinasa recombinantes en sistemas baculovíricos puede conducir a la producción del receptor fosforilado y activado. Se señala también que la sobreexpresión de receptores en estirpes celulares recombinantes puede conducir a la auto- 30 fosforilación del receptor en ausencia del ligando (Heldin C-H. 1.995 Cell: 80, 213-223; Blume-J. P, Hunter T. 2.001 Nature: 411, 355-65). Además, existen numerosos ejemplos en la bibliografía en los que se han construido receptores químéricos. En estos casos el dominio natural en la superficie de la célula, externo, del receptor se ha sustituido por el de un dominio que es conocido por dimerizarse fácilmente mediante la adición del ligando apropiado (p. ej. ligando TrkA-Tie2/NGF (Marron, M. B., *et al.*, 2.000 Journal of Biological Chemistry: 275:39.741-39.746) o el ligando C-fms-Tie-1/CSF-1 (Kontos, C. D., *et al.*, 2.002 Molecular and Celular Biology: 22, 1.704-1.713). Así cuando se añade el receptor químérico expresado en una estirpe celular del hospedador y el ligando respectivo, esto produce autofosforilación del dominio de la cinasa del receptor químérico. Esta solución presenta la ventaja de que a menudo permite utilizar un ligando conocido (y a menudo obtenido fácilmente) en lugar de tener que identificar y aislar el ligando natural para cada receptor de interés.

35 Naturalmente si el ligando está disponible se pueden utilizar estirpes celulares naturales o células primarias que son conocido para el expresar el receptor de elección y simplemente estimularse con el ligando para conseguir la fosforilación inducida por el ligando. Mediante este ensayo puede medirse la capacidad de los compuestos para inhibir la autofosforilación del receptor Tie2, que se expresa por ejemplo en células EA.hy926/B3 (suministradas por 40 J. McLean/B. Tuchi, Univ. de N. Carolina en Chapel Hill, CB- 4100, 300 Bynum Hall, Chapel Hill, N.C. 27599-41000, USA) o HUVEC primarias (células endoteliales de la vena umbilical humana - disponibles en varias fuentes comerciales).

45 El ligando natural Ang1 puede aislarse utilizando tecnología de purificación convencional a partir de los sobrenadantes de las células tumorales o alternativamente el gen Ang1 puede clonarse y expresarse de manera recombinante utilizando las técnicas convencionales de la biología molecular y sistemas de expresión. En este caso se puede intentar producir el ligando en su estado natural o como proteína recombinante que por ejemplo puede haber sido genéticamente modificada para que contenga más etiquetas de purificación (p. ej. péptidos de polihistidina, dominios Fc de anticuerpo) para facilitar el procedimiento.

50 Utilizando la estimulación del ligando de EA.hy926/B3 o del receptor Tie2 celular HUVEC como ejemplo, puede construirse un ensayo de fosforilación del receptor celular estimulado por el ligando Ang1, que puede utilizarse para analizar para determinar el potencial de los compuestos para inhibir este proceso. Por ejemplo se cultivaron células EA.hy926/B3 en el medio de cultivo tisular apropiado más suero fetal bovino (FCS, por sus siglas en inglés) al 5% durante dos días, en placas de 6 pozos, partiendo de una densidad inicial de siembra de 5x10⁵ células/pozo. Al tercer día se privó de alimento a las células en el suero durante un total de 2 horas, sustituyendo el medio previo con medio que contiene únicamente FCS al 1%. Después de 1 h. y 40 minutos de inanición con suero, se retiró el medio y se sustituyó por 1 ml de las diluciones del compuesto de ensayo (diluciones del compuesto hechas en el medio de inanición con suero manteniendo todavía la concentración de DMSO por debajo de 0,8%). Después de 1,5 h de inanición con suero se añadió ortovanadato hasta una concentración final de 0,1 mM, durante los 10 min finales de inanición con suero.

65 Despues de un total de 2 horas de inanición con suero, se añadió el ligando más ortovanadato para estimular la autofosforilación del receptor celular Tie2 (el ligando puede añadirse como material purificado diluido en el medio de suero de inanición o en el sobrenadante celular no purificado que contiene el ligando, p. ej. cuando las células de mamífero se expresan de manera recombinante). Despues de 10 minutos de incubación a 37°C con el ligando, se enfriaron las células en hielo, se lavaron con aproximadamente 5 ml de PBS frío que contiene ortovanadato 1 mM, despues de lo cual se añadió 1 ml de tampón de lisis enfriado con hielo ((Tris 20 mM pH 7,6; NaCl 150 mM, NaF

ES 2 309 591 T3

50 mM, SDS al 0,1%, NP40 al 1%, DOC al 0,5%, ortovanadato 1 mM, AEDT 1 mM, PMSF 1 mM, Aprotinina 30 μ l/ml, Pepstatina 10 μ g/ml, Leupeptina 10 μ g/ml) a las células y se dejó en hielo durante 10- 20 minutos. Se retiró y se transfirió el lisado a un tubo Eppendorf de 1,5 ml y se centrifugó durante 3 minutos, a 1.361 rad/s (13.000 rpm), a 4°C. Se transfirieron 800 μ l de cada lisado a tubos Eppendorf frescos de 2 ml para la inmunoprecipitación. Se añadieron a los lisados 3 mg = 15 μ l de anticuerpo anti-fosfo-tirosina (Santa Cruz PY99 - sc-7020) y se dejó incubar durante 2 horas a 4°C. Se lavaron 600 μ l de perlas MagnaBind (IgG anti-ratón de cabra, Pierce 21354) se añadieron a los lisados y los tubos se dejaron en rotación durante la noche a 4°C.

10 Se trajeron las muestras durante 1 min en el imán antes de eliminar con cuidado el sobrenadante de la lisis. Se añadió a continuación a las perlas 1 ml de tampón de lisis y esta etapa se repitió dos veces más. Se pusieron en suspensión las perlas en 25 μ l de tampón de carga 2x Laemmli calentado a 94°C más betamercaptoetanol y se dejaron reposar durante 15 min, a temperatura ambiente.

15 Las perlas se eliminaron exponiendo los tubos durante 1 min al imán y el líquido total separado de las perlas de cada inmunoprecipitado cargado sobre geles de poliacrilamida/proteína SDS (BisTris NuPAGE al 4-12% profundo/MOPS 12 pozos geles de Novex). Los geles proteicos se introdujeron a 200 V y a continuación se transfirieron sobre una membrana de NC durante 1 h 30 min, a 50 V/250 mA. Todas las transferencias se trajeron con Marvel al 5% en PBS-Tween durante 1 hora, a temperatura ambiente, para reducir la fijación no específica del anticuerpo de detección. Un anti-Tie2 de conejo (Santa Cruz sc-324) se añadió en una dilución 1:500 en Marvel al 0,5%/PBS-Tween y se dejó incubar durante la noche a 4°C. Se lavaron rigurosamente las transferencias con PBS-Tween antes de añadir el conjugado anti-conejo de cabra-POD (Dako P0448) a una dilución 1:5.000 en Marvel al 0,5%/PBS-Tween. El anticuerpo se dejó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de lavar con posterioridad las transferencias con PBS-Tween. Las inmunotransferencias Western de las diversas muestras inmunoprecipitadas se revelaron con Lumi-GLO (NEB 7003) y se transfirieron a un casete de rayos X y las películas se expusieron durante 15 s/30 s y 60 s.

20 25 La resistencia relativa de la banda de proteína que pertenece al receptor Tie2 fosforilado se evaluó utilizando un sistema analizador de imagen FluorS BioRad. Se determinó el porcentaje de fosforilación de cada serie de dilución del compuesto de ensayo a partir del que se calcularon los valores IC50 por métodos clásicos utilizando las muestras de control apropiadas como referencia.

30 Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de Fórmula I varían con el cambio estructural como era de esperar, en general la actividad poseída por los compuestos de Fórmula I, puede demostrarse a las siguientes concentraciones o dosis en uno o más de los ensayos (a) y (b) anteriores:

35 1(a):- IC50 en el intervalo, por ejemplo, < 100 μ M;

35 40 Ensayo (b):- IC50 en el intervalo, por ejemplo, < 50 μ M;

Como ejemplo, la Tabla A ilustra la actividad de compuestos representativos según la invención. La columna 2 de la Tabla A muestra datos de IC50 del Ensayo (a) para la inhibición del receptor Tie2 de tirosina cinasa *in vitro* y la columna 3 muestra datos de IC50 del Ensayo (b) para la inhibición de la autofosforilación del receptor Tie2 de la tirosina cinasa.

TABLA A

45

Ejemplo Número	IC50 (μ M) Inhibición del receptor de tirosina cinasa <i>in vitro</i> Tie2	IC50 (μ M) Ensayo (b): Inhibición de la autofosforilación de receptor de tirosina cinasa Tie2
11	0,879	5,557
12	2,849	0,3513
19	2,141	3,539

50

Según un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

55

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires); para uso tópico (por ejemplo como cremas, pomadas, geles o disoluciones o sus-

pensiones acuosas u oleosas); para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido); para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una disolución acuosa u oleosa, estéril, para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

5 Las composiciones de la invención se pueden obtener por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Así, las composiciones destinadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

10 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma farmacéutica única variará necesariamente dependiendo del hospedador tratado y la ruta particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a administración oral a seres humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0,5 mg a 0,5 g de agente activo (más adecuadamente de 0,5 a 100 mg, por ejemplo de 1 a 30 mg) compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes, que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en 15 peso de la composición total.

15 El tamaño de la dosis para propósitos terapéuticos o profilácticos de un compuesto de Fórmula (I) variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y la importancia de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración de acuerdo con principios bien conocidos de medicina.

20 Al utilizar un compuesto de Fórmula I con fines terapéuticos o profilácticos generalmente se administrará de modo que se reciba una dosis diaria en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, administrada si se requiere en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una ruta parenteral. Así, por ejemplo, para la administración intravenosa, se usará generalmente una dosis en el intervalo de, por ejemplo, 0,1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal. De manera similar, para la administración por inhalación, se usará una dosis en el intervalo de, por ejemplo, 0,05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. Sin embargo se prefiere la administración oral, en particular en forma de comprimidos. Típicamente, las formas farmacéuticas unitarias contendrán aproximadamente de 0,5 mg a 0,5 g de un compuesto de esta invención.

25 Los compuestos según la presente invención definidos en la presente memoria son de interés por su efecto antiangiogénico, entre otras cosas. Es de esperar que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento o profilaxis de una amplia gama de condiciones patológicas asociadas a la angiogénesis indeseable o patológica, incluyendo cáncer, diabetes, soriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, linfoedema, nefropatías aguda y crónica, ateroma, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda, formación excesiva de cicatrices y adhesiones, endometriosis, hemorragia uterina disfuncional y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos. El cáncer puede afectar a cualquier tejido e incluye la leucemia, el mieloma múltiple y el linfoma. En particular dichos compuestos de la invención es de esperar que ralenticen ventajosamente el crecimiento de tumores sólidos primarios y recurrentes, por ejemplo, del colon, mama, próstata, pulmones y piel.

30 Los autores creen que las propiedades antiangiogénicas de los compuestos según la presente invención se originan a partir de sus propiedades inhibidoras del receptor de tirosina cinasa Tie2. De acuerdo con esto, es de esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles para producir un efecto inhibidor de Tie2 en un animal de sangre caliente necesitado de dicho tratamiento. Por lo tanto los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para producir un efecto antiangiogénico mediado solo o en parte por la inhibición del receptor de tirosina cinasa Tie2.

