

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 961 673**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 31/5025** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2020** **PCT/AU2020/050235**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2020** **WO20186291**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2020** **E 20774412 (9)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2023** **EP 3938364**

54 Título: **Compuestos para y métodos para tratar enfermedades**

30 Prioridad:

**15.03.2019 AU 2019900867**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.03.2024**

73 Titular/es:

**ALTERITY THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)**  
**Suite 4, Level 14 350 Collins Street**  
**Melbourne, VIC 3000, AU**

72 Inventor/es:

**BOND, SILAS;**  
**HUGGINS, PENELOPE JANE y**  
**PARSONS, JACK GORDON**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

ES 2 961 673 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

Compuestos para y métodos para tratar enfermedades

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona compuestos que modulan metales biológicos y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. La invención se refiere particularmente a compuestos que modulan el hierro y a compuestos para el tratamiento de enfermedades, particularmente enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Parkinson (PD), la enfermedad de Alzheimer (AD), la demencia de tipo Alzheimer, la enfermedad de Huntington (HD), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la demencia frontotemporal (FTD) y la atrofia multisistémica (MSA).

**Antecedentes de la invención**

15 Los metales biológicos, incluido el hierro, son esenciales para el metabolismo de las células vivas, pero deben mantenerse bajo un control extremadamente estricto en todas las condiciones fisiológicas. En determinados estado patológicos, la gestión de iones metálicos se puede alterar, lo que da como resultado niveles elevados de metal que se acumulan en tejidos u órganos. El hierro excesivo, por ejemplo, muestra una amplia gama de efectos tóxicos sobre los tejidos, dependiendo de la actividad redox del metal.

20 El estrés oxidativo se ha descrito como muy relevante para el daño físico observado en muchos trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Parkinson (PD) y la enfermedad de Alzheimer (AD). En presencia de oxígeno molecular, el hierro puede redox entre los dos estados de oxidación más estables de hierro (II) y hierro (III), generando radicales libres derivados de oxígeno, tales como radicales hidroxilo ( $\cdot\text{OH}$ ). Estos radicales son especies altamente reactivas que pueden interactuar con múltiples moléculas biológicas, lo que conduce a daño tisular.

25 Las células adoptan una serie de estrategias protectoras para evitar la formación o producción de dicha especie altamente reactiva, sin embargo, un estado patológico puede sobrepasar estos procesos. El cerebro, como todos los demás tejidos, protege contra los efectos perjudiciales de los radicales libres de oxígeno por enzimas protectoras tales como glutatión peroxidasa (GP), catalasa y superóxido dismutasa (SD). La protección también se proporciona por cantidades relativamente altas de glutatión y ascorbato.

30 La enfermedad de Parkinson es una neurodegeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (SN) de los cerebros de los pacientes. Se identifica que los pacientes con PD tienen niveles más altos de hierro en el SN de su cerebro, donde el importante neurotransmisor dopamina (DA) tiene una función fisiológica crítica. Los estudios posmortem sobre cerebros de pacientes parkinsonianos sugieren la participación del estrés oxidativo inducido por radicales libres de oxígeno que da como resultado la peroxidación lipídica de las membranas celulares, seguido de un aumento de la fluidez de la membrana y finalmente la muerte celular. Normalmente, DA se metaboliza de maneras que conducen a un exceso de especies tóxicas de oxígeno, tales como  $\cdot\text{OH}$ , que en presencia de un metal transitorio, tal como hierro, producirá radicales citotóxicos libres de oxígeno, por ejemplo, radicales libres de peróxido e hidroxilo ( $\cdot\text{OH}$ ). En PD, los mecanismos de defensa del cerebro descritos anteriormente contra la formación de radicales citotóxicos libres de oxígeno son defectuosos. En el SN de los cerebros parkinsonianos hay reducciones en las actividades de SD y GP y reducen los contenidos tisulares de glutatión y ascorbato. Además, las concentraciones de hierro son significativamente elevadas en SN parkinsoniano dentro de las neuronas de dopamina. Se ha demostrado que el tratamiento de ratones con el modulador metálico clioquinol protege a los ratones de los efectos de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) que causa los síntomas de Parkinson. En experimentos adicionales, se ha demostrado que los ratones que se modifican genéticamente para expresar la ferritina de proteína de unión al hierro natural en el SN de ratón tienen menos hierro disponible en sus cerebros y también están protegidos de los efectos de la MPTP. Significativamente, los ratones toleraron la reducción resultante de hierro disponible en sus cerebros sin efectos secundarios graves sin importar cómo se redujeron los niveles de hierro.

35 La evidencia sugiere que, si bien el propio hierro puede inducir procesos oxidativos, también pueden proteínas con sitios de unión al hierro. En la AD, el péptido A $\beta$  formador de placas será hierro del ciclo redox(III) y produce peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) por transferencia de electrones doble a  $\text{O}_2$ .  $\text{H}_2\text{O}_2$  es una molécula de prooxidante que reacciona con iones metálicos reducidos, tal como hierro (II) para generar el radical hidroxilo altamente reactivo ( $\cdot\text{OH}$ ) a través de la reacción de Fenton. Este proceso a su vez induce numerosos aductos y modificaciones de proteínas.

40 Crítico para la enfermedad de Alzheimer son grandes cambios en todas las clases de macromoléculas, junto con los mecanismos apoptóticos del daño celular/muerte, que está mediado parcialmente por  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Principalmente, la actividad redox del péptido A $\beta$  depende del sitio de unión al metal de hierro del péptido A $\beta$ . La existencia de este sitio sugiere que los compuestos con la capacidad de modular metales, incluida la concentración de metales intracelulares o sitios de unión a metales en bloque serán un tratamiento directo para la AD.

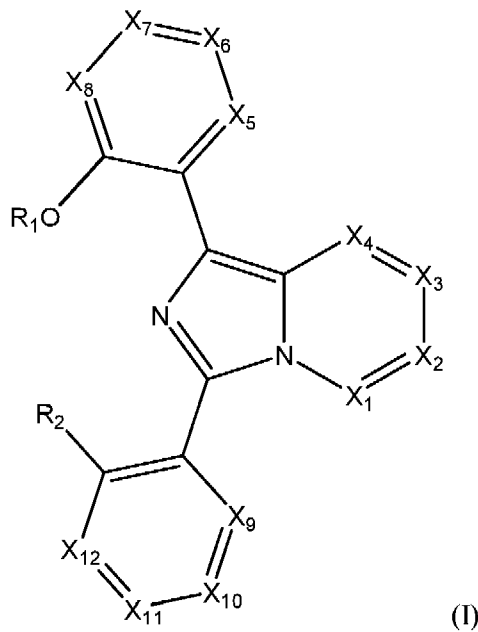
45 A su vez, estas condiciones causan la liberación de radicales libres citotóxicos, lo que da como resultado la muerte neuronal. Se han informado de imidazo[1,5-a] piridinas sustituidas en el documento WO 2005/080390 para ser útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos.

Sería muy deseable encontrar moduladores de hierro que presenten las cualidades restantes necesarias para el tratamiento de trastornos asociados a metales.

5 **Resumen de la invención**

La presente invención se basa al menos en parte en el descubrimiento de que determinados compuestos son capaces de modular el hierro, haciéndolos adecuados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y otros trastornos asociados a metales.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en donde el número mínimo y máximo de átomos de carbono en álcalis, etc., se define más adelante en la descripción.



en donde

40 cada uno de X<sub>1</sub> a X<sub>12</sub> son independientemente N y CR<sub>3</sub>, en donde 0, 1, 2 o 3 de X<sub>1</sub> a X<sub>12</sub> son N;

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, C(O)R<sub>4</sub> y C(S)R<sub>4</sub>;

45 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, OR<sub>5</sub>, SR<sub>5</sub>, C(O)R<sub>4</sub>, C(S)R<sub>4</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>;

50 cada R<sub>3</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquenilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterociclilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NO<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(S)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>;

55 R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, OR<sub>5</sub>, SR<sub>5</sub> y N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo C(O)alquilo, C(O)alquenilo, C(O)alquinilo, S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub> y S(O)<sub>n</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>;

60 R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo;

65 cada R<sub>7</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo y haloalquilo;

m es 0 o un número entero desde 1 hasta 6;

n es 1 o 2;

en donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterocicilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que cuando  $R_1$  es metilo,  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}$  y  $X_{12}$  son cada uno  $CR_3$  donde  $R_3$  es hidrógeno y  $X_7$  es  $CR_3$  donde  $R_3$  es  $OCH_2R_2$  no es hidrógeno.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se describe, pero no se reivindica, un método para tratar o prevenir un trastorno asociado a iones metálicos que comprende administrar a un sujeto un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el trastorno asociado a iones metálicos es un trastorno asociado a iones de hierro.

Se describe, pero no se reivindica, un método para tratar o prevenir un trastorno neurológico asociado a iones metálicos que comprende administrar a un sujeto un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado a iones metálicos. En algunas realizaciones, el trastorno asociado a iones metálicos es un trastorno asociado a iones de hierro. En una realización adicional, el trastorno asociado a iones metálicos es un trastorno neurológico.