35 45 Más específicamente es de esperar que los compuestos de la invención inhiban cualquier forma de cáncer asociada a Tie2. Por ejemplo, el crecimiento de aquellos tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados a Tie2, especialmente aquellos tumores que son significativamente dependientes del receptor de tirosina cinasa Tie2 para su crecimiento y difusión.

50 50 Según un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente, para su utilización como medicamento.

55 Según otro aspecto de la invención, se proporciona la utilización de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como se definió anteriormente, en la preparación de un medicamento para su utilización como inhibidor del receptor de tirosina cinasa Tie2 en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

60 Según otro aspecto de la invención, se proporciona la utilización de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como se definió anteriormente, en la preparación de un medicamento para su utilización en la producción de un efecto antiangiogénico en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

65 Según otro aspecto de la invención, se proporciona la utilización de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente, en la preparación de un medicamento para su utilización en el tratamiento de tumores malignos en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona la utilización de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente en la preparación de un medicamento para su utilización en el tratamiento de un cáncer seleccionado de leucemia, cáncer de mama, de pulmón, de colon, rectal, de

estómago, de próstata, de vejiga, de páncreas, de ovario, linfoma, testicular, neuroblastoma, hepático, del conducto biliar, de células renales, uterino, de tiroides y de piel, en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Según otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento que se tiene que usar en un método para inhibir el receptor de tirosina cinasa Tie2 en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, con necesidad de dicho tratamiento, que comprende la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente.

10 Según otro aspecto de la invención se proporciona compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento que se tiene que usar en un método para producir un efecto antiangiogénico en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, con necesidad de dicho tratamiento, que comprende la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente.

15 Según otro aspecto de la invención se proporciona compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento que se tiene que usar en un método para tratar tumores malignos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, con necesidad de dicho tratamiento, que comprende la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente.

20 Según otro aspecto de la invención, se proporciona compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento que se tiene que usar en un método para tratar un cáncer seleccionado de: leucemia, cáncer de mama, de pulmón, de colon, rectal, de estómago, de próstata, de vejiga, de páncreas, de ovario, linfoma, testicular, neuroblastoma, hepático, del conducto biliar, de células renales, uterino, de tiroides o de piel, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente.

25 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente, para su utilización en la inhibición del receptor de tirosina cinasa Tie2 en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

30 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente, para su utilización en la producción de un efecto antiangiogénico en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

35 Según un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente, para su utilización en el tratamiento del cáncer.

40 Según un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente, para su utilización en el tratamiento de un cáncer seleccionado de: leucemia, cáncer de mama, de pulmón, de colon, rectal, de estómago, de próstata, de vejiga, de páncreas, de ovario, linfoma, testicular, neuroblastoma, hepático, del conducto biliar, de células renales, uterino, de tiroides o de piel.

45 Como se mencionó anteriormente es de esperar además que un compuesto de la presente invención posea actividad contra otras enfermedades mediadas por la angiogénesis indeseable o patológica, incluyendo: soriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, linfoedema, nefropatías aguda y crónica, ateroma, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda, formación excesiva de cicatrices y adherencias, endometriosis, hemorragia uterina disfuncional y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos.

50 La actividad antiangiogénica definida en la presente memoria puede aplicarse como terapia exclusiva o puede implicar, además a un compuesto de la invención, una u otras sustancias y/o tratamientos más. Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse a modo de administración simultánea, secuencial o independiente de los componentes individuales del tratamiento. En el campo de la oncología médica es práctica normal utilizar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar cada paciente con cáncer. En oncología médica el/los otro(s) componente(s) de dicho tratamiento conjunto además del tratamiento inhibidor del ciclo celular definido anteriormente puede ser: 55 cirugía, radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las categorías siguientes de agentes antitumorales:

- (i) agentes contra la invasión (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasa como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno tipo urocinasa);
- (ii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, utilizados en oncología médica, tales como agentes de alquilación (por ejemplo, cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido e hidroxiurea, o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos descritos en la Solicitud de Patente Europea N° 562.734 tal como ácido (2S)-2-{o-fluoro-p-[N-{2,7-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilmetil)-N-(prop-2-inil)amino]benzamido}-4-(tetrazol-5-il)butírico); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomici-

na y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere) e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan y camptotecina);

- 5 (iii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxi-
feno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de cipro-
terona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprelrelina y buserelina),
10 progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozol,
letrazol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tal como finasterida;
- 15 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo dichos inhibidores incluyen anticuerpos del
factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento, inhibidores de la farnesil trans-
ferasa, inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa, por ejemplo, inhibidores de la
familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, los inhibidores de tirosina cinasa EGFR N-(3-
cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (ZD 1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-
15 bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (CP 358774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfoli-
nopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)); por ejemplo los inhibidores de la familia del factor de crecimien-
to derivado de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- 20 (v) agentes antiangiogénicos que actúan por diferentes mecanismos a los definidos anteriormente, tales como
los que inhiben el factor de crecimiento endotelial vascular tal como los compuestos descritos en las Soli-
citudes de Patente Internacionales WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y los
que actúan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de integrina $\alpha v \beta 3$ y
angiotensina);
- 25 (vi) propuestas bioterapéuticas terapéuticas, por ejemplo las que usan péptidos o proteínas (tales como anti-
cuerpos o construcciones de dominios receptores externos, solubles) que o secuestran ligandos receptores,
bloquean la unión del ligando al receptor o disminuyen la señal del receptor (por ej. debido a que mejoran
la degradación del receptor o disminuyen los niveles de expresión)
- 30 (vii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a las dianas enumeradas anteriormente, tales como
ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- 35 (viii) propuestas de tratamiento génico, incluyendo por ejemplo propuestas para sustituir genes anormales tales
como p53 anormal o BRCA1 ó BRCA2 anormals, propuestas de GDEPT (tratamiento de profármacos
enzimáticos dirigidos a los genes) tales como las que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una
enzima nitrorreductasa bacteriana y propuestas para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia
o radioterapia, tales como tratamiento génico de multirresistencia a fármacos y
- 40 (ix) propuestas de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo propuestas *ex-vivo* e *in-vivo* para incrementar la in-
munogenicidad de células tumorales del paciente, tales como transinfección con citocinas tales como inter-
leucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, propuestas para
disminuir la energía de células T, propuestas que usan células inmunitarias transinfectadas tales como célu-
45 las dendríticas transinfectadas con citocina, propuestas que usan líneas celulares tumorales transinfectadas
por citocina y propuestas que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

Tal tratamiento conjunto se puede conseguir por medio de la dosificación simultánea, secuencial o independiente de los componentes individuales del tratamiento. Tales combinaciones de productos emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado.

Según este aspecto de la invención se proporciona un producto farmacéutico que comprende un compuesto de Fórmula I como se definió anteriormente y una sustancia adicional antitumoral como se definió anteriormente para el tratamiento conjunto del cáncer.

Además de su utilización en medicina terapéutica, los compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, son también útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas analíticos *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los inhibidores de la actividad del ciclo celular en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

La invención será ilustrada ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes, en los que, a menos que se exprese de otro modo:

- 65 (i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se realizaron a temperatura ambiente o
normal, es decir, a una temperatura en el intervalo de 18-25°C;

ES 2 309 591 T3

- (ii) las disoluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del disolvente se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio a presión reducida (600-4.000 Pascales; 4,5-30 mm de Hg) con una temperatura del baño de hasta 60°C;
- 5 (iii) cromatografía significa cromatografía por desorción súbita en gel de sílice; la cromatografía en capa fina (TLC, por sus siglas en inglés) se llevó a cabo en placas de gel de sílice;
- 10 (iv) en general, el curso de las reacciones fue seguido por TLC y/o LC-MS analítica y los tiempos de reacción se dan a modo de ilustración solamente;
- 15 (v) los productos finales presentaron datos satisfactorios de espectros de resonancia magnética nuclear de protones (RMN) y/o espectros de masas;
- 20 (vi) los rendimientos se dan para ilustración solamente y no son necesariamente los que se pueden obtener mediante un desarrollo de los procesos diligente; las preparaciones se repitieron si se requirió más material;
- (vii) cuando se dan, los datos de RMN están en forma de valores delta para los protones de diagnóstico principal, dados en partes por millón (ppm) referidos a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinados a 300 MHz utilizando dimetilsulfóxido de perdeuterio (DMSO-d6) como disolvente a menos que se indique de otra manera; se han usado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; a, ancho;
- 25 (viii) los símbolos químicos tienen sus significados usuales; se usan unidades y símbolos del SI;
- (ix) las relaciones de disolventes se dan en términos de volumen:volumen (v/v) y
- 30 (x) los espectros de masas (MS) se realizaron con una energía electrónica de 70 electrón-voltios en modo de ionización química (CI, por sus siglas en inglés) utilizando una sonda de exposición directa; donde se indica la ionización se efectuó por impacto electrónico (IE), bombardeo con átomos rápidos (FAB, por sus siglas en inglés) o electroespray (ESP, por sus siglas en inglés); se dan los valores para m/z; de manera general, sólo se indican los iones que indican la masa principal y a menos que se exprese de otra manera, la masa iónica citada es MH+;
- 35 (xi) a menos que indique de otra manera los compuestos que contienen un átomo de carbono y/o de azufre asimétricamente sustituidos no se han resuelto;
- (xii) donde se describa una síntesis como análoga a la descrita en un ejemplo previo las cantidades utilizadas son las equivalentes en relación milimolar a las utilizadas en el ejemplo previo;
- 40 (xvi) se han utilizado las abreviaturas siguientes:

AcOH	Ácido acético
AIBN	2,2'-Azobisisobutironitrilo
45 DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMA	N,N-Dimetilacetamida
50 DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
55 DMTMM	Cloruro de 4-(4,6-Dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolin-4-ilo
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
60 EtOAc	Acetato de etilo
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
iPrMgCl	Cloruro de isopropilmagnesio
65 LDA	Diisopropilamida de litio

ES 2 309 591 T3

	LHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
	m-CPBA	Ácido meta-cloroperbenzoico
5	MeOH	Metanol
	MeCN	Acetonitrilo
10	MCX	Resina de intercambio catiónico mixta
	MTBE	Metil terc-butil éter
	LCMS	Cromatografía Líquida - Espectrometría de Masas
15	NMP	1-Metil-2-pirrolidinona
	PhTosMIC	Isocianida de α -tosilbencilo
20	POCl ₃	Oxicloruro de fósforo
	RPHPLC	Cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa
	TFA-	Ácido trifluoroacético
25	THF	Tetrahidrofurano
30	(xvii)	cuando se describe una síntesis como que conduce a una sal de adición de ácido (p. ej. sal de HCl), no se hace ningún comentario sobre la estequiometría de esta sal. A menos que se expresen de otra manera, todos los datos de RMN se expresan en material de base libre, con las sales aisladas convertidas a la forma base libre antes de la caracterización.

Ejemplo 1

35 *N*-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-*N'*-fenilurea

Se añadió gota a gota 5-[(3-aminofenil)etinil]pirimidin-4,6-diamina (M875810) (45,0 mg) agitado en THF e isocianato de fenilo (33,4 mg). Después de 30 min, se añadió metiletilendiamina-poliestireno (400 mg) y se continuó agitando durante 30 min. Se filtró y se concentró la mezcla de reacción para dar un sólido amarillo que se trituró con DCM (7 ml) para dar el compuesto del título como un sólido beige (38 mg, 56%);

40 RMN de 1H (DMSO-d6) 6,61 (s a, 4H); 7,01-7,06 (m, 2H); 7,31-7,40 (m, 4H); 7,46-7,54 (m, 3H); 7,77-7,79 (m, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,72-8,76 (m, 2H).

45 MS m/e MH+ 345.

Preparación de Compuesto Intermedio

50 5-[(3-aminofenil)etinil]pirimidin-4,6-diamina

Se agitó 4,6-diamino-5-yodopirimidina (J. Med. Chem., 2.001, 44, 2.133-2.138) (2,36 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (350 mg) y yoduro de cobre(I) (40 mg), en DMF (100 ml)-trietilamina (20 ml) y se desgaseó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió 3-etinilanilina (1,29 g) y se calentó la mezcla a 95°C, durante 20 horas. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía por desorción súbita sobre sílice usando 1-10% (amoníaco 7 M en MeOH) en DCM como eluyente. La purificación adicional por trituración con DCM (20 ml) dio el compuesto del título como un sólido pardo (970 mg, 43%);

60 RMN de 1H (DMSO-d6) 3,72 (s a, 2H); 5,17 (s a, 4H); 6,67-6,71 (m, 1H); 6,80-6,82 (m, 1H); 6,88-6,92 (m, 1H); 7,11-7,17 (m, 1H); 8,08 (s, 1H).

MS m/e MH+ 226.

Ejemplo 2

N-[3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil]-2-fenilacetamida

5 Se añadió cloruro de fenilacetilo (55,7 mg) y piridina (47,5 mg) a una disolución agitada de 5-[(3-aminofenil)etinil]pirimidin-4,6-diamina (67,6 mg) en THF. Después de 60 min, se concentró la mezcla de reacción para dar un sólido amarillo. La purificación por cromatografía por desorción súbita sobre sílice usando 1-5% (amoniaco 7 M en MeOH) en DCM como eluyente, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (23,2 mg, 23%);

10 RMN de 1H (DMSO-d6) 3,66 (s, 2H); 6,55 (s a, 4H); 7,26-7,42 (m, 8H); 7,52-7,55 (m, 1H); 7,86 (s, 1H); 10,20 (s a, 1H);

MS m/e MH+ 344.

15 Ejemplo 3

N-[3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea

20 Materiales de Partida: Compuesto Intermedio 1 e isocianato de 3,4-diclorofenilo.

RMN de 1H (DMSO-d6) 6,57 (s a, 2H); 7,31-7,45 (m, 6H); 7,76-8,84 (m, 4H); 9,50-9,60 (m, 1H); 12,74 (s a, 1H);

MS m/e MH+ 414.

25

Ejemplo 4

N-[3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil]-N'-[2-(trifluorometil)fenil]urea

30 Materiales de Partida: Compuesto Intermedio 1 e isocianato de 2-trifluorometilfenilo.

RMN de 1H (DMSO-d6) 6,54 (s, 4H); 7,26-7,72 (m, 6H); 7,83 (s, 1H); 7,93-7,95 (m, 1H); 8,10 (s, 1H); 9,37 (s a, 1H); 11,65 (s a, 1H);

35

MS m/e MH+ 413.

40 Ejemplo 5

N-[3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

Materiales de Partida: Compuesto Intermedio 1 e isocianato de 1,3-trifluorometilfenilo.

45 RMN de 1H (DMSO-d6) 6,55 (s, 4H); 7,28-7,55 (m, 5H); 7,75 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,77 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 11,65 (s a, 1H);

MS m/e MH+ 413.

50

Ejemplo 6

N-[3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil]-N'-[4-(trifluorometil)fenil]urea

55 Materiales de Partida: Compuesto Intermedio 1 e isocianato de 4-trifluorometilfenilo.

RMN de 1H (DMSO-d6) 6,55 (s, 4H); 7,268-7,84 (m, 8H); 8,80 (s, 1H); 9,14 (s, 1H); 11,65 (s a, 1H);

MS m/e MH+ 413.

60

Ejemplo 7

N-[4-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

65 Se preparó el Ejemplo 7 por un método análogo al Ejemplo 1, usando Compuesto Intermedio 2 en vez de Compuesto Intermedio 1 e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo en vez de isocianato de fenilo.

ES 2 309 591 T3

50 RMN de 1H (DMSO-d6) 6,54 (s, 4H); 7,38-7,57 (m, 4H); 7,66-7,69 (m, 2H); 7,85 (s, 1H); 8,62-8,65 (m, 1H); 8,95 (s a, 1H); 9,32 (s a, 1H);

5 MS m/e MH+ 431.

Ejemplo 8

55 *N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(3-metoxifenil)urea*

60 Se añadió gota a gota una disolución de fosgeno (disolución al 20% en tolueno) (2,3 ml) a una suspensión agitada de 5-[(3-aminofenil)etinil]pirimidin-4,6-diamina (Compuesto Intermedio 1) (50 mg) en EtOAc (1,2 ml) a 60°C. Después de 1 h se aumentó la temperatura para hacerla hervir a refluo durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se formó azeótropo con tolueno. Se añadió m-anisidina (27 mg) y DIPEA (0,08 ml) en THF (1 ml) a una suspensión agitada del isocianato en THF (1 ml). Después de 10 min se añadió agua (10 ml), se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (2x5 ml), se secaron los compuestos orgánicos combinados (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía por desorción súbita sobre sílice usando MeOH al 1-10% en DCM como eluyente, dio el compuesto del título como un sólido blanco (32 mg, 39%);

65 RMN de 1H (DMSO-d6) 3,72 (s, 3H); 6,48-6,61 (m, 5H); 6,89-6,95 (m, 1H); 7,13-7,21 (m, 2H); 7,23-7,34 (m, 2H); 7,38-7,43 (m, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 8,70 (s, 1H);

70 MS m/e MH+ 375.

Ejemplo 9

75 *{4-[(4,6-Diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}carbamato de fenilo*

80 Se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,84 ml) a una disolución agitada de 5-[(4-aminofenil)etinil]pirimidin-4,6-diamina (Compuesto Intermedio 2) (1,0 g) y piridina (0,72 ml) en THF (75 ml) a 0°C. Después de 2 h se añadió agua (10 ml), se agitó la mezcla de reacción durante 10 min, después se concentró a vacío. Se trituró el sólido obtenido con agua seguido por éter, después se secó a vacío a 60°C, para dar el compuesto del título como un sólido pardo (1,21 g, 79%);

85 RMN de 1H (DMSO-d6) 6,47 -6,61 (s a, 4H); 7,18-7,29 (m, 3H); 7,38 -7,54 (m, 4H); 7,62-7,69 (d, 2H); 7,83 (s, 1H); 10,35 (s, 1H);

90 MS m/e MH+ 346.

Ejemplo 10

95 *{3-[(4,6-Diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}carbamato de fenilo*

100 Se preparó el Ejemplo 10 por un método análogo al Ejemplo 9 y se llevó a cabo la purificación por trituración con éter, después por cromatografía por desorción súbita sobre sílice usando MeOH al 1-10% en DCM como eluyente, seguido por trituración con metanol.

105 Materiales de Partida: Compuesto Intermedio 1 y cloroformiato de fenilo

110 RMN de 1H (DMSO-d6) 6,53 (s, 4H); 7,17-7,46 (m, 8H); 7,77 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 10,24 (s a, 1H);

115 MS m/e MH+ 346.

Ejemplo 11

120 *N-(5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N'-{4-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}urea*

125 Se irradió 5-[(4-aminofenil)etinil]pirimidin-4,6-diamina (Compuesto Intermedio 2) (30,0 mg), trietilamina (0,022 ml) y (5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamato de fenilo (Compuesto Intermedio 3) (44,0 mg) en THF (2 ml), en condiciones de microondas (explorador CEM, 80°C, 50 W) durante 20 min. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, la purificación por cromatografía por desorción súbita sobre sílice usando MeOH al 1-10% en DCM como eluyente dio el compuesto del título como un sólido amarillo (11 mg, 21%);

130 RMN de 1H (DMSO-d6) 1,38 (s, 9H); 6,52 (s a, 4H); 7,49-7,52 (d, 2H); 7,63-7,66 (d, 2H); 7,82 (s, 1H); 9,18 (s a, 1H);

ES 2 309 591 T3

MS m/e MH+ 409.

5 Compuesto intermedio 3

(5-Terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamato de fenilo

Se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,6 ml) a 2-amino-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol (0,5 g) y piridina (0,51 ml) en THF (40 ml) a 0°C. Después de 2 horas, se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con agua (10 ml) y se 10 extrajo con EtOAc (3x 10 ml). Se secaron los compuestos orgánicos combinados (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía por desorción súbita sobre sílice usando EtOAc al 20-50% en isohexano dio el compuesto del título como un sólido amarillo (0,819 mg, 93%)

15 RMN de 1H (DMSO-d6) 1,38 (s, 9H); 7,22-7,28 (m, 3H); 7,41-7,44 (m, 2H);

MS m/e MH+ 278.

Se prepararon los compuestos Intermedios 4 a 8 por un método análogo al Compuesto Intermedio 3 usando el 20 aminoheterociclo apropiado.

Compuesto intermedio 4

(3-Metilisoxazol-5-il)carbamato de fenilo

25 Materiales de Partida: Cloroformiato de fenilo y 5-amino-3-metilisoxazol.

RMN de 1H (DMSO-d6) 2,17 (s, 3H); 5,93 (s, 1H); 7,21-7,30 (m, 3H); 7,41-7,46 (m, 2H); 11,79 (s a, 1H);

30 MS m/e MH+ 219.

Compuesto intermedio 5

(5-Terc-butilisoxazol-3-il)carbamato de fenilo

Materiales de Partida: Cloroformiato de fenilo y 3-amino-5-terc-butilisoxazol.

40 RMN de 1H (DMSO-d6) 1,28 (s, 9H); 6,42 (s, 1H); 7,18-7,26 (m, 3H); 7,39-7,45 (m, 2H); 11,13 (s a, 1H);

MS m/e MH+ 261.

45 Compuesto intermedio 6

[4-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo

Materiales de Partida: Cloroformiato de fenilo y 2-amino-4-trifluorometilpiridina.

50 RMN de 1H (DMSO-d6) 7,22-7,30 (m, 3H); 7,41-7,46 (m, 3H); 8,11 (s, 1H); 8,59-8,61 (d, 1H); 11,23 (s a, 1H);

MS m/e MH+ 283.

55 Compuesto intermedio 7

[3-(acetilamino)fenil]carbamato de fenilo

Materiales de Partida: Cloroformiato de fenilo y 3-amino-acetanilida.

60 RMN de 1H (DMSO-d6) 2,01 (s, 3H); 7,17-7,30 (m, 6H); 7,38-7,44 (m, 2H); 7,77 (s, 1H); 9,90 (s a, 1H); 10,16 (s a, 1H);

MS m/e MH+ 271.