En aún un aspecto adicional de la invención, se proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el trastorno asociado a iones metálicos. En algunas realizaciones, el trastorno asociado a iones metálicos es un trastorno asociado a iones de hierro. En una realización adicional, el trastorno asociado a iones metálicos es un trastorno neurológico.

### Descripción detallada de la invención

#### Definiciones

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen los mismos significados que entiende habitualmente un experto en la técnica a la que pertenece la invención. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en la presente memoria puede usarse en la práctica o el ensayo de la presente invención, se describen métodos y materiales preferidos. Para los fines de la presente invención, los siguientes términos se definen a continuación.

Los artículos “un” y “una” se usan en la presente memoria para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos a uno) del objeto gramatical del artículo. A manera de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento.

Tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” se refiere a una cantidad, nivel, valor, dimensión, tamaño o cantidad que varía tanto como el 15 % o 10 % con respecto a una cantidad, nivel, valor, dimensión, tamaño o cantidad de referencia.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, a menos que el contexto requiera cualquier otra cosa, se entiende que las expresiones “comprenden”, “comprende” o “que comprende/n”, implican la inclusión de una etapa o elemento o grupo de etapas o elementos declarados, pero no la exclusión de ninguna otra etapa o elemento o grupo de etapas o elementos.

Como se usa en el presente documento, el término “alquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Cuando corresponda, el grupo alquilo puede tener un número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, -alquilo  $C_{1-6}$  que incluye grupos alquilo que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en disposiciones lineales o ramificadas. Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 4-metilbutilo, *n*-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 5-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

El término “haloalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente donde uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado con un átomo de halógeno e incluye grupos alquilo perhalogenados. Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, clorofluorometilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo,

bromometilo, yodometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 1-bromoetilo, 2-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-yodoetilo, 1-fluoropropilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 1-cloropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término “alqueniilo” se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces entre átomos de carbono y que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Cuando sea apropiado, el grupo alqueniilo puede tener un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> como en “alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” incluye grupos que tienen 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alqueniilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, butadienilo, pentenilo, pentadienilo, hexenilo, hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo y decenilo.

Como se usa en el presente documento, el término “alquinilo” se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más triples enlaces y que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Cuando sea apropiado, el grupo alquinilo puede tener un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> como en “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” incluye grupos que tienen 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado. El anillo cicloalquilo puede incluir un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo de 3 a 10 miembros incluye 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo.

Como se usa en el presente documento, el término “cicloalqueniilo” se refiere a un hidrocarburo cíclico insaturado. El anillo cicloalqueniilo puede incluir un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalqueniilo de 5 a 10 miembros incluye 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. El grupo cicloalqueniilo tiene uno o más dobles enlaces y cuando está presente más de un doble enlace, los dobles enlaces pueden no estar conjugados o conjugados, sin embargo, el grupo cicloalqueniilo no es aromático. Los ejemplos de grupos cicloalqueniilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, ciclooctinenilo, cicloclononenilo, ciclononadienilo, ciclonontrienilo, ciclodecenilo, ciclodecadienilo y ciclodecaurenilo.

Como se usa en el presente documento, el término “arilo” pretende significar cualquier sistema de anillo de carbono estable, monocíclico, bicíclico o tricíclico de hasta 7 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de tales grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, fluorenilo, fenantrenilo, bifenilo y binaftilo.

Como se usa en el presente documento, el término “halógeno” o “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “heterocíclico” o “heterociclilo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo cíclico, como un cicloalquilo o cicloalqueniilo definido anteriormente, en el que de uno a cuatro átomos de carbono han sido sustituidos por heteroátomos seleccionados independientemente del grupo formado por N, N(R), S, S(O), S(O)<sub>2</sub> y O. Un anillo heterocíclico puede ser saturado o insaturado, pero no aromático. Los ejemplos de grupos heterociclilo adecuados incluyen acetidina, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, pirrolinilo, piranilo, dioxolanilo, piperidinilo, 2-oxopiperidinilo, pirazolinilo, imidazolinilo, tiazolinilo, ditiolilo, oxatolilo, dioxanilo, dioxinilo, dioxazolilo, oxtiozollo, oxazoloniilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolinilo, 3-oxomorfolinilo, ditianilo, tritianilo y oxazinilo.

El término “heteroarilo” como se usa en el presente documento, representa un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático y al menos un anillo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los grupos heteroarilo dentro del alcance de esta definición incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, 1H, 3H-1-oxoisoindolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, tiofenilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzodioxano, benzodioxina, benzotienilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzodioxano, benzodioxina, cianoilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,4-tiadiazinilo y tetrazolilo.

Cada alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, ya sea como entidad individual o como parte de una entidad mayor, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes opcionales seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueniilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, oxo (=O), -OH, -SH, alquilo C<sub>1-6</sub>-O-, alqueniilo C<sub>2-6</sub>-O-, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>-O-, alquilo C<sub>1-6</sub>-S-, alqueniilo C<sub>2-6</sub>-S-, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>-S-, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-alquilo<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -NH(fenilo), -N(fenilo)<sub>2</sub>, oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -halógeno, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -SCHF<sub>2</sub>, -fenilo, -heterociclilo, -heteroarilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclilo, -O-fenilo, -C(=O)fenilo, -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>. Los ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, vinilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometiltio, difluorometilo, difluorometoxi, difluorometiltio, morfolino, amino, metilamino, dimetilamino, fenilo, fenoxi, fenilcarbonilo, bencilo y acetilo.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, se apreciará que las sales no farmacéuticamente aceptables también caen dentro del alcance de la invención puesto que pueden ser útiles como intermedios en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables o pueden ser útiles durante el almacenamiento o el transporte. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, entre otras, sales de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, carbónico, bórico, sulfámico e bromhídrico, o sales de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables como el acético, propiónico, butírico, tartárico, maleico, hidroximaleico, fumárico, cítrico, láctico, mucico, malónico, málico (L), láctico (DL), mandélico (DL), glucónico, carbónico, benzoico, succínico, oxálico, fenilacético, metanosulfónico, toluenosulfónico, canforesulfónico, benzenesulfónico, salicílico, cinámico, ciclámico, sulfanílico, aspártico, glutámico, glutárico, galactárico, gentísico, edético, esteárico, palmítico, oleico, láurico, pantoténico, tánico, ascórbico y valérico.

Las sales de base incluyen, entre otras, las formadas con cationes farmacéuticamente aceptables, como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio, zinc, lisina, histidina, meglumina, amonio y alquilamónio.

Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo y dietilo; y otros.

Los compuestos de la invención también pueden estar en forma de solvatos, incluidos los hidratos. El término "solvato" se utiliza en el presente documento para referirse a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (un compuesto de fórmula (I)) y un disolvente. Dichos disolventes no deben interferir con la actividad biológica del soluto. Los disolventes que pueden incluirse en un solvato incluyen, pero no se limitan a, agua, etanol, propanol y ácido acético. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica.

El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten en *in vivo* en los compuestos de fórmula (I). Tales derivados se les ocurrirían fácilmente a los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, compuestos donde un grupo hidroxilo libre se convierte en un derivado de éster o un nitrógeno del anillo se convierte en un N-óxido. Los ejemplos de derivados de éster incluyen ésteres de alquilo, ésteres de fosfato y los formados a partir de aminoácidos. Los procedimientos convencionales para la preparación de profármacos adecuados se describen en libros de texto tales como "Design of Prodrugs" Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

También se reconocerá que los compuestos de la invención pueden poseer centros asimétricos y, por lo tanto, son capaces de existir en más de una forma estereoisomérica. Por lo tanto, la invención también se refiere a compuestos en forma isomérica sustancialmente pura en uno o más centros asimétricos, p. ej., más de aproximadamente el 90 % de ee, tal como aproximadamente el 95 % o el 97 % de ee o más del 99 % de ee, así como mezclas, incluyendo mezclas racémicas, de los mismos. Dichos isómeros pueden prepararse por síntesis asimétrica, por ejemplo, usando intermediarios quirales, o por resolución quiral. Los compuestos de la invención pueden existir como isómeros geométricos. La invención también se refiere a compuestos en formas *cis* (Z) o *trans* (E) sustancialmente puras o mezclas de las mismas.

Los compuestos de la invención también pueden existir en forma de isómeros de rotación o confórmers donde hay una rotación restringida o impedida alrededor de un enlace sencillo.

Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluyendo los compuestos de Fórmula I también se pretende que represente formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos para su uso como medicamentos o como herramienta de estudio. Pueden incluir estudios metabólicos, estudios de cinética de reacciones, técnicas de detección o imagen, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT), incluidos ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos o en el tratamiento radiactivo de pacientes. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionados. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación, 2H (deuterio, D), 3H (tritio), 10B, 11C, 13C, 14C, 15N, 18F, 31P, 32P, 35S, 36C1 y 125I. Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente descripción, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como 3H, 13C y 14C. Además de usar como tratamientos farmacéuticos, tales compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles.

### Compuestos de la invención

La presente invención proporciona compuestos de modulación de iones metálicos, particularmente compuestos moduladores de iones selectivos de hierro. Dichos moduladores pueden tener una o más de las propiedades deseables de: suministrables oralmente; baja extracción de hígado, no toxicidad y la capacidad de modular metales, particularmente hierro en el sistema nervioso central (SNC). También se proporcionan selectividad metálica ventajosa, afinidad y estabilidad cinética de los complejos formados por compuestos preferidos.