65

ES 2 309 591 T3

Compuesto intermedio 8

(3-Metilisotiazol-5-il)carbamato de fenilo

5 Materiales de Partida: Cloroformiato de fenilo y 5-amino-3-metilisotiazol.

RMN de 1H (DMSO-d6) 2,30 (s, 3H); 6,68 (s, 1H); 7,25-7,31 (m, 3H); 7,41-7,46 (m, 2H); 11,90 (s a, 1H);

10 MS m/e MH+ 235.

10 Se prepararon los Ejemplos 12 a 15 por un método análogo al Ejemplo 11 haciendo reaccionar Compuesto Intermedio 2 con el carbamato de fenilo apropiado:

15 Ejemplo 12

N-[4-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil]-N'-(3-metilisotiazol-5-il)urea

20 Materiales de Partida: Compuesto Intermedio 2 y Compuesto Intermedio 8,

20 RMN de 1H (DMSO-d6) 2,28 (s, 3H); 6,65 (s, 1H); 6,68 (s a, 4H); 7,46-7,49 (d, 2H); 7,64-7,66 (d, 2H); 7,86 (s, 1H); 9,28 (s, 1H); 10,44 (s a, 1H);

25 MS m/e MH+ 366.

25 Ejemplo 13

N-[4-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil]-N'-(3-metilisoxazol-5-il)urea

30 Materiales de Partida: Compuesto Intermedio 2 y Compuesto Intermedio 4.

30 RMN de 1H (DMSO-d6) 2,16 (s, 3H); 5,95 (s, 1H); 6,66 (s a, 4H); 7,44-7,47 (d, 2H); 7,62-7,65 (d, 2H); 7,85 (s, 1H); 9,12 (s, 1H); 10,20 (s a, 1H);

35 MS m/e MH+ 350.

40 Ejemplo 14

N-[4-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil]-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

40 Materiales de Partida: Compuesto Intermedio 2 y Compuesto Intermedio 6.

45 RMN de 1H (DMSO-d6) 7,37 (d, 1H); 7,54-7,57 (d, 2H); 7,70-7,73 (d, 2H); 7,88 (s a, 4H); 8,06 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,53-8,55 (d, 1H); 9,77 (s, 1H); 9,91 (s, 1H);

50 MS m/e MH+ 414.

50 Ejemplo 15

N-(3-{{[4-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil]amino}carbonil}amino)fenil)acetamida

55 Materiales de Partida: Compuesto Intermedio 2 y Compuesto Intermedio 7,

55 RMN de 1H (DMSO-d6) 2,05 (s, 3H); 6,85-7,05 (m, 1H); 7,08-7,10 (m, 1H); 7,15 (s a, 4H); 7,48-7,50 (d, 2H); 7,64-7,68 (d, 2H); 7,79 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,78-8,82 (s, 1H); 9,88 (s, 1H);

60 MS m/e MH+ 402.

60 Se prepararon los Ejemplos 16 a 18 por un método análogo al Ejemplo 11 pero usando Compuesto Intermedio 1 en vez de Compuesto Intermedio 2 con el carbamato de fenilo apropiado.

ES 2 309 591 T3

Ejemplo 16

N-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil-N'-(3-metilisotiazol-5-il)urea

5 Materiales de Partida: Compuesto Intermedio 1 y Compuesto Intermedio 8,

RMN de 1H (DMSO-d6) 2,27 (s, 3H); 6,56 (s a, 4H); 6,65 (s, 1H); 7,27-7,33 (m, 1H); 7,36-7,44 (m, 2H); 7,74 (m, 1H); 7,83 (s, 1H); 9,08 (s, 1H); 10,35 (s a, 1H);

10 MS m/e MH+ 366.

Ejemplo 17

15 *N-[(3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil)amino]carbonil]amino]fenil)acetamida*

Materiales de Partida: Compuesto Intermedio 1 y Compuesto Intermedio 7,

20 RMN de 1H (DMSO-d6) 2,03 (s, 3H); 6,54 (s a, 4H); 7,14-7,19 (m, 3H); 7,23-7,34 (m, 2H); 7,39-7,44 (m, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,74 (s, 1H); 9,88 (s, 1H);

MS m/e MH+ 402.

Ejemplo 18

N-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

Materiales de Partida: Compuesto Intermedio 1 y Compuesto Intermedio 6,

30 RMN de 1H (DMSO-d6) 6,57 (s a, 4H); 7,28-7,41 (m, 3H); 7,47-7,52 (m, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 8,52-8,55 (d, 1H); 9,76 (s, 1H); 9,78 (s, 1H);

35 MS m/e MH+ 414.

35 Se prepararon los Ejemplos 19 y 20 por un método análogo al Ejemplo 16, salvo que se realizó la purificación por trituración con éter.

Ejemplo 19

N-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil-N'-(3-metilisoxazol-5-il)urea

Materiales de Partida: Compuesto Intermedio 1 y Compuesto Intermedio 4,

45 RMN de 1H (DMSO-d6) 2,16 (s, 3H); 5,95 (s, 1H); 6,56 (s a, 4H); 7,27-7,33 (m, 1H); 7,37 -7,45 (m, 2H); 7,71 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 10,11 (s a, 1H);

50 MS m/e MH+ 350.

Ejemplo 20

N-(5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N'-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil]urea

55 Materiales de Partida: Compuesto Intermedio 1 y Compuesto Intermedio 3,

60 RMN de 1H (DMSO-d6) 1,38 (s, 9H); 6,56 (s a, 4H); 7,27-7,33 (m, 1H); 7,36-7,41 (m, 1H); 7,43-7,49 (m, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 9,06 (s, 1H);

60 MS m/e MH+ 409.

ES 2 309 591 T3

Ejemplo 21

N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}urea

5 Se calentó para hacer hervir a reflujo 5-[(3-aminofenil)etinil]pirimidin-4,6-diamina (Compuesto Intermedio 1) (0,494 g), trietilamina (0,4 ml) y (5-terc-butilisoxazol-3-il)carbamato de fenilo (Compuesto Intermedio 5) (0,69 g) en THF (20 ml), durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, la purificación por cromatografía por desorción súbita sobre sílice usando MeOH al 1-10% en DCM como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido beige (558 mg, 65%);

10 RMN de 1H (DMSO-d6) 1,29 (s, 9H); 6,49 (s, 1H); 6,57 (s a, 4H); 7,25-7,32 (m, 1H); 7,34-7,39 (m, 1H); 7,40-7,45 (m, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 8,79 (s, 1H); 9,56 (s, 1H);

15 MS m/e MH+ 409.

15

Ejemplo 22

N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)urea

20 Se calentó 5-[(3-aminofenil)etinil]pirimidin-4,6-diamina (Compuesto Intermedio 1) (50 mg), carbonato de sodio (141 mg), N-(tricloroacetyl)-3,4 etilendioxianilina (Compuesto Intermedio 9) (79 mg) en DMF (2 ml), a 100°C, durante 5 días. La purificación por RP-HPLC (H₂O:MeCN al 0-70%) dio el compuesto del título como un sólido beige (8 mg, 9%);

25 RMN de 1H (DMSO-d6) 4,14 -4,24 (m, 4H); 6,75-6,79 (m, 2H); 7,07-7,10 (d, 1H); 7,26-7,39 (m, 3H); 7,82 (s, 1H); 7,86 (s a, 4H); 8,16 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,66 (s, 1H);

30 MS m/e MH+ 403.

30

Compuesto intermedio 9

2,2,2-Tricloro-N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)acetamida

35 Se añadió gota a gota cloruro de tricloroacetilo (12,3 ml) durante 10 min, a una disolución agitada, enfriada (baño de hielo), de 3,4 etilendioxianilina (15,12 g) en EtOAc (150 ml) en atmósfera inerte. Se observó un precipitado púrpura que se redissolvió con agitación adicional a temperatura normal. Después de 4 horas, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se recristalizó de etanol para dar el compuesto del título como un sólido (25,79 g, 87%);

40 RMN de 1H (DMSO-d6) 4,22 (s, 4H); 6,83-6,87 (m, 1H); 7,07-7,13 (m, 1H); 7,19 (s, 1H); 10,59 (s a, 1H);

MS m/e MH+ 296.

45

Compuesto intermedio 10

2,2,2-Tricloro-N-(2-morfolin-4-ilfenil)acetamida

50 Se preparó el Compuesto Intermedio 10 por un método análogo al Compuesto Intermedio 9 usando N-(2-amino-fenil)morfolina en vez de 3,4 etilendioxianilina:

55 RMN de 1H (DMSO-d6) 2,81 -2,89 (m, 4H); 3,70-3,78 (m, 4H); 7,18 -7,25 (m, 2H); 7,27-7,40 (m, 1H); 7,85 -7,92 (m, 1H); 10,21 (s a, 1H);

55 MS m/e MH+ 323.

60

Ejemplo 23

N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(2-morfolin-4-ilfenil)urea

65 Se preparó el Ejemplo 23 por un método análogo al Ejemplo 22 pero usando Compuesto Intermedio 10 en vez de Compuesto Intermedio 9.

65 RMN de 1H (DMSO-d6) 2,76-2,83 (m, 4H); 3,80-3,88 (m, 4H); 6,95-7,02 (m, 1H); 7,03-7,10 (m, 1H); 7,16-7,21 (m, 1H); 7,31-7,49 (m, 3H); 7,87-7,90 (s, 1H); 7,99-8,10 (m, 4H); 8,17 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 9,59 (s, 1H);

MS m/e MH+ 430.

5 Ejemplo 24

N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-*N'*-(1-metilpiperidin-4-il)urea

Se calentó para hacer hervir a reflujo {3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}carbamato de fenilo (Ejemplo 10) (50 mg), 1-metilpiperidin-4-amina (34 mg) y trietilamina (44 mg) en THF (2 ml), en una atmósfera inerte, durante 18 horas. Se evaporó el disolvente y se diluyó el residuo con dietil éter (10 ml). Se filtró el producto y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (41 mg, 77%);

10 RMN de 1H (DMSO-d6) 1,36-1,46 (m, 2H); 1,79-1,83 (m, 2H); 1,98-2,06 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,63-2,67 (m, 2H); 3,44-3,48 (m, 1H); 6,18 (m, 1H); 6,53 (s, 4H); 7,20-7,27 (m, 2H); 7,34-7,38 (m, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 15 8,32 (s, 1H);

MS m/e MH+ 366.

20 Ejemplo 25

N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-*N'*-(1-propilpiperidin-4-il)urea

Se preparó el Ejemplo 25 por un método análogo al Ejemplo 24 usando 1-propilpiperidin-4-amina en vez de 1-metilpiperidin-4-amina.