Para que un compuesto modulador ejerza su efecto farmacológico, debe alcanzar los sitios diana a una concentración suficiente. Por lo tanto, una propiedad clave preferida de un modulador de hierro oralmente activo es su capacidad de ser absorbida eficientemente del tracto gastrointestinal (GI).

5 Las propiedades metabólicas de los agentes moduladores desempeñan un papel fundamental en la determinación de su eficacia y toxicidad. La toxicidad asociada con el hierro se origina a partir de varios factores, pero críticamente sobre su capacidad de inhibir muchas enzimas que contienen hierro como la tirosina hidroxilasa (la enzima cerebral involucrada en la biosíntesis de L-DOPA) y ribonucleótido reductasa. Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):

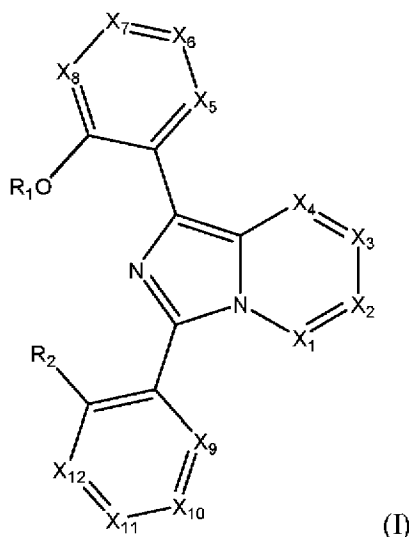
10

15

20

25

30



(I)

en donde

35

cada uno de X<sub>1</sub> a X<sub>12</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y CR<sub>3</sub>, en donde 0, 1, 2 o 3 de X<sub>1</sub> a X<sub>12</sub> son N;

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, C(O)R<sub>4</sub> y C(S)R<sub>4</sub>;

40

R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, OR<sub>5</sub>, SR<sub>5</sub>, C(O)R<sub>4</sub>, C(S)R<sub>4</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, OS(O)<sub>n</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y OS(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>;

45

cada R<sub>3</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquenilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterociclilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NO<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(S)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>;

50

R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, OR<sub>5</sub>, SR<sub>5</sub> y N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo C(O)alquilo, C(O)alquenilo, C(O)alquinilo, S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub> y S(O)<sub>n</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>;

55

R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo;

cada R<sub>7</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo y haloalquilo;

60

m es 0 o un número entero desde 1 hasta 6;

n es 1 o 2;

65

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que cuando R<sub>1</sub> es metilo, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>8</sub>, X<sub>9</sub>, X<sub>10</sub>, X<sub>11</sub> y X<sub>12</sub> son cada uno CR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> es hidrógeno y X<sub>7</sub> es CR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> es OCH<sub>3</sub>R<sub>2</sub> no es hidrógeno.

5 En algunas realizaciones, X<sub>1</sub> a X<sub>12</sub> son cada uno independientemente CR<sub>3</sub>. En otras realizaciones, uno de X<sub>1</sub> a X<sub>12</sub> es N y el resto son CR<sub>3</sub>. En aún otras realizaciones, dos de X<sub>1</sub> a X<sub>12</sub> son N y el resto son CR<sub>3</sub>. En aún otras realizaciones, tres de X<sub>1</sub> a X<sub>12</sub> son N y el resto son CR<sub>3</sub>.

10 En algunas realizaciones, uno de X<sub>1</sub> a X<sub>4</sub> es N. En otras realizaciones, uno de X<sub>5</sub> a X<sub>8</sub> es N. En aún otras realizaciones más, uno de X<sub>9</sub> a X<sub>12</sub> es N. En realizaciones particulares, uno de X<sub>1</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub>, X<sub>8</sub>, X<sub>9</sub> y X<sub>11</sub> es N.

15 En aún otras realizaciones, uno de X<sub>1</sub> a X<sub>4</sub> y uno de X<sub>5</sub> a X<sub>8</sub> son N o uno de X<sub>5</sub> a X<sub>8</sub> y uno de X<sub>9</sub> a X<sub>12</sub> son N o uno de X<sub>1</sub> a X<sub>4</sub> y uno de X<sub>9</sub> a X<sub>12</sub> son N. En algunas realizaciones, dos de X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub> y X<sub>10</sub> son N. En realizaciones particulares, X<sub>1</sub> y X<sub>5</sub>, X<sub>1</sub> y X<sub>7</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>7</sub>, X<sub>4</sub> y X<sub>7</sub> o X<sub>5</sub> y X<sub>10</sub> son N. En algunas realizaciones, uno de X<sub>1</sub> a X<sub>4</sub>, uno de X<sub>5</sub> a X<sub>8</sub> y uno de X<sub>9</sub> a X<sub>12</sub> son N. En otras realizaciones, uno de X<sub>1</sub> a X<sub>4</sub> y dos de X<sub>5</sub> a X<sub>8</sub> son N. En otras realizaciones, dos de X<sub>5</sub> a X<sub>8</sub> son N y uno de X<sub>9</sub> a X<sub>12</sub> es N. En algunas realizaciones, tres de X<sub>1</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>7</sub> y X<sub>9</sub> son N.

20 En algunas realizaciones, donde 2 o 3 de X<sub>1</sub> a X<sub>12</sub> son N, no más de dos átomos de nitrógeno están ubicados adyacentes entre sí en un anillo. Por ejemplo, si X<sub>5</sub> y X<sub>7</sub> son N, X<sub>6</sub> no pudo ser N o si X<sub>1</sub>, situado adyacente a la unión de anillo N, es N, X<sub>2</sub> no pudo ser N.

En algunas realizaciones, cuando X<sub>3</sub> es N, X<sub>4</sub> no es CR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> es NH<sub>2</sub>.

25 En algunas realizaciones, cuando X<sub>1</sub> a X<sub>12</sub> son cada uno CR<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> no es H.

En realizaciones particulares, se aplica uno o más de los siguientes:

30 R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> y C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>; especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, más especialmente hidrógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno y CH<sub>3</sub>;

35 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OH, SH, fluoro, cloro, bromo, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, S-alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OS(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), OS(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub> y OS(O)<sub>n</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; especialmente hidrógeno, OH, halo, CN, NO<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; más especialmente hidrógeno, OH, halo, CN, NO<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; incluso más especialmente hidrógeno, OH, halo, CN, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; más especialmente, OH;

40 Cada R<sub>3</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclo, heteroarilo, OH, CH<sub>2</sub>OH, SH, CH<sub>2</sub>SH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, S-alquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>S-alquilo C<sub>1-6</sub>, OC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>OC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CN, CH<sub>2</sub>CN, NO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), CH<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H, SO<sub>3</sub>H, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, S(O)<sub>2</sub>O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>O-alquilo C<sub>1-6</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), NHC(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHC(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>HC(O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y CH<sub>2</sub>NHC(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>; especialmente hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OH, CH<sub>2</sub>OH, alquilo OC<sub>1-6</sub>, S-alquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>S-alquilo C<sub>1-6</sub>, OC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>OC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, CH<sub>2</sub>CN, NO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y CH<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>; más especialmente hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, OH, alquilo OC<sub>1-3</sub>, S-alquilo C<sub>1-3</sub>, CH<sub>2</sub>O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CH<sub>2</sub>S-alquilo C<sub>1-3</sub>, C(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, CH<sub>2</sub>C(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, C(O)O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CH<sub>2</sub>C(O)O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, CH<sub>2</sub>CN, NO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y CH<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>.

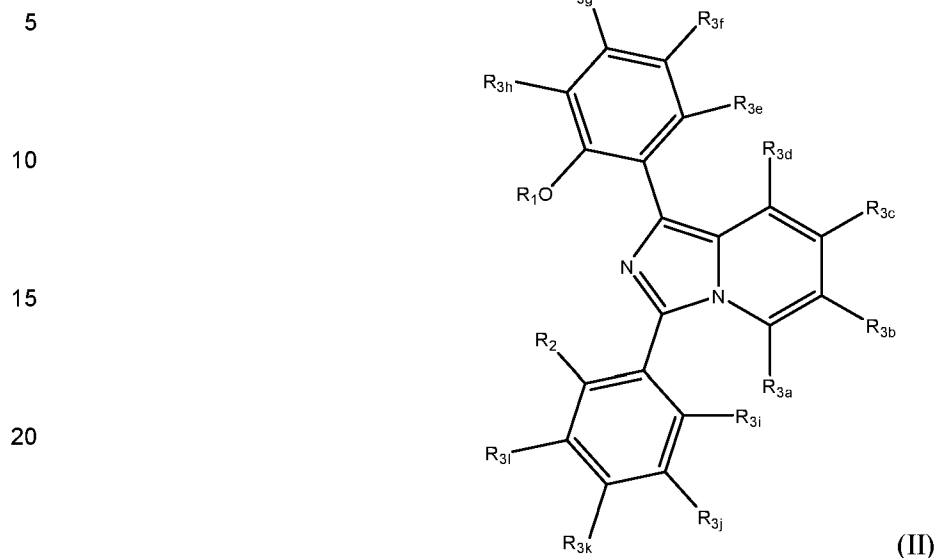
55 R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub> y O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub> y O-haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente CH<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>;

60 R<sub>5</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, S(O)<sub>2</sub>O-alquilo C<sub>1-6</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, especialmente alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y C(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>; y

R<sub>6</sub> se selecciona de hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>; especialmente hidrógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>; y

65 cada R<sub>7</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y haloalquilo, especialmente hidrógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II):



en donde cada  $R_1$  y  $R_2$  son como se definen para la fórmula (I) y  $R_{3a}$  a  $R_{3i}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo,  $(C(R_7)_2)_m$ -cicloalquilo,  $(C(R_7)_2)_m$ -cicloalqueno,  $(C(R_7)_2)_m$ -arilo,  $(C(R_7)_2)_m$ -heterociclilo,  $(C(R_7)_2)_m$ -heteroarilo,  $(C(R_7)_2)_mOR_5$ ,  $(C(R_7)_2)_mSR_5$ ,  $(C(R_7)_2)_mC(O)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mC(S)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mOC(O)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mSC(S)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mOC(S)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mSC(O)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mCN$ ,  $(C(R_7)_2)_mNO_2$ ,  $(C(R_7)_2)_mN(R_6)_2$ ,  $(C(R_7)_2)_mS(O)_nR_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mN(R_6)C(O)N(R_6)_2$  y  $(C(R_7)_2)_mN(R_6)C(S)N(R_6)_2$ ; en donde  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $m$  son como se definen para la fórmula (I);

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; con la condición de que cuando  $R_1$  es metilo,  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_{3c}$ ,  $R_{3d}$ ,  $R_{3e}$ ,  $R_{3f}$ ,  $R_{3h}$ ,  $R_{3i}$ ,  $R_{3j}$ ,  $R_{3k}$  y  $R_{3l}$  son cada uno hidrógeno y  $R_{3g}$  es  $OCH_3$ ,  $R_2$  no es hidrógeno. En algunas realizaciones, cuando  $R_2$  es hidrógeno, entonces uno o más de  $R_{3i}$ ,  $R_{3j}$ ,  $R_{3k}$  y  $R_{3l}$  no son hidrógeno.

En algunas realizaciones,  $R_z$  no es hidrógeno.

En realizaciones particulares de fórmula (II), se aplica uno o más de los siguientes:

$R_1$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ ,  $C(O)$ -alquilo  $C_{1-6}$  y  $C(O)O$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; especialmente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y  $C(O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ , más especialmente hidrógeno y alquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno y  $CH_3$ ;

$R_z$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OH, fluoro, cloro, bromo,  $O$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $S$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $C(O)O$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $NO_z$ ,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $OS(O)_2NH_2$ ,  $OS(O)_2NH$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $OS(O)_2N$ (alquilo  $C_{1-6}$ ) $_2$  y  $OS(O)_n$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; especialmente hidrógeno, OH, halo,  $CN$ ,  $NO_z$ ,  $O$ -alquilo  $C_{1-6}$  y  $CO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; más especialmente hidrógeno, OH, halo,  $CN$ ,  $NO_z$ ,  $O$ -alquilo  $C_{1-6}$  y  $CO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; incluso más especialmente hidrógeno, OH, halo,  $CN$ ,  $NO_z$ ,  $OCH_3$  y  $CO_2CH_3$ ; más especialmente, OH;

$R_{3a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno;

$R_{3a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno  $CF_3$  y  $CH_3$ ;

$R_{3c}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno y  $CH_3$ ;

$R_{3a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno;

$R_{3e}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno y fluoro;

R<sub>3f</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, bromo y CH<sub>3</sub>;

5 R<sub>3g</sub> selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y CF<sub>3</sub>;

R<sub>3h</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y bromo;

10 R<sub>3i</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y cloro;

15 R<sub>3j</sub> se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, CH<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

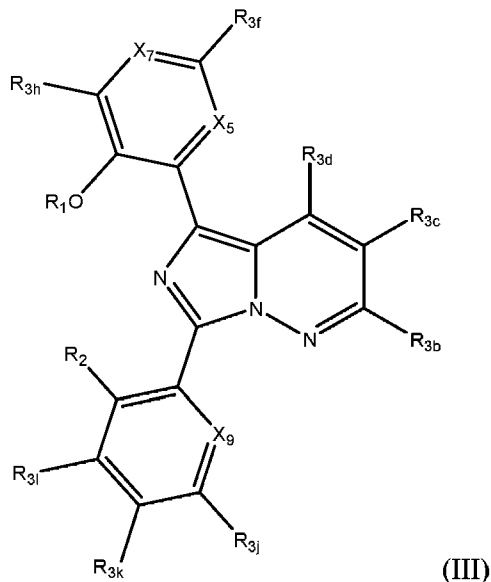
20 R<sub>3k</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH (alquilo C<sub>1-6</sub>) y N (alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH (alquilo C<sub>1-3</sub>) y N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, más especialmente hidrógeno, cloro, CH<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

25 R<sub>3l</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y CH<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y CH<sub>2</sub>N (alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, CN, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos particulares de fórmula (II) son compuestos 1, 2, 5 a 51, 62 a 78, 86 a 91, 96 a 101, 109, 124 y 131 como se muestra en la Tabla 2.

30 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (III):



55 en donde X<sub>5</sub> es N o CR<sub>3e</sub>; X<sub>7</sub> es N o CR<sub>3g</sub>; X<sub>9</sub> es N o CR<sub>3i</sub>; en donde ninguno, uno o dos de X<sub>5</sub>, X<sub>7</sub> y X<sub>9</sub> es N;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen para la fórmula (I) y R<sub>3b</sub> a R<sub>3k</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalqueno, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterociclilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NO<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(S)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>; en donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y m son como se definen para la fórmula (I);

65 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En realizaciones particulares de fórmula (III), se aplica uno o más de los siguientes:

X<sub>5</sub> es N o X<sub>7</sub> es N;

5 X<sub>5</sub> y X<sub>7</sub> son tanto N como X<sub>9</sub> es CR<sub>3i</sub>;

X<sub>5</sub> y X<sub>9</sub> son tanto N como X<sub>7</sub> es CR<sub>3g</sub>;

X<sub>7</sub> y X<sub>9</sub> son tanto N como X<sub>5</sub> es CR<sub>3e</sub>;

10

X<sub>5</sub> es CR<sub>3e</sub>;

X<sub>7</sub> es CR<sub>3g</sub>;

15 X<sub>9</sub> es CR<sub>3i</sub>;

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> y C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>; especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, más especialmente hidrógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno y CH<sub>3</sub>;

20

R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OH, fluoro, cloro, bromo, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, S-alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OS(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), OS(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub> y OS(O)<sub>n</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; especialmente hidrógeno, OH, halo, CN, NO<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; más especialmente hidrógeno, OH, halo, CN, NO<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; incluso más especialmente hidrógeno, OH, halo, CN, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; más especialmente, OH;

25

R<sub>3b</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno CF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>;

30 R<sub>3c</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno y CH<sub>3</sub>;

R<sub>3d</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno;

35

R<sub>3e</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno y fluoro;

40 R<sub>3f</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, bromo y CH<sub>3</sub>;

R<sub>3g</sub> selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y CF<sub>3</sub>;

45 R<sub>3h</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y bromo;

R<sub>3i</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y cloro;

50

R<sub>3j</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, CH<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

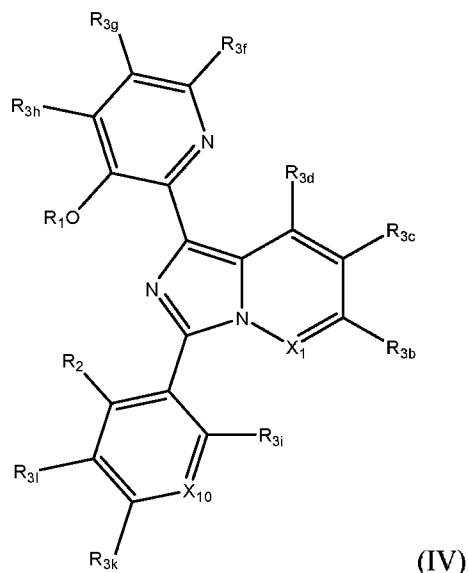
55 R<sub>3k</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, más especialmente hidrógeno, cloro, CH<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

60 R<sub>3l</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y CH<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y CH<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, CN, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

65 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos particulares de fórmula (III) son compuestos 102 a 106, 115 a 123 y 181 a 184 como se muestra en la Tabla 2.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en donde  $X_1$  es N o  $CR_{3a}$ ;  $X_{10}$  es N o  $CR_{3j}$ ;

$R_1$  y  $R_2$  son como se definen para la fórmula (I) y  $R_{3a}$  a  $R_{3d}$  y  $R_{3f}$  a  $R_{3i}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo,  $(C(R_7)_2)_m$ -cicloalquilo C3-10,  $(C(R_7)_2)_m$ -cicloalquenilo C5-10,  $(C(R_7)_2)_m$ -arilo,  $(C(R_7)_2)_m$ -heterocicilo,  $(C(R_7)_2)_m$ -heteroarilo,  $(C(R_7)_2)_mOR_5$ ,  $(C(R_7)_2)_mSR_5$ ,  $(C(R_7)_2)_mC(O)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mC(S)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mOC(O)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mSC(S)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mOC(S)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mSC(O)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mCN$ ,  $(C(R_7)_2)_mNO_2$ ,  $(C(R_7)_2)_mN(R_6)_2$ ,  $(C(R_7)_2)_mS(O)_nR_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mN(R_6)C(O)N(R_6)_2$  y  $(C(R_7)_2)_mN(R_6)C(S)N(R_6)_2$ , en donde  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $m$  son como se definen para la fórmula (I);