25 RMN de 1H (DMSO-d6) 0,87 (t, 3H); 1,37-1,48 (m, 4H); 1,76-1,83 (m, 2H); 1,99-2,06 (m, 2H); 2,23 (t, 2H); 2,71-2,75 (m, 2H); 3,41-3,52 (m, 1H); 6,17 (d, 1H); 6,52 (s, 4H); 7,19-7,26 (m, 2H); 7,34-7,38 (m, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,34 (s, 1H);

30 MS m/e MH+ 394.

35 Ejemplo 26

N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-2-fenilacetamida

Se añadió cloruro de fenilacetilo (55,7 mg) y piridina (47,5 mg) a una disolución agitada de 5-[(3-aminofenil)etinil]pirimidin-4,6-diamina (Compuesto intermedio 1) (67,6 mg) en THF. Después de 60 min, se concentró la mezcla de reacción para dar un sólido amarillo. La purificación por cromatografía por desorción súbita sobre sílice usando 1-5% (amoniaco 7 M en MeOH) en DCM como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (23 mg, 23%);

40 RMN de 1H (DMSO-d6) 3,66 (s, 2H); 6,55 (s a, 4H); 7,26-7,42 (m, 8H); 7,52-7,55 (m, 1H); 7,86 (s, 1H); 10,20 (s a, 1H);

45 MS m/e MH+ 344.

50 Ejemplo 27

N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-2-(2-metoxifenil)acetamida

55 Se añadió una disolución de ácido 2-metoxifenilacético (50 mg) en DMF (1 ml), a HATU (120 mg) y DIPEA soportado en polímero (Argonaut Technologies, 3,9 mmolesg-1, 300 mg). Se agitó la mezcla durante 5 min. Se añadió una disolución de 5-[(3-aminofenil)etinil]pirimidin-4,6-diamina (Compuesto Intermedio 1) (68 mg) en DMF (1 ml) y se continuó la agitación durante la noche. Se eliminó la resina por filtración y se lavó con DCM (15 ml). Se evaporó el líquido filtrado y se repartió el residuo entre EtOAc (15 ml) y agua (10 ml). Se lavaron los compuestos orgánicos con agua adicional (10 ml) y salmuera (4 x 10 ml), se secó sobre MgSO4 anhídrico y se evaporó a vacío. La trituración con DCM dio el compuesto del título como un sólido (63 mg, 56%);

60 RMN de 1H (DMSO-d6) 3,63 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 6,51 (s a, 4H); 6,89 (t, 1H); 6,97 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,28 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,81-7,86 (m, 2H); 10,04, s, 1H);

65 MS m/e MH+ 374.

Se prepararon los Ejemplos 28 a 30 por un método análogo al Ejemplo 27 usando el ácido apropiado en vez de ácido 2-metoxifenilacético.

ES 2 309 591 T3

Ejemplo 28

N-[3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida

5 Materiales de Partida: Compuesto Intermedio 1 y ácido 3-trifluorometilfenilacético.

RMN de 1H (DMSO-d6) 3,78 (s, 2H); 6,52 (s a, 4H); 7,29 (t, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,53-7,66 (m, 4H); 7,69 (s, 1H); 7,81-7,87 (m, 2H); 10,25 (s, 1H);

10 MS m/e MH+ 412.

Ejemplo 29

15 *N-[3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida*

Materiales de Partida: Compuesto Intermedio 1 y ácido 4-trifluorometilfenilacético.

20 RMN de 1H (DMSO-d6) 3,77 (s, 2H); 6,44 -6,63 (s a, 4H); 7,29 (t, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,55 (d, 2H); 7,70 (d, 2H); 7,83 (s, 2H); 10,25 (s, 1H);

MS m/e MH+ 412.

Ejemplo 30

N-[3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil]-2-(3-metoxifenil)acetamida

Materiales de Partida: Compuesto Intermedio 1 y ácido 3-metoxifenilacético.

30 RMN de 1H (DMSO-d6) 3,61 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 6,78 -6,95 (m, 6H); 7,19 -7,33 (m, 2H); 7,38 (d, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 10,30 (s, 1H);

MS m/e MH+ 374.

35

Ejemplo 31

N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-cloropirimidin-5-il)etinil]fenil}urea

40 Una disolución de N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-cloropirimidin-5-il)etinil]fenil}urea (Compuesto Intermedio 12) (195 mg), HCl en éter (1,0 M; 0,1 ml), amoniaco líquido (3 ml) y THF (10 ml) se irradió en un microondas (130°C, 600 W), durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, después se purificó por RPHPLC (H2O:MeCN, 10-90%) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (11 mg);

45 RMN de 1H (DMSO-d6) 9,61 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,26 -7,44 (m, 3H); 6,48 (s, 1H); 1,29 (s, 9H);

MS m/e MH+ 377,

50

Compuesto intermedio 11

N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-(3-etinilfenil)urea

55 Se calentó una disolución de 5-terc-butilisoxazol-3-amina (1,4 g) y carbonato de di-succinimidilo (2,56 g) en MeCN (30 ml), a 80°C, durante 4 horas. Se enfrió la disolución a temperatura normal, se añadió 3-etinilanilina (1,17 g) y se calentó la mezcla durante otras 16 horas, a 80°C. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre éter y agua, se lavó la fase orgánica con agua y se concentró después a vacío. La trituración de isohexano dio el compuesto del título como un sólido incoloro (1,57 g);

RMN de 1H (DMSO-d6) 9,53 (s, 1H); 8,87 (s, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,29 (t, 1H); 7,11 (d, 1H); 6,49 (s, 1H); 4,14 (s, 1H); 1,28 (s, 9H);

65 MS m/e MH+ 284.

ES 2 309 591 T3

Compuesto intermedio 12

N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-cloropirimidin-5-il)etinil]fenil}urea

5 Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (170 mg), yoduro de cobre(I) (12,5 mg) y trietilamina (10 ml) a una disolución desgaseada de 4-cloro-5-yodopirimidina (Chem. Pharm. Bull. 1.986, 34(7), 2.719-2.724) (2,40 g) y N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{(3-ethinylphenyl)urea} (Compuesto Intermedio 11) (3,1 g) en DMF (50 ml) y después se calentó a 50°C, durante 1,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción, se añadió agua y después se extrajo en DCM. Se lavó la capa orgánica con agua, después salmuera y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como una espuma parda (4,50 g) que se usó sin más purificación.

10 10 MS m/e MH+ 396 (35Cl), 398 (37Cl).

15 Ejemplo 32

N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil]fenil}urea

20 Se preparó el Ejemplo 32 usando un método análogo al Ejemplo 31 pero usando metilamina en vez de amoníaco. RMN de 1H (DMSO-d6) 9,61 (s, 1H); 8,97 (s, 1H); 8,66 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,25 (s, a, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,31-7,61 (m, 3H); 6,48 (s, 1H); 2,98 (d, 3H); 1,28 (s, 9H);

25 MS m/e MH+ 391.

25 Ejemplo 33

N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-(isopropilamino)propil)amino]pirimidin-5-il}etinil]fenil}urea

30 30 Se calentó una disolución de N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-cloropirimidin-5-il)etinil]fenil}urea (Compuesto Intermedio 12) (200 mg), HCl (1,0 M en éter) (0,1 ml) y N-isopropilpropan-1,3-diamina (0,14 ml), en MeCN (5,0 ml), a 50°C, durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se añadió NaHCO3 (ac.saturado al 50%) y se extrajo la mezcla en DCM, se lavó con agua y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía por desorción súbita sobre sílice ((NH3 7 N en MeOH) al 0-10% en DCM) dio el compuesto del título como un sólido amarillo (72 mg);

35 35 RMN de 1H (DMSO-d6) 9,41 (s, a, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,31 (t, 1H); 7,23 (d, 1H); 6,38 (t, 1H); 5,89 (s, 1H); 3,63 (c, 1H); 2,71-2,81 (m, 3H); 1,82 (p, 2H); 1,35 (s, 9H); 1,00 (d, 6H); MS m/e MH+ 476.

40 Se prepararon los Ejemplos 34 y 35 por un método análogo al Ejemplo 33 usando la amina apropiada en vez de N-isopropilpropan-1,3-diamina y con purificación adicional por RPHPLC.

45 Ejemplo 34

N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-(2-pirrolidin-1-iletil)amino)pirimidin-5-il]etinil]fenil}urea

50 50 Materiales de Partida: Compuesto Intermedio 12 y 1-(2-aminoethyl)pirrolidina.

55 55 RMN de 1H (DMSO-d6) 9,68 (s, 1H); 9,51 (s, a, 1H); 9,06 (s, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,71 (s, a, 1H); 7,28-7,40 (m, 3H); 6,47 (s, 1H); 3,80 (c, 1H); 3,60-3,70 (m, 2H); 3,39 (dd, 2H); 3,00-3,15 (m, 2H); 1,94-2,06 (m, 2H); 1,80-1,92 (m, 2H); 1,28 (s, 9H); MS m/e MH+ 474.

60 Ejemplo 35

N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-(5-terc-butilisoxazol-3-il)amino)pirimidin-5-il]etinil}fenil}urea

65 65 Materiales de Partida: Compuesto Intermedio 12 y 3-amino-5-terc-butilisoxazol.

70 70 RMN de 1H (DMSO-d6) 10,01 (s, 1H); 9,57 (s, 1H); 8,91 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,64 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,33-7,45 (m, 3H); 6,73 (s, 1H); 6,50 (s, 1H); 1,32 (s, 9H); 1,29 (s, 9H); MS m/e MH+ 500.

ES 2 309 591 T3

Los siguientes Ejemplos de hicieron de manera similar al Ejemplo 31 usando la amina apropiada en vez de amoníaco.

5 Ejemplo 36

N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[{4-[{3-(dimetilamino)propil]amino}pirimidin-5-il]etinil]fenil}urea

SM: N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[{4-cloropirimidin-5-il]etinil]fenil}urea (Compuesto Intermedio 12), N,N-dimetilpropilamina. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando (NH3 ac al 10% en MeOH) al 0-10% en DCM como eluyente, seguido por RPHPLC (H2O:MeCN al 0-70%).

10 RMN de 1H (DMSO-d6) 1,28 (s, 9H); 1,88-2,03 (m, 2H); 2,49 (s, 6H); 3,02-3,18 (m, 2H); 3,48-3,62 (m, 2H); 6,47 (s, 1H); 7,27-7,46 (m, 3H); 7,89 (s, 1H); 8,23 (t, 1H); 8,50 (s, 1H); 8,64 (s, 1H); 9,30 (s, 1H); 9,62 (a, 1H); 9,89 (s, 1H);

15 MS m/e MH+ 462.

20 Ejemplo 37

N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[{4-[{2-hidroxietil}amino}pirimidin-5-il]etinil]fenil}urea

SM: N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[{4-cloropirimidin-5-il]etinil}fenil}urea (Compuesto Intermedio 12), etanolamina. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando (NH3 ac al 10% en MeOH) al 0-10% en DCM como eluyente, seguido por RPHPLC (H2O:MeCN al 0-70%).

25 RMN de 1H (DMSO-d6) 1,29 (s, 9H); 3,55-3,61 (m, 4H); 6,48 (s, 1H); 7,29-7,48 (m, 3H); 7,85 (s, 1H); 8,19 (s a, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,64 (s, 1H); 8,98 (s, 1H); 9,61 (s, 1H);

30 MS m/e MH+ 421.

35 Ejemplo 38

N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[{4-[{2-morfolin-4-iletil}amino}pirimidin-5-il]etinil}fenil}urea

SM: N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[{4-cloropirimidin-5-il]etinil}fenil}urea (Compuesto Intermedio 12), 2-morfolin-4-iletanamina. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando (NH3 ac al 10% en MeOH) al 0-10% en DCM como eluyente.