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En realizaciones particulares de fórmula (IV), se aplica uno o más de los siguientes:

$X_1$  es N o  $X_{10}$  es N;

$X_1$  es  $CR_{3a}$ ;

$X_{10}$  es  $CR_{3j}$ ;

$R_1$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6, alquenilo C2-6, C(O)-alquilo C1-6 y C(O)O-alquilo C1-6; especialmente hidrógeno, alquilo C1-6 y C(O)-alquilo C1-6, más especialmente hidrógeno y alquilo C1-3, más especialmente hidrógeno y  $CH_3$ ;

$R_2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OH, fluoro, cloro, bromo, O-alquilo C1-6, S-alquilo C1-6, C(O)O-alquilo C1-6,  $NO_2$ , CN,  $NH_2$ ,  $OS(O)_2NH_2$ ,  $OS(O)_2NH$ (alquilo C1-6),  $OS(O)_2N$ (alquilo C1-6) $_2$  y  $OS(O)_n$ -alquilo C1-6; especialmente hidrógeno, OH, halo, CN,  $NO_2$ , O-alquilo C1-6 y  $CO_2$ -alquilo C1-6; más especialmente hidrógeno, OH, halo, CN,  $NO_2$ , O-alquilo C1-6 y  $CO_2$ -alquilo C1-6; incluso más especialmente hidrógeno, OH, halo, CN,  $NO_2$ ,  $OCH_3$  y  $CO_2CH_3$ ; más especialmente, OH;

$R_{3a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6 y haloalquilo C1-6, especialmente hidrógeno, alquilo C1-3 y haloalquilo C1-3, más especialmente hidrógeno;

$R_{3a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6 y haloalquilo C1-6, especialmente hidrógeno, alquilo C1-3 y haloalquilo C1-3, más especialmente hidrógeno  $CF_3$  y  $CH_3$ ;

$R_{3c}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6 y haloalquilo C1-6, especialmente hidrógeno, alquilo C1-3 y haloalquilo C1-3, más especialmente hidrógeno y  $CH_3$ ;

R<sub>3d</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno;

5 R<sub>3f</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, bromo y CH<sub>3</sub>;

R<sub>3g</sub> selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y CF<sub>3</sub>;

10 R<sub>3h</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y bromo;

R<sub>3i</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y cloro;

15 R<sub>3j</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, CH<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

20 R<sub>3k</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH (alquilo C<sub>1-6</sub>) y N (alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH (alquilo C<sub>1-3</sub>) y N (alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, más especialmente hidrógeno, cloro, CH<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

25 R<sub>3l</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y CH<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y CH<sub>2</sub>N (alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, CN, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

30 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos particulares de fórmula (IV) son los compuestos 3, 4, 52 a 61, 79 a 85, 92 a 94, 115 a 123 y 126 a 130 como se muestra en la Tabla 2.

35 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (V):

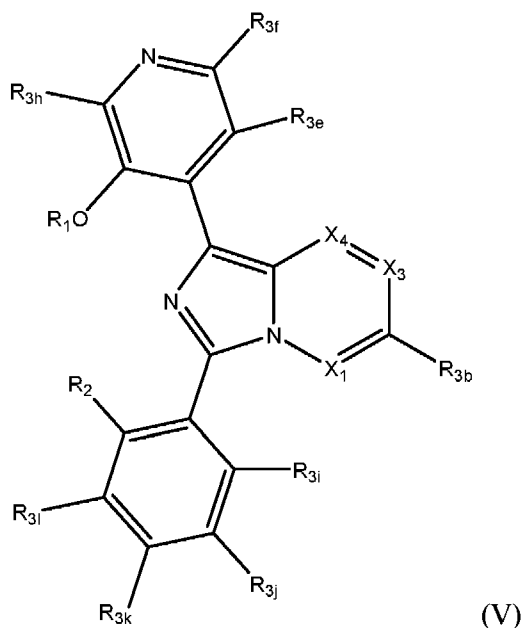
40

45

50

55

60



en donde X<sub>1</sub> es N o CR<sub>3a</sub>; X<sub>3</sub> es N o CR<sub>3c</sub>; X<sub>4</sub> es N o CR<sub>3d</sub>; en donde ninguno, uno o dos de X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> es N;

65 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen para la fórmula (I) y R<sub>3a</sub> a R<sub>3f</sub> y R<sub>3h</sub> a R<sub>3l</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalqueno C<sub>5-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterociclilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(O)R<sub>4</sub>,

$(C(R_7)_2)_mCN$ ,  $(C(R_7)_2)_mNO_2$ ,  $(C(R_7)_2)_mN(R_6)_2$ ,  $(C(R_7)_2)_mS(O)_nR_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mN(R_6)C(O)N(R_6)_2$  y  $(C(R_7)_2)_mN(R_6)C(S)N(R_6)_2$ , en donde  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $m$  son como se definen para la fórmula (I);

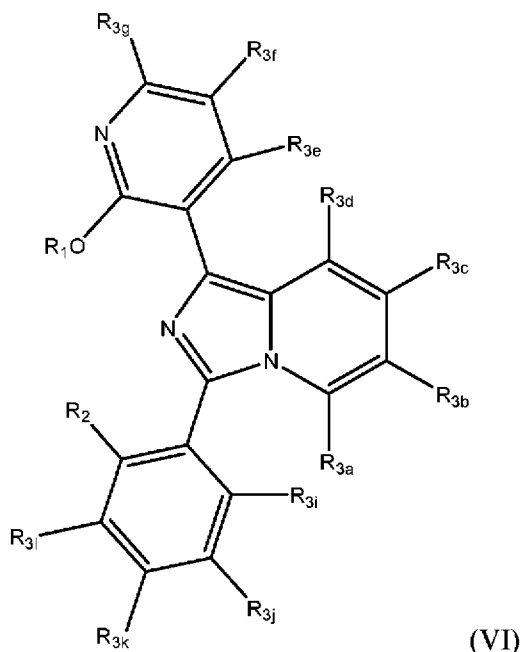
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En realizaciones particulares de fórmula (V), se aplica uno o más de los siguientes:
- $X_1$  es N o  $X_3$  es N o  $X_4$  es N;
- 10  $X_1$  es  $CR_{3a}$ ;
- $X_3$  es  $CR_{3c}$ ;
- 15  $X_4$  es  $CR_{3d}$ ;
- $X_1$  y  $X_4$  son N y  $X_3$  es  $CR_{3c}$ ;
- cuando  $X_1$  es  $CR_{3a}$  donde  $R_{3a}$  es hidrógeno y  $X_3$  es N,  $X_4$  no es  $CR_{3d}$  donde  $R_{3d}$  es  $NH_2$ ;
- 20  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ ,  $C(O)$ -alquilo  $C_{1-6}$  y  $C(O)O$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; especialmente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y  $C(O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ , más especialmente hidrógeno y alquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno y  $CH_3$ ;
- 25  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OH, fluoro, cloro, bromo, O-alquilo  $C_{1-6}$ , S-alquilo  $C_{1-6}$ ,  $C(O)O$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $NO_2$ , CN,  $NH_2$ ,  $OS(O)_2NH_2$ ,  $OS(O)_2N$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $OS(O)_2N$ (alquilo  $C_{1-6}$ ) $_2$  y  $OS(O)_n$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; especialmente hidrógeno, OH, halo, CN,  $NO_2$ , O-alquilo  $C_{1-6}$  y  $CO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; más especialmente hidrógeno, OH, halo, CN,  $NO_2$ , O-alquilo  $C_{1-6}$  y  $CO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; incluso más especialmente hidrógeno, OH, halo, CN,  $NO_2$ ,  $OCH_3$  y  $CO_2CH_3$ ; más especialmente, OH;
- 30  $R_{3a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno;
- $R_{3b}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno  $CF_3$  y  $CH_3$ ;
- 35  $R_{3c}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno y  $CH_3$ ;
- $R_{3d}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno;
- 40  $R_{3e}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno y fluoro;
- 45  $R_{3f}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno, fluoro, bromo y  $CH_3$ ;
- $R_{3h}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno, fluoro y bromo;
- 50  $R_{3i}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno, fluoro y cloro;
- $R_{3j}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  y  $CO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$  y  $CO_2$ -alquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno, fluoro, cloro,  $CH_3$  y  $CO_2CH_3$ ;
- 55  $R_{3k}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $CO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , CN,  $NH_2NH$ (alquilo  $C_{1-6}$ ) y N(alquilo  $C_{1-6}$ ) $_2$ , especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ ,  $CO_2$ -alquilo  $C_{1-3}$ , CN,  $NH_2NH$ (alquilo  $C_{1-3}$ ) y N(alquilo  $C_{1-3}$ ) $_2$ , más especialmente hidrógeno, cloro,  $CH_3$ , CN,  $CO_2CH_3$ ,  $N(CH_3)_2$  y  $N(CH_2CH_3)_2$ ;
- 60  $R_{3l}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , O-alquilo  $C_{1-6}$ , CN,  $NH_2NH$ (alquilo  $C_{1-6}$ ), N(alquilo  $C_{1-6}$ ) $_2$ ,  $CH_2NH_2CH_2NH$ (alquilo  $C_{1-6}$ ) y  $CH_2N$ (alquilo  $C_{1-6}$ ) $_2$ , especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , O-alquilo  $C_{1-3}$ , CN,  $NH_2NH$ (alquilo  $C_{1-3}$ ) y N(alquilo  $C_{1-3}$ ) $_2$ ,  $CH_2NH_2$ ,
- 65

CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y CH<sub>2</sub>N (alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, CN, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos particulares de fórmula (V) son los compuestos 110 a 114 y 174 a 186 como se muestra en la Tabla 2. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (VI):



en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen para la fórmula (I) y R<sub>3a</sub> a R<sub>3g</sub> y R<sub>3i</sub> a R<sub>3k</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, haloalquilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquenoilo C<sub>5-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterociclilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NO<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(S)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, en donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y m son como se definen para la fórmula (I);

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En realizaciones particulares de fórmula (VI), se aplica uno o más de los siguientes:

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenoilo C<sub>2-6</sub>, C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> y C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>; especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, más especialmente hidrógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno y CH<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OH, fluoro, cloro, bromo, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, S-alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OS(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), OS(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub> y OS(O)<sub>n</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; especialmente hidrógeno, OH, halo, CN, NO<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; más especialmente hidrógeno, OH, halo, CN, NO<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; incluso más especialmente hidrógeno, OH, halo, CN, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; más especialmente, OH;

R<sub>3a</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno;

R<sub>3b</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno CF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>;

R<sub>3c</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno y CH<sub>3</sub>;

R<sub>3d</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno;

R<sub>3e</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno y fluoro;

5 R<sub>3f</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, bromo y CH<sub>3</sub>;

R<sub>3g</sub> selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y CF<sub>3</sub>;

10 R<sub>3i</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y cloro;

15 R<sub>3j</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, CH<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

20 R<sub>3k</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH (alquilo C<sub>1-6</sub>) y N (alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH (alquilo C<sub>1-3</sub>) y N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, más especialmente hidrógeno, cloro, CH<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

25 R<sub>3l</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y CH<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y CH<sub>2</sub>N (alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, CN, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Los compuestos particulares de fórmula (VI) son compuestos 132 a 152 y 168 como se muestra en la Tabla 2.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (VII):

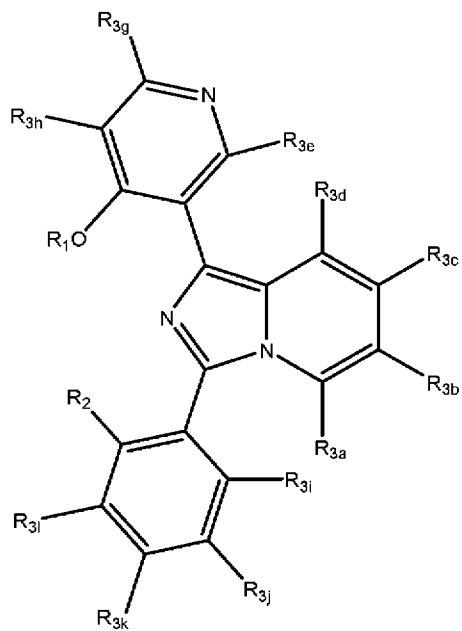
35

40

45

50

55



(VII)

60 en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen para la fórmula (I) y R<sub>3a</sub> a R<sub>3e</sub> y R<sub>3g</sub> a R<sub>3l</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalqueno C<sub>5-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterocicilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NO<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(S)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, en donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y m son como se definen para la fórmula (I);

65 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En realizaciones particulares de fórmula (VII), se aplica uno o más de los siguientes:

5 R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> y C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>; especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, más especialmente hidrógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno y CH<sub>3</sub>;

10 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OH, fluoro, cloro, bromo, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, S-alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OS(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), OS(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub> y OS(O)<sub>n</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; especialmente hidrógeno, OH, halo, CN, NO<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; más especialmente hidrógeno, OH, halo, CN, NO<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; incluso más especialmente hidrógeno, OH, halo, CN, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; más especialmente, OH;

15 R<sub>3a</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno;

R<sub>3b</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno CF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>;

20 R<sub>3c</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno y CH<sub>3</sub>;

R<sub>3d</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno;

25 R<sub>3e</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno y fluoro;

30 R<sub>3g</sub> selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y CF<sub>3</sub>;

R<sub>3h</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y bromo;

35 R<sub>3i</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y cloro;

40 R<sub>3j</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, CH<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

45 R<sub>3k</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, más especialmente hidrógeno, cloro, CH<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

50 R<sub>3l</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y CH<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y CH<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, CN, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

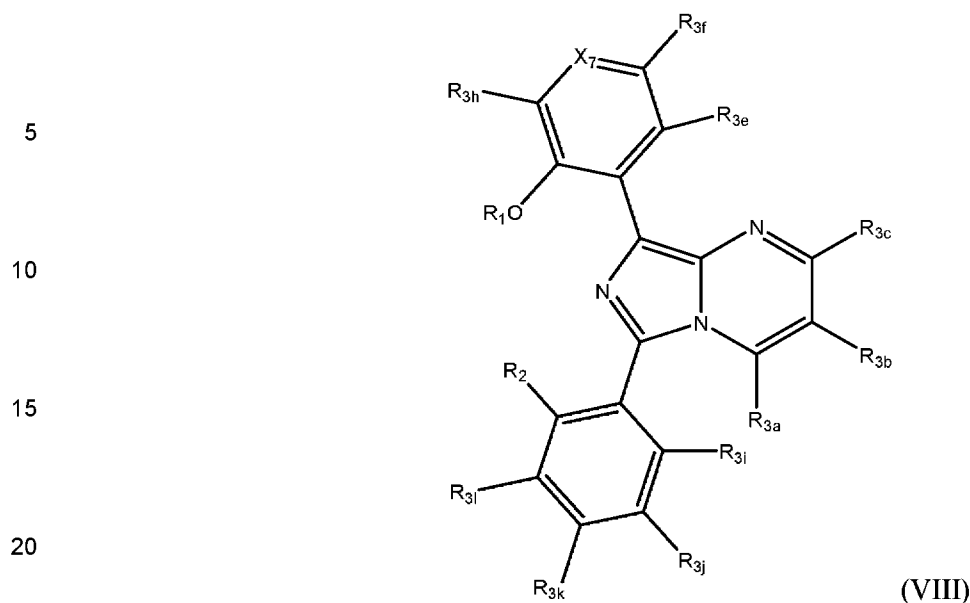
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos particulares de fórmula (VII) son compuestos 153 a 167 y 169 a 173 como se muestra en la Tabla 2.

55 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (VIII):

60

65



25 en donde  $X_7$  es N o  $Cr_{3g}$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son como se definen para la fórmula (I) y  $R_{3a}$  a  $R_{3c}$  y  $R_{3e}$  a  $R_{3i}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquilo,  $(C(R_7)_2)_m$ -cicloalquilo,  $(C(R_7)_2)_m$ -cicloalquenoilo,  $(C(R_7)_2)_m$ -arilo,  $(C(R_7)_2)_m$ -heterociclilo,  $(C(R_7)_2)_m$ -heteroarilo,  $(C(R_7)_2)_mOR_5$ ,  $(C(R_7)_2)_mSR_5$ ,  $(C(R_7)_2)_mC(O)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mC(S)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mOC(O)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mSC(S)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mOC(S)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mSC(O)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mCN$ ,  $(C(R_7)_2)_mNO_2$ ,  $(C(R_7)_2)_mN(R_6)_2$ ,  $(C(R_7)_2)_mS(O)_nR_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mN(R_6)C(O)N(R_6)_2$  y  $(C(R_7)_2)_mN(R_6)C(S)N(R_6)_2$ , en donde  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $m$  son como se definen para la fórmula (I);

30 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En realizaciones particulares de fórmula (VIII), se aplica uno o más de los siguientes:

35  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ ,  $C(O)$ -alquilo  $C_{1-6}$  y  $C(O)O$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; especialmente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y  $C(O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ , más especialmente hidrógeno y alquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno y  $CH_3$ ;

40  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OH, fluoro, cloro, bromo,  $O$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $S$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $C(O)O$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $NO_z$ ,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $OS(O)_2NH_2$ ,  $OS(O)_2NH$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $OS(O)_2N$ (alquilo  $C_{1-6}$ ) $_2$  y  $OS(O)_n$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; especialmente hidrógeno, OH, halo,  $CN$ ,  $NO_z$ ,  $O$ -alquilo  $C_{1-6}$  y  $CO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; más especialmente hidrógeno, OH, halo,  $CN$ ,  $NO_z$ ,  $O$ -alquilo  $C_{1-6}$  y  $CO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; incluso más especialmente hidrógeno, OH, halo,  $CN$ ,  $NO_z$ ,  $OCH_3$  y  $CO_2CH_3$ ; más especialmente, OH;