40 RMN de 1H (DMSO-d6) 1,29 (s, 9H); 2,40-2,57 (m, 6H); 3,50-3,59 (m, 6H); 6,50 (s, 1H); 7,08 (t, 1H); 7,24-7,42 (m, 3H); 7,83 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,90 (s, 1H); 9,56 (s, 1H);

45 MS m/e MH+ 490.

Ejemplo 39

50 *N-[3-[{4-[(4-aminobutil)amino}pirimidin-5-il]etinil]fenil]-N'-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea*

SM: N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[{4-cloropirimidin-5-il]etinil}fenil}urea (Compuesto Intermedio 12), 1,4-butanodiamina. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando (NH3 ac al 10% en MeOH) al 0-10% en DCM como eluyente.

55 RMN de 1H (CDCl3) 1,29 (s, 9H); 1,33-1,45 (m, 2H); 1,53-1,66 (m, 2H); 2,57 (t, 2H); 3,37-3,49 (m, 2H); 6,49 (s, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,38-7,46 (m, 2H); 7,78 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 8,43 (s, 1H);

60 MS m/e MH+ 448.

Ejemplo 40

65 *N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[{4-[{3-pirrolidin-1-ilpropil}amino}pirimidin-5-il]etinil}fenil}urea*

SM: N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[{4-cloropirimidin-5-il]etinil}fenil}urea (Compuesto Intermedio 12), 3-pirrolidin-1-ilpropan-1-amina. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice dos veces usando (NH3 ac al 1%, MeOH al 10% en DCM) al 0-10% en DCM y después EtOH al 20% en EtOAc como eluyente.

ES 2 309 591 T3

RMN de 1H (DMSO-d6) 1,29 (s, 9H); 1,57-1,64 (m, 4H); 1,68-1,79 (m, 2H); 2,37-2,57 (m, 6H); 3,49 (c, 2H); 6,49 (s, 1H); 7,25-7,44 (m, 4H); 7,78 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 8,90 (s, 1H); 9,56 (s, 1H);

MS m/e MH+ 488.

5

Ejemplo 41

N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-(4-[(2,4-dimetoxibencil)amino]pirimidin-5-il)etinil]fenil]urea

10

SM: N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-cloropirimidin-5-il)etinil]fenil}urea (Compuesto Intermedio 12), 2,4-dimetoxibencilamina. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice dos veces usando (NH3 ac al 10% en MeOH) al 0-10% en DCM y después EtOAc al 20% en isohexano como eluyente.

15

RMN de 1H (DMSO-d6) 1,29 (s, 9H); 3,71 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,57 (d, 2H); 6,45 (d, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,57 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,36 (t, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,54 (t, 1H); 7,60 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,90 (s, 1H); 9,56 (s, 1H);

MS m/e MH+ 527.

20

Ejemplo 42

N-[3-(4-[(2-aminoetil)amino]pirimidin-5-il)etinil]fenil]-N'-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea

25

SM: N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-cloropirimidin-5-il)etinil]fenil}urea (Compuesto Intermedio 12), 1,2-diaminoetano. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando (NH3 ac al 10% en MeOH) al 0-10% en DCM como eluyente, seguido por trituración a partir de éter y DCM.

30

RMN de 1H (DMSO-d6) 1,29 (s, 9H); 2,75 (t, 2H); 3,36-3,49 (m, 2H); 6,49 (d, 1H); 6,49 (s, 1H); 7,21-7,46 (m, 3H); 7,77 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,43 (s, 1H); 8,94 (s, 1H); 9,56 (s, 1H);

MS m/e MH+ 420.

35

Ejemplo 43

N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-[(4-[(2-dimetilamino)etil]amino]pirimidin-5-il)etinil]fenil]urea

40

SM: N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-cloropirimidin-5-il)etinil]fenil}urea (Compuesto Intermedio 12), N,N-dimetil-1,2-diaminoetano. La purificación como para el Ejemplo 42.

RMN de 1H (DMSO-d6) 1,29 (s, 9H); 2,12-2,37 (m, 8H); 3,41-3,57 (m, 2H); 6,48 (s, 1H); 7,17 (t, 1H); 7,26-7,46 (m, 3H); 7,79 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,91 (s, 1H); 9,57 (s, 1H);

45

MS m/e MH+ 448.

50

Ejemplo 44
N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-[(4-[(4-dimetilamino)butil]amino]pirimidin-5-il)etinil]fenil]urea

SM: N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-cloropirimidin-5-il)etinil]fenil}urea (Compuesto Intermedio 12), N,N-dimetil-1,4-diaminobutano. La purificación como para el Ejemplo 42.

55

RMN de 1H (DMSO-d6) 1,29 (s, 9H); 1,44-1,64 (m, 4H); 2,38 (m, 6H); -2,50-2,61 (m, 2H); 3,36-3,54 (m, 2H); 6,48 (s, 1H); 7,24-7,42 (m, 4H); 7,80 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 8,92 (s, 1H); 9,58 (s, 1H);

MS m/e MW 476.

60

Ejemplo 45

N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-[(4-[N-(2-dimetilamino)etil]-N-metil-amino]pirimidin-5-il)etinil]fenil]urea;

65

SM: N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-cloropirimidin-5-il)etinil]fenil}urea (Compuesto Intermedio 12), 1,1,2-trimetil-1,2-diaminoetano. La purificación como para el Ejemplo 42.

ES 2 309 591 T3

50 RMN de 1H (DMSO-d6) 1,29 (s, 9H); 2,48 (s, 6H); 2,57-2,70 (m, 2H); 3,28 (s, 3H); 4,00 (t, 2H); 6,48 (s, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,33-7,42 (m, 2H); 7,73 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 9,04 (s, 1H); 9,59 (s, 1H);

5 MS m/e MH+ 462.

Ejemplo 46

55 *N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-({4-[(2-piperidin-1-iletil)amino]pirimidin-5-il}etinil)fenil]urea*

60 SM: N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-cloropirimidin-5-il)etinil]fenil}urea (Compuesto Intermedio 12), 2-piperidin-1-iletanamina. La purificación como para el Ejemplo 42.

65 RMN de 1H (DMSO-d6) 1,29 (s, 9H); 1,30-1,80 (m, 6H); 2,39-2,60 (m, 2H); 2,82-3,03 (m, 2H); 3,46-3,85 (m, 4H); 6,47 (s, 1H); 7,25-7,51 (m, 4H); 7,85 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,51 (s, 1H); 8,92 (s, 1H); 9,58 (s, 1H);

70 MS m/e MH+ 488.

Ejemplo 47

75 *N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]pirimidin-5-il}etinil)fenil]urea*

80 SM: N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-cloropirimidin-5-il)etinil]fenil} urea (Compuesto Intermedio 12), 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina. La purificación como para el Ejemplo 42.

85 RMN de 1H (DMSO-d6) 1,29 (s, 9H); 1,85-2,04 (m, 2H); 2,45-2,52 (m, 4H); 3,00-3,15 (m, 2H); 3,22-3,70 (m, 6H); 6,47 (s, 1H); 7,27-7,51 (m, 4H); 7,63 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,92 (s, 1H); 9,57 (s, 1H);

90 MS m/e MH+ 504.

Ejemplo 48

95 *N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-({4-[(3-piperidin-1-ilpropil)amino]pirimidin-5-il}etinil)fenil]urea*

100 SM: N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-cloropirimidin-5-il)etinil]fenil} urea (Compuesto Intermedio 12), 3-piperidin-1-ilpropan-1-amina. La purificación como para el Ejemplo 42.

105 RMN de 1H (DMSO-d6) 1,29 (s, 9H); 1,48-2,05 (m, 8H); 2,67-3,62 (m, 8H); 6,47 (s, 1H); 7,25-7,48 (m, 4H); 7,83 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,92 (s, 1H); 9,57 (s, 1H);

110 MS m/e MH+ 502.

Ejemplo 49

115 *N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-[(4-[(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino]pirimidin-5-il)etinil]fenil]urea*

120 SM: N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4-cloropirimidin-5-il)etinil]fenil} urea (Compuesto Intermedio 12), 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina. La purificación como para el Ejemplo 42.

125 RMN de 1H (DMSO-d6) 1,29 (s, 9H); 1,68-1,84 (m, 2H); 2,22-2,78 (m, 13H); 3,41-3,56 (m, 2H); 6,49 (s, 1H); 7,26-7,46 (m, 4H); 7,79 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 8,94 (s, 1H); 9,58 (s, 1H);

130 MS m/e MH+ 516

Ejemplo 50

135 *N-(3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N'-[3-({4-[(2-morfolin-4-iletil)amino]pirimidin-5-il}etinil)fenil]urea*.

140 Se calentó junto la disolución de N-(3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N'-[3-({4-[(2-morfolin-4-iletil)amino]pirimidin-5-il}etinil)fenil]urea (Compuesto Intermedio 15) en THF (6 ml), 2-morfolin-4-iletanamina (0,18 ml) y HCl 2,0 M en éter (1 gota), a 45°C, durante 16 horas. Despues de enfriar a temperatura normal se añadió gel de sílice y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando (NH3 ac al 10% en MeOH) al 0-10% en DCM como eluyente, seguido por RP-HPLC (H2O:MeCN al 0-70%), después tratamiento con Na2CO3 acuoso y la recogida por filtración dio el compuesto del título como un sólido incoloro (35 mg);

ES 2 309 591 T3

5 RMN de 1H (DMSO-d6) 1,20 (s, 9H); 2,42 (t, 4H); 2,53 (t, 2H); 3,50-3,58 (m, 6H); 3,59 (s, 3H); 6,05 (s, 1H); 7,08 (t, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,31 -7,40 (m, 2H); 7,84 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,98 (s, 1H);

MS m/e MH+ 503.

5

Compuesto intermedio 13

10 *3-etinilfenilcarbamato de fenilo*

15 Se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo a una disolución de 3-etinilanilina (20,0 ml) y piridina (24,1 ml) en THF (300 ml) a 0°C. Se agitó la disolución resultante a 0°C, durante 3,5 horas. Se añadió piridina (7,5 ml), seguido por cloroformiato de fenilo adicional (6 ml) gota a gota. Se añadió agua (50 ml) y se eliminó el THF a vacío. Se extrajo la suspensión acuosa resultante en éter, se lavó con HCl 1M, agua y salmuera y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido pardo claro (27,5 g, 78%).

20 RMN de 1H (CDCl3) 3,06 (s, 1H); 7,00 (s a, 1H); 7,14-7,31 (m, 5H); 7,35-7,51 (m, 3H); 7,56 (s, 1H);

MS m/e (M) 236.

20

Compuesto intermedio 14

25 *N-(3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N'-(3-etinilfenil)urea.*

30 Se calentó una disolución de 3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (792 mg), 3-etinilfenilcarbamato de fenilo (Compuesto Intermedio 13) (1,19 g) y trietilamina (1,4 ml) en THF (30 ml), a 60°C, durante 24 horas. Se añadió trietilamina adicional (0,5 ml) y 3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (200 mg) y se calentó la mezcla durante otras 4 horas y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y disolución acuosa saturada al 50% de Na2CO3.

35 Se extrajo la fase acuosa con DCM y se lavaron los extractos orgánicos combinados lavados con disolución acuosa saturada al 50% de Na2CO3, agua y salmuera y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía por desorción súbita sobre sílice usando MeOH al 0-5% en DCM como eluyente, seguido por EtOAc al 20-50% en DCM dio el compuesto del título como un sólido blanco (725 mg, 49%);

40 RMN de 1H (CDCl3) 1,30 (s, 9H); 3,08 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 6,11 (s, 1H); 6,63 (s, 1H); 6,84 (s, 1H); 7,19 -7,30 (m, 2H); 7,40 (dt, 1H); 7,46 (s, 1H);

MS m/e MH+ 297.