45  $R_{3a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno;

50  $R_{3b}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno  $CF_3$  y  $CH_3$ ;

$R_{3c}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno y  $CH_3$ ;

55  $R_{3e}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno y fluoro;

$R_{3f}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno, fluoro, bromo y  $CH_3$ ;

60  $R_{3g}$  selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno, fluoro y  $CF_3$ ;

$R_{3h}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno, fluoro y bromo;

65

R<sub>3i</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y cloro;

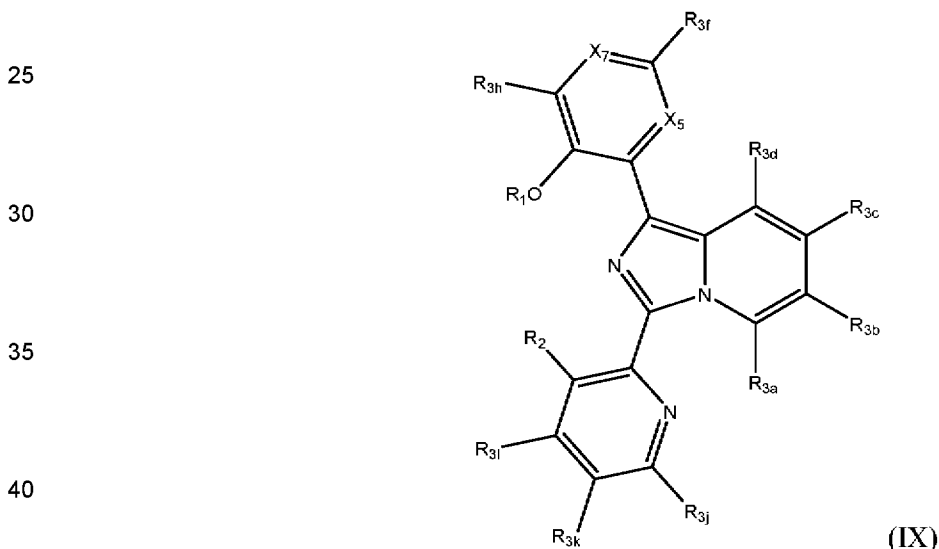
5 R<sub>3j</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, CH<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

10 R<sub>3k</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH (alquilo C<sub>1-6</sub>) y N (alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH (alquilo C<sub>1-3</sub>) y N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, más especialmente hidrógeno, cloro, CH<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

15 R<sub>3l</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y CH<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y CH<sub>2</sub>N (alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, CN, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Los compuestos particulares de fórmula (VIII) son los compuestos 107, 108, 185 y 186 como se muestra en la Tabla 2. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IX):



45 en donde X<sub>5</sub> es N o CR<sub>3e</sub>; X<sub>7</sub> es N o CR<sub>3g</sub>; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen para la fórmula (I) y R<sub>3a</sub> a R<sub>3h</sub> y R<sub>3j</sub> a R<sub>3l</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalqueno C<sub>5-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterociclilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NO<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(S)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, en donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y m son como se definen para la fórmula (I);

50 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En realizaciones particulares de fórmula (IX), se aplica uno o más de los siguientes:

X<sub>5</sub> es N y X<sub>7</sub> es CR<sub>3g</sub>;

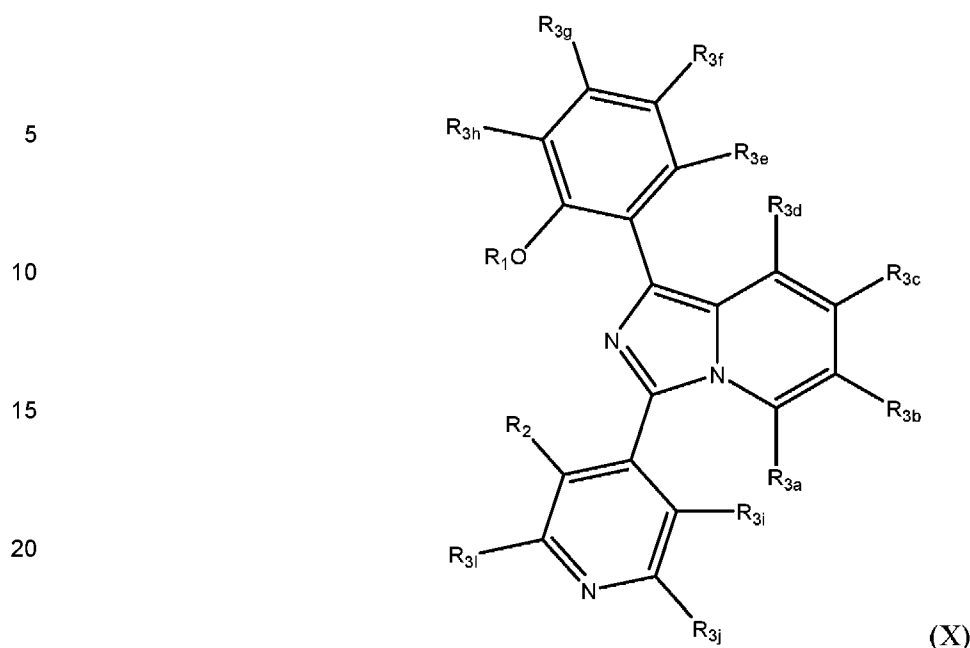
X<sub>7</sub> es N y X<sub>5</sub> es CR<sub>3e</sub>;

60 X<sub>5</sub> y X<sub>7</sub> son N;

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> y C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>; especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, más especialmente hidrógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno y CH<sub>3</sub>;

65

- 5 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OH, fluoro, cloro, bromo, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, S-alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OS(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), OS(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub> y OS(O)<sub>n</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; especialmente hidrógeno, OH, halo, CN, NO<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; más especialmente hidrógeno, OH, halo, CN, NO<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; incluso más especialmente hidrógeno, OH, halo, CN, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; más especialmente, OH;
- 10 R<sub>3a</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno;
- 15 R<sub>3b</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno CF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>;
- 20 R<sub>3c</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno y CH<sub>3</sub>;
- 25 R<sub>3d</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno;
- 30 R<sub>3e</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno y fluoro;
- 35 R<sub>3f</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, bromo y CH<sub>3</sub>;
- 40 R<sub>3g</sub> selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y CF<sub>3</sub>;
- 45 R<sub>3h</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y bromo;
- 50 R<sub>3j</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, CH<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- 55 R<sub>3k</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH (alquilo C<sub>1-6</sub>) y N (alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH (alquilo C<sub>1-3</sub>) y N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, más especialmente hidrógeno, cloro, CH<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- 60 R<sub>3l</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y CH<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y CH<sub>2</sub>N (alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, CN, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- 65 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Un compuesto particular de fórmula (IX) es el compuesto 95 como se muestra en la Tabla 2.
- 50 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (X):



25 en donde  $R_1$  y  $R_2$  son como se definen para la fórmula (I) y  $R_{3a}$  a  $R_{3j}$  y  $R_{3l}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo,  $(C(R_7)_2)_m$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$ ,  $(C(R_7)_2)_m$ -cicloalquenilo  $C_{5-10}$ ,  $(C(R_7)_2)_m$ -arilo,  $(C(R_7)_2)_m$ -heterociclilo,  $(C(R_7)_2)_m$ -heteroarilo,  $(C(R_7)_2)_mOR_5$ ,  $(C(R_7)_2)_mSR_5$ ,  $(C(R_7)_2)_mC(O)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mC(S)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mOC(O)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mSC(S)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mOC(S)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mSC(O)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mCN$ ,  $(C(R_7)_2)_mNO_2$ ,  $(C(R_7)_2)_mN(R_6)_2$ ,  $(C(R_7)_2)_mS(O)_nR_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mN(R_6)C(O)N(R_6)_2$  y  $(C(R_7)_2)_mN(R_6)C(S)N(R_6)_2$ , en donde  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $m$  son como se definen para la fórmula (I);

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En realizaciones particulares de fórmula (X), se aplica uno o más de los siguientes:

$R_1$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ ,  $C(O)$ -alquilo  $C_{1-6}$  y  $C(O)O$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; especialmente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y  $C(O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ , más especialmente hidrógeno y alquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno y  $CH_3$ ;

40  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OH, fluoro, cloro, bromo, O-alquilo  $C_{1-6}$ , S-alquilo  $C_{1-6}$ ,  $C(O)O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , NOz, CN,  $NH_2$ ,  $OS(O)_2NH_2$ ,  $OS(O)_2NH$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $OS(O)_2N$ (alquilo  $C_{1-6}$ ) $_2$  y  $OS(O)_n$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; especialmente hidrógeno, OH, halo, CN, NOz, O-alquilo  $C_{1-6}$  y  $CO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; más especialmente hidrógeno, OH, halo, CN, NOz, O-alquilo  $C_{1-6}$  y  $CO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; incluso más especialmente hidrógeno, OH, halo, CN, NOz,  $OCH_3$  y  $CO_2CH_3$ ; más especialmente, OH;

$R_{3a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno;

50  $R_{3b}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno  $CF_3$  y  $CH_3$ ;

$R_{3c}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno y  $CH_3$ ;