40

Compuesto intermedio 15

45 *N-(3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N'-(3-[(4-cloropirimidin-5-il)etinil]fenil)urea*

50 Se añadió trietilamina (5,0 ml) a una disolución desgaseada de 4-cloro-5-yodopirimidina (Chem. Pharm. Bull. 1.986, 34(7), 2.719-2.724) (590 mg), N-(3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N'-(3-prop-1-inilfenil)urea (Compuesto Intermedio 14) (725 mg) PdCl2(PPh3)2 (40 mg) y yoduro cuproso (3 mg) en DMF (12,5 ml). Se calentó la mezcla a 60°C, durante 6,5 horas y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en THF (18 ml) y se usó sin purificación adicional.

50

MS m/e MH+ 409, 411.

55 El siguiente Ejemplo se hizo de una manera similar al Ejemplo 21:

Ejemplo 51

N-[3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil]-N'-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

60 SM: {3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}carbamato de fenilo (Ejemplo 10), 1-Indanamina

65 RMN de 1H (DMSO-d6) 1,74 -1,86 (m, 1H); 2,43-2,53 (m, 1H); 2,75 - 3,01 (m, 2H); 5,19 (c, 1H); 6,54 (s, 4H); 6,59 (d, 1H); 7,22 - 7,32 (m, 6H); 7,40 - 7,44 (m, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 8,40 (s, 1H);

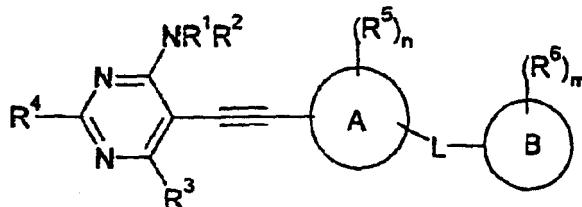
65 MS m/e MH+ 385.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:

5

10



15 en el que:

R1 y R2 se seleccionan independientemente de: hidrógeno, [alquil (C1-6)]sulfonilo, fenil(CH2)u- en el que u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, alcanoilo (C1-6), alquilo (C1-6), [alcoxi (C1-6)]carbonilo, [cicloalquilo (C3-6)](CH2)x- en el que x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros o R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de N u O;

en el que los grupos alquilo (C1-6), los alcanoilo (C1-6) y los cicloalquilo (C3-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, carbamoilo, [monoalquil (C1-6)]carbamooilo, di-[alquil (C1-6)]carbamooilo o -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6) en que Rd es hidrógeno o alquilo (C1-6) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros,

en el que los grupos alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y [alcoxi (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6) y los grupos alquilo (C1-6) de los grupos [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, [monoalquil (C1-6)]carbamooilo, di-[alquil (C1-6)]carbamooilo y/o -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos hidroxi;

en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de: halo, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino, en el que los grupos alquilo (C1-6) y alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino

y en el que cualquier anillo heterocíclico y heteroarílico en R1 y/o R2 están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o -C(O)(CH2)zY en el que z es 0, 1, 2 ó 3 e Y se selecciona de: hidrógeno, hidroxi, alcoxi (C1-4), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

y siempre que cuando R1 y/o R2 sea un grupo alcanoilo (C1), entonces el alcanoilo (C1) no esté sustituido por flúor o hidroxi;

R3 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), alcoxi (C1-6) en el que los grupos alquilo y los alcoxi están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), carbamoilo, [monoalquil (C1-6)]carbamooilo o di-[alquil (C1-6)]carbamooilo, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que dichos anillos, heterocíclico y heteroarílico, están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

o R3 representa un grupo -NR1R2 como se definió anteriormente;

R4 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6);

A representa un grupo arilo o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tiienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo;

R5 se selecciona de: ciclopropilo, ciano, halo, alcoxi (C1-6) o alquilo (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por ciano o por uno o más átomos de flúor;

n es 0, 1, 2 ó 3;

- 5 L está unido en meta o para en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo y representa: -C(RaRb)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)C(RaRb)-, -N(R8)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)O- u -OC(O)-N(R9)-, en los que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) y en los que Ra y Rb representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) o Ra y Rb junto con el átomo de carbono al que están unidos representan cicloalquilo (C3-6);

10 B representa un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, un grupo arilo, un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros, que contiene opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y que es saturado, parcialmente saturado o aromático;

15 15 R6 se selecciona de: halo, ciano, oxo, un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado -S(O)p-alquilo (C1-6) en el que p es 0, 1 ó 2, -N(Ra)C(O)alquilo (C1-6) en que Ra es hidrógeno o alquilo (C1-6) o

20 20 R6 se selecciona de alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6), -S(O)p-alquilo (C1-6) y los grupos alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado; en el que el anillo cicloalquílico (C3-7) y anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, están opcionalmente 25 independientemente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de alquilo (C1-6)

y

30 m es 0, 1, 2 ó 3

30 y cuando B es un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un grupo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros, saturado o parcialmente saturado, los anillos y el grupo bicíclico soportan opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo

35 y sales de los mismos.

2. Un compuesto de Fórmula I según la reivindicación 1, en el que:

40 R6 se selecciona de: halo, ciano, un anillo cicloalquílico (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un grupo alcanoilamino-N(Rc)C(O)alquilo (C1-6) en que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6) o R6 se selecciona de alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo (C1-6) y los alcoxi (C1-6) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, un anillo cicloalquílico (C3-7) o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

45 45 y sales de los mismos.

3. Un compuesto de la Fórmula I según la reivindicación 1, en el que:

50 50 R1 y R2 se seleccionan independientemente de: hidrógeno, [alquil (C1-6)]sulfonilo, fenil(CH2)u- en el que u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, alcanoílo (C1-6), alquilo (C1-6), [alcoxi (C1-6)]carbonilo o [cicloalquil (C3-6)](CH2)x- en que x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de N u O;

55 55 en el que los grupos alquilo y los cicloalquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que dichos anillos, heterocíclico y heteroarílico, están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

60 60 y en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de: halo, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino, en los que el alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6) está opcionalmente sustituido por: hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino;

65 R3 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo y los alcoxi están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de: flúor, hidroxi, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), amino,

ES 2 309 591 T3

[monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, en el que dichos anillos, heterocíclico y heteroarílico, están opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más de lo siguiente: alquilo (C1-4), hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado

5 o R3 representa un grupo -NR1R2 como se definió anteriormente;

10 R4 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6);

A representa un grupo arilo o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo;

15 R5 se selecciona de: ciano, halo, alcoxi (C1-6) o alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido por ciano o por uno o más átomos de flúor;

n es 0, 1, 2 ó 3;

20 L está unido en meta o para en el anillo A con respecto al punto de unión del grupo etinilo y representa: -C(RaRb)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)C(RaRb)-, -N(R8)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)O- u -OC(O) N(R9)-, en los que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) y en los que Ra y Rb representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6) o Ra y Rb junto con el átomo de carbono al que están unidos representan cicloalquilo (C3-6);

25 B representa un anillo cicloalquílico (C3-7), un grupo arilo o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros seleccionado de: furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo;

30 R6 se selecciona de: halo, ciano, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un grupo alcanoilamino -N(Ra)C(O)alquilo (C1-6) en que Ra es hidrógeno o alquilo (C1-6) o R6 se selecciona de alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6), en el que los grupos alquilo y los alcoxi están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de: ciano, flúor, hidroxi, alcoxi (C1-6), amino, [monoalquil (C1-6)]amino, di-[alquil (C1-6)]amino o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado y

35 m es 0, 1, 2 ó 3

y cuando m es al menos 2 entonces dos sustituyentes en átomos de carbono adyacentes en el anillo B pueden representar juntos un grupo metilendioxo

40 y sales de los mismos.

45 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, en el que A se selecciona de: fenilo, piridilo, tiazolilo, tiadiazolilo o pirimidinilo.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que B se selecciona de: fenilo, 2,3-di-hidro-indenilo, piperidinilo, piridilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo o tetrahidropiranilo.

50 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que L se selecciona de: -N(R8)C(O)N(R9)-, -N(R8)C(O)O- o -N(R8)C(O)CH2- en los que R8 y R9 representan independientemente hidrógeno o alquilo (C1-6).

55 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R1 y R2 son ambos hidrógeno o R1 es hidrógeno o alquilo (C1-6) y R2 es alquilo (C1-6)

60 en el que alquilo (C1-6) está opcionalmente sustituido por: hidroxi, amino, [monoalquil (C1-6)]amino o di[alquil (C1-6)]amino, carbamoilo, alcoxi (C1-6), [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6), -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6) en que Rd es hidrógeno o alquilo (C1-6), arilo (en particular fenilo), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros;

65 en el que los grupos alcoxi (C1-6), [monoalquil (C1-6)]amino y -N(Rd)C(O)alquilo (C1-6) están opcionalmente sustituidos por hidroxi y en el que un anillo arílico, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado o un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido por: alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4) o -C(O)CH2Y en el que Y se selecciona de hidroxi o di[alquil (C1-6)]amino.

70 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R3 y R4 son ambos hidrógeno.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R6 se selecciona independientemente de: halo, ciano, oxo, cicloalquilo (C3-7), un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado (opcionalmente sustituido por alquilo (C1-4)), -N(RC)C(O)alquilo (C1-6) en el que Rc es hidrógeno o alquilo (C1-6) (en particular alquilo (C1-4)), alquilo (C1-6) (opcionalmente sustituido por halo) o alcoxi (C1-6) y m se selecciona de 5 1 ó 2.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

10 N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N-fenilurea

15 N-3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil-2-fenilacetamida

20 N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(3,4-diclorofenil)urea

25 N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-[2-(trifluorometil)fenil]urea;

30 N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

35 N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)fenil]urea

40 N-{4-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

45 N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(3-metoxifenil)urea

50 {4-[(4,6-Diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}carbamato de fenilo

55 {3-[(4,6-Diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}carbamato de fenilo;

60 N-(5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N'-{4-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}urea;

65 N-{4-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(3-metilisotiazol-5-il)urea;

70 N-{4-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(3-metilisoxazol-5-il)urea;

75 N-{4-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea;

80 N-(3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil)amino]carbonil]amino}fenil)acetamida;

85 N-{ 3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(3-metilisotiazol-5-il)urea;

90 N-(3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil)amino]carbonil]amino}fenil)acetamida;

95 N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea;

100 N-{ 3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(3-metilisoxazol-5-il)urea;

105 N-(5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N'-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}urea;

110 N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}urea;

115 N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)urea;

120 N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(2-morfolin-4-ilfenil)urea;

125 N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(1-metilpiperidin-4-il)urea;

130 N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-N'-(1-propilpiperidin-4-il)urea;

135 N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-2-fenilacetamida;

140 N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-2-(2-metoxifenil)acetamida;

145 N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida;

150 N-{3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida

155 N-(3-[(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]fenil)-2-(3-metoxifenil)acetamida;

ES 2 309 591 T3

N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N-{3-[(4-cloropirimidin-5-il)etinil]fenil}urea;
N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-[(4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil]fenil]urea;
5 N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-[(4-{[3-(isopropilamino)propil]amino}pirimidin-5-il)etinil]fenil]urea;
N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-[(4-{[2-pirrolidin-1-iletil]amino}pirimidin-5-il)etinil]fenil]urea;
10 N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-[(4-{[5-terc-butilisoxazol-3-il]amino}pirimidin-5-il)etinil]fenil]urea;
N-(S-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-[(4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}pirimidin-5-il)etinil]fenil]urea;
15 N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-[(4-{[2-hidroxietil]amino}pirimidin-5-il)etinil]fenil]urea;
N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-[(4-{[2-morfolin-4-iletil]amino}pirimidin-5-il)etinil]fenil]urea;
20 N-[3-[(4-{[4-aminobutil]amino}pirimidin-5-il)etinil]fenil]-N'-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea;
N-(S-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-[(4-{[3-pirrolidin-1-ilpropil]amino}pirimidin-5-il)etinil]fenil]urea;
25 N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-[(4-{[2,4-dimetoxibencil]amino}pirimidin-5-il)etinil]fenil]urea;
N-[3-[(4-{[2-aminoetil]amino}pirimidin-5-il)etinil]fenil]-N'-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea;
30 N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-[(4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}pirimidin-5-il)etinil]fenil]urea;
N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-[(4-{[4-(dimetilamino)butil]amino}pirimidin-5-il)etinil]fenilurea;
N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-[(4-{[N-{2-(dimetilamino)etil}-N-metil-amino}pirimidin-5-il)etinil]fenil]urea;
35 N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-[(4-{[2-piperidin-1-iletil]amino}pirimidin-5-il)etinil]fenil]urea;
N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-[(4-{[3-morfolin-4-ilpropil]amino}pirimidin-5-il)etinil]fenil]urea;
40 N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-[(4-{[3-piperidin-1-ilpropil]amino}pirimidin-5-il)etinil]fenil]urea;
N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-N'-[3-[(4-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}pirimidin-5-il)etinil]fenil]urea;
N-(3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N'-[3-[(4-{[2-morfolin-4-iletil]amino}pirimidin-5-il)etinil]fenil]urea o
45 o una sal de los mismos.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de la Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso como medicamento.

13. Uso de un compuesto de la Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad donde se requiere la inhibición del receptor de tirosina cinasa Tie2, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

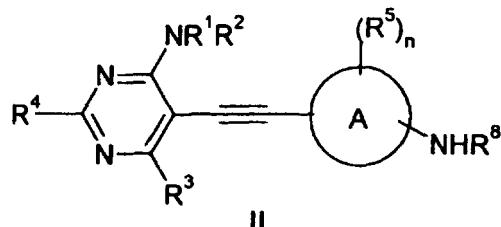
14. Uso de un compuesto de la Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad asociada a angiogénesis indeseable o patológica en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

15. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I, como se define en la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (en el que R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11 L, el anillo A y el anillo B, n y m son, a menos que se especifique lo contrario, como se definió en la reivindicación 1) que comprende:

ES 2 309 591 T3

- (a) Compuestos de la fórmula I en los que L es $-N(R_8)C(O)N(H)-$, la reacción de un compuesto de la fórmula II:

5

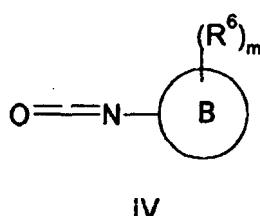


10

15

en los que R1, R2, R3, R4, R5, R8, n y A tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un isocianato de la fórmula IV:

20



25

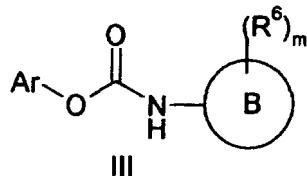
30

en los que R6, m y B tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

35

- (b) Compuestos de la fórmula I en los que L es $-N(R_8)C(O)N(H)-$, la reacción de un compuesto de la fórmula II como se definió anteriormente con un carbamato de arilo de la fórmula III:

40



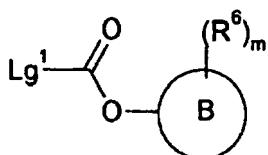
45

en los que Ar es un grupo arilo adecuado, por ejemplo fenilo y R6, m y B tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

50

- (c) Compuestos de la fórmula I en los que L es $N(R_8)C(O)-O-$, la reacción de un compuesto de la fórmula II como se definió anteriormente con un compuesto de la fórmula XI:

55



60

XI

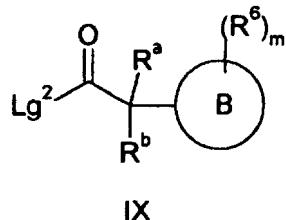
65

en los que Lg1 es un grupo desplazable, adecuado, por ejemplo, halógeno (tal como flúor, cloro o bromo) y R6, m y B tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

ES 2 309 591 T3

- (d) Compuestos de la fórmula I en los que L es $N(R_8)C(O)C(R_aR_b)$, la reacción de un compuesto de la fórmula II como se definió anteriormente con un compuesto de la fórmula IX:

5



10

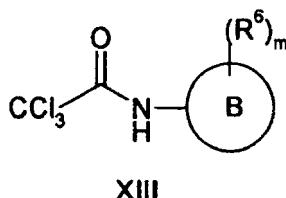
15

en los que Lg_2 es un grupo desplazable, adecuado, por ejemplo, hidroxi, halógeno (tal como flúor, cloro o bromo), $Rx-C(O)-O-$ o $Rx-O-$ (en los que Rx es un grupo alquilo o arilo, adecuado) y R_6 , R_a , R_b , m y B tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

20

- (e) Compuestos de la fórmula I en los que L es $-N(R_8)C(O)N(H)-$, la reacción de un compuesto de la fórmula II como se definió anteriormente con una tricloroacetylamina de la fórmula XIII:

25



30

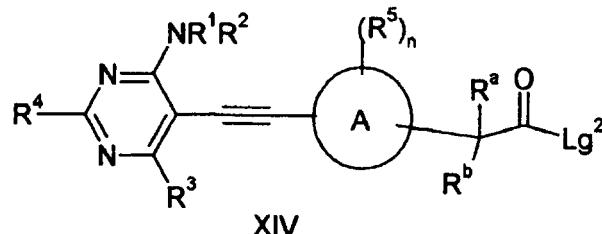
35

en los que R_6 , m y B tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

- (f) Compuestos de la fórmula I en los que L es $-C(R_aR_b)C(O)N(R_9)-$, la reacción de un compuesto de la fórmula XIV:

40

45

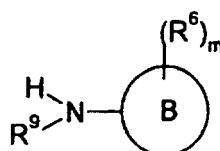


50

en los que Lg_2 es un grupo desplazable, adecuado, como se describió anteriormente y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_a , R_b , n y A tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con una amina de la fórmula XV:

55

60

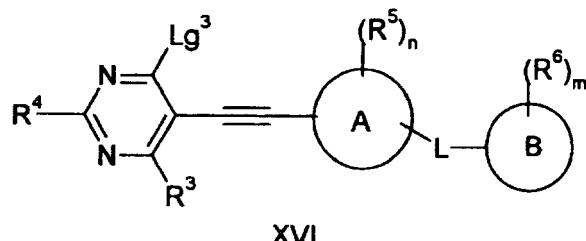


65

en los que R_6 , R_9 , m y B tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

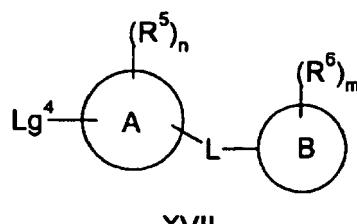
ES 2 309 591 T3

- (g) La reacción de un compuesto de la fórmula XVI:

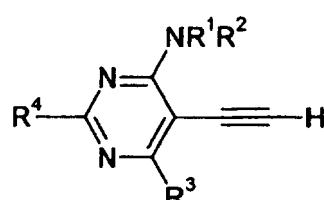


en el que Lg^3 es un grupo desplazable, adecuado, por ejemplo, halógeno (tal como flúor, cloro, bromo o yodo), metilsulfonilo, metiltio o ariloxi (tal como fenoxi) y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , n , m , A , B y L tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con una amina de la fórmula HNR^1R^2 , en la que R^1 y R^2 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

- (h) La reacción de un compuesto de la fórmula XVII:

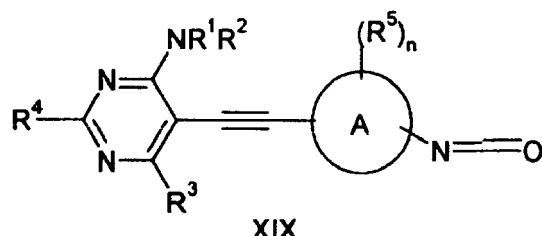


en el que Lg^4 es un grupo desplazable, adecuado, por ejemplo, halógeno (tal como cloro, bromo o yodo) o un grupo sulfoniloxi (tal como trifluorometilsulfoniloxi) y R^5 , R^6 , n , m , A , B y L tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un alquino de la fórmula XVIII:



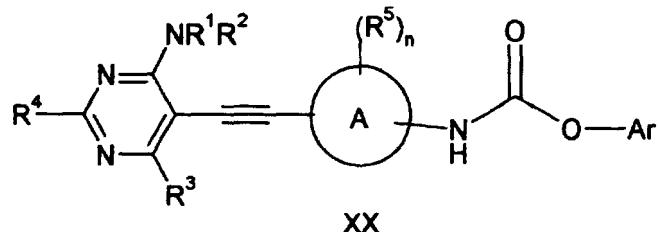
en el que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

- (i) Compuestos de la fórmula I en los que L es $-N(H)C(O)N(R^9)-$, la reacción de un isocianato de la fórmula XIX:



en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n y A tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con una amina de la fórmula XV como se definió anteriormente o

- 5 (j) Compuestos de la fórmula I en los que L es $-N(H)C(O)N(R9)-$, la reacción de un compuesto de la fórmula
 10 XX:

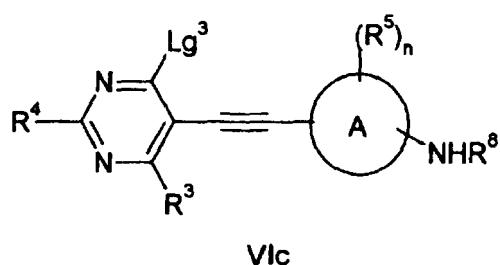


20 en el que Ar es un grupo arilo adecuado, por ejemplo fenilo y R1, R2, R3, R4, R5, n y A tienen cualquiera
 25 de los significados definidos anteriormente salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario,
 30 con una amina de la fórmula XV como se definió anteriormente.

35 y posteriormente, si es necesario:

- 40 i) conversión de un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I);
 45 ii) eliminación de cualquier grupo protector;
 50 iii) formación de una sal.

55 16. Un compuesto seleccionado de las Fórmulas II, XIV, XVI, XIX y XX, como se definió en la reivindicación 15
 o un compuesto de Fórmula VIc:



65 o sus sales, en el que el anillo A, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, L, m, el anillo B y n son como se define en la
 70 reivindicación 1, Ar es un grupo arilo, Lg2 es: hidroxilo, halógeno, Rx-C(O)-O- o Rx-O- (en los que Rx es un grupo
 75 alquilo o arilo, adecuado) y Lg3 es: halógeno, metilsulfonilo, metiltio o ariloxi.

80

85

90

95