55  $R_{3d}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno;

60  $R_{3e}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno y fluoro;

$R_{3f}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno, fluoro, bromo y  $CH_3$ ;

65  $R_{3g}$  selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , más especialmente hidrógeno, fluoro y  $CF_3$ ;

R<sub>3h</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y bromo;

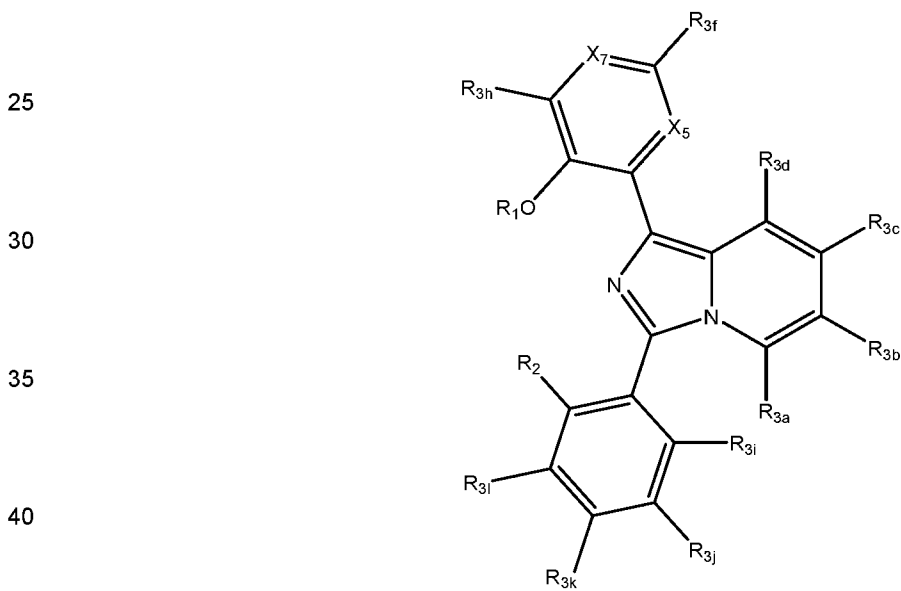
5 R<sub>3i</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y cloro;

10 R<sub>3j</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, CH<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

15 R<sub>3l</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y CH<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y CH<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, CN, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Un compuesto particular de fórmula (X) es el compuesto 125 como se muestra en la Tabla 2.

20 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (XI):



45 en donde X<sub>5</sub> es N y X<sub>7</sub> es CR<sub>3g</sub>; o X<sub>5</sub> es CR<sub>3e</sub> y X<sub>7</sub> es N; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen para la fórmula (I) y R<sub>3a</sub> a R<sub>3l</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalqueno C<sub>5-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterociclilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>heteroarilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NO<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(S)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, en donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y m son como se definen para la fórmula (I);

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En realizaciones particulares de fórmula (IX), se aplica uno o más de los siguientes:

X<sub>5</sub> es N y X<sub>7</sub> es CR<sub>3g</sub>;

60 R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> y C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>; especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, más especialmente hidrógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno y CH<sub>3</sub>;

65 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OH, fluoro, cloro, bromo, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, S-alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OS(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), OS(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub> y OS(O)<sub>n</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; especialmente hidrógeno, OH, halo, CN, NO<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; más especialmente hidrógeno, OH,

halo, CN, NO<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; incluso más especialmente hidrógeno, OH, halo, CN, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; más especialmente, OH;

5 R<sub>3a</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno;

R<sub>3b</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno CF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>;

10 R<sub>3c</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno y CH<sub>3</sub>;

15 R<sub>3d</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno;

R<sub>3e</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno y fluoro;

20 R<sub>3f</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y bromo;

R<sub>3g</sub> selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y CF<sub>3</sub>;

25 R<sub>3h</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro y bromo;

30 R<sub>3j</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, CH<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

35 R<sub>3k</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH (alquilo C<sub>1-6</sub>) y N (alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH (alquilo C<sub>1-3</sub>) y N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, más especialmente hidrógeno, cloro, CH<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

40 R<sub>3l</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y CH<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y CH<sub>2</sub>N (alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, más especialmente hidrógeno, fluoro, cloro, CN, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Los compuestos particulares de fórmula (XI) son compuestos 52 a 61, 79 a 85, 92 a 94, 110 a 114, 126 a 128 y 130 como se muestra en la Tabla 2.

50 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el Esquema 1 muestra la preparación de los productos intermedios clave I a III. La metodología representativa para el Método A se describe en Tao X. et al. J. Org. Chem. 2012, 77, págs. 612-616, Método B en Azouz, R. Synlett, 2006, 12, págs. 1908-1912 y Método C en Deane K. J. y col., ACS Med. Chem. Lett., 2014, 5, págs. 576-581 y Shi J. y otros, ACS Omega, 2017, 2, 3406-3416. Los métodos generales D y G son bien conocidos y se han descrito generalmente en referencias tales como Protective Groups in Organic Synthesis, Green T.W. y Wuts P.G.M. John Wiley & Sons, Nueva York, 1999 y Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Larock, R.C. John Wiley & Sons, Nueva York, 2018. El método E se ha adaptado del descrito en Muller-Janssen, D. y col. Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, págs. 6276-6279. Los materiales de partida pueden estar disponibles comercialmente o prepararse por métodos conocidos.

60

65

5

10

15

20

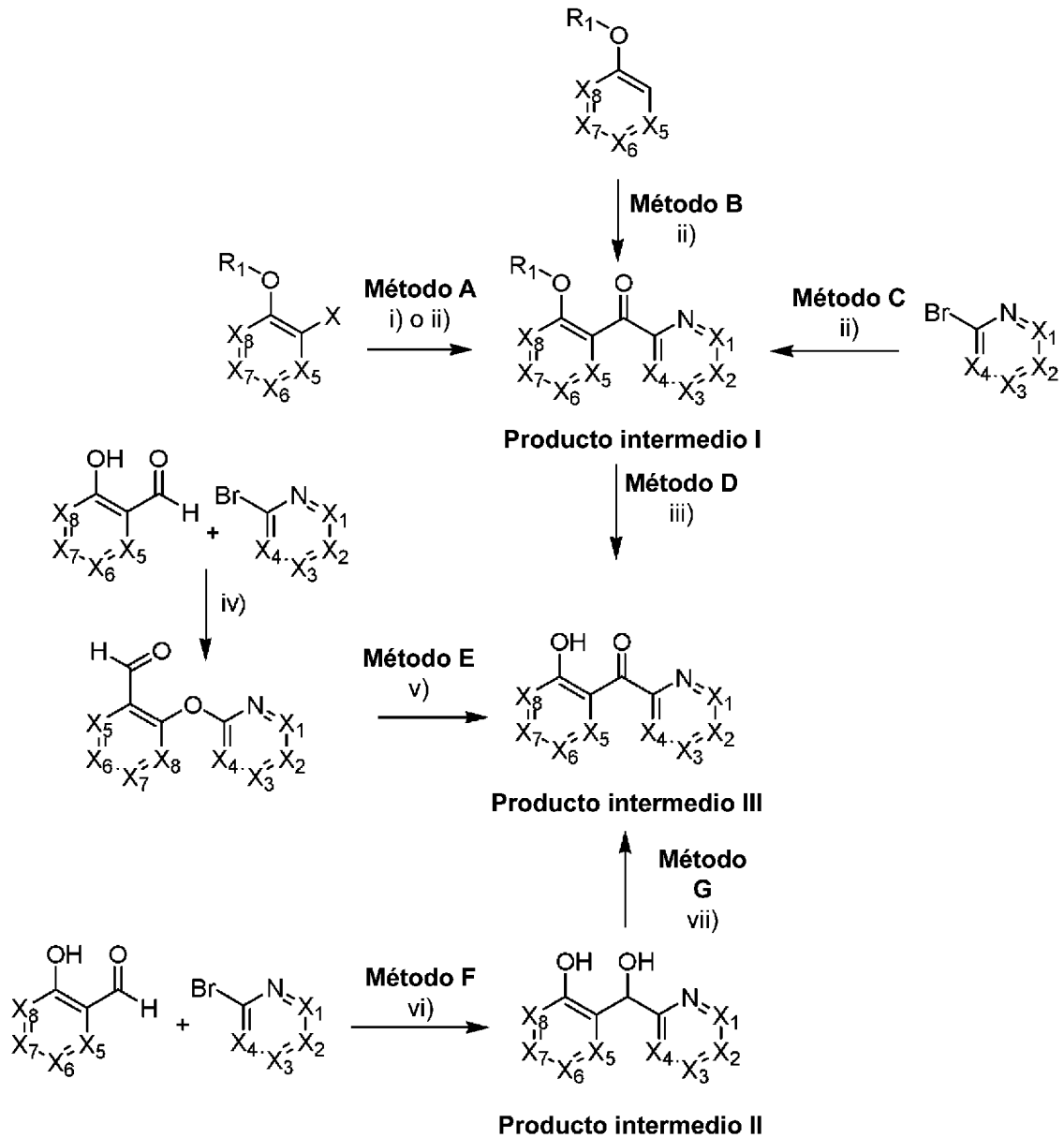
25

30

35

40

45



**Esquema 1**

50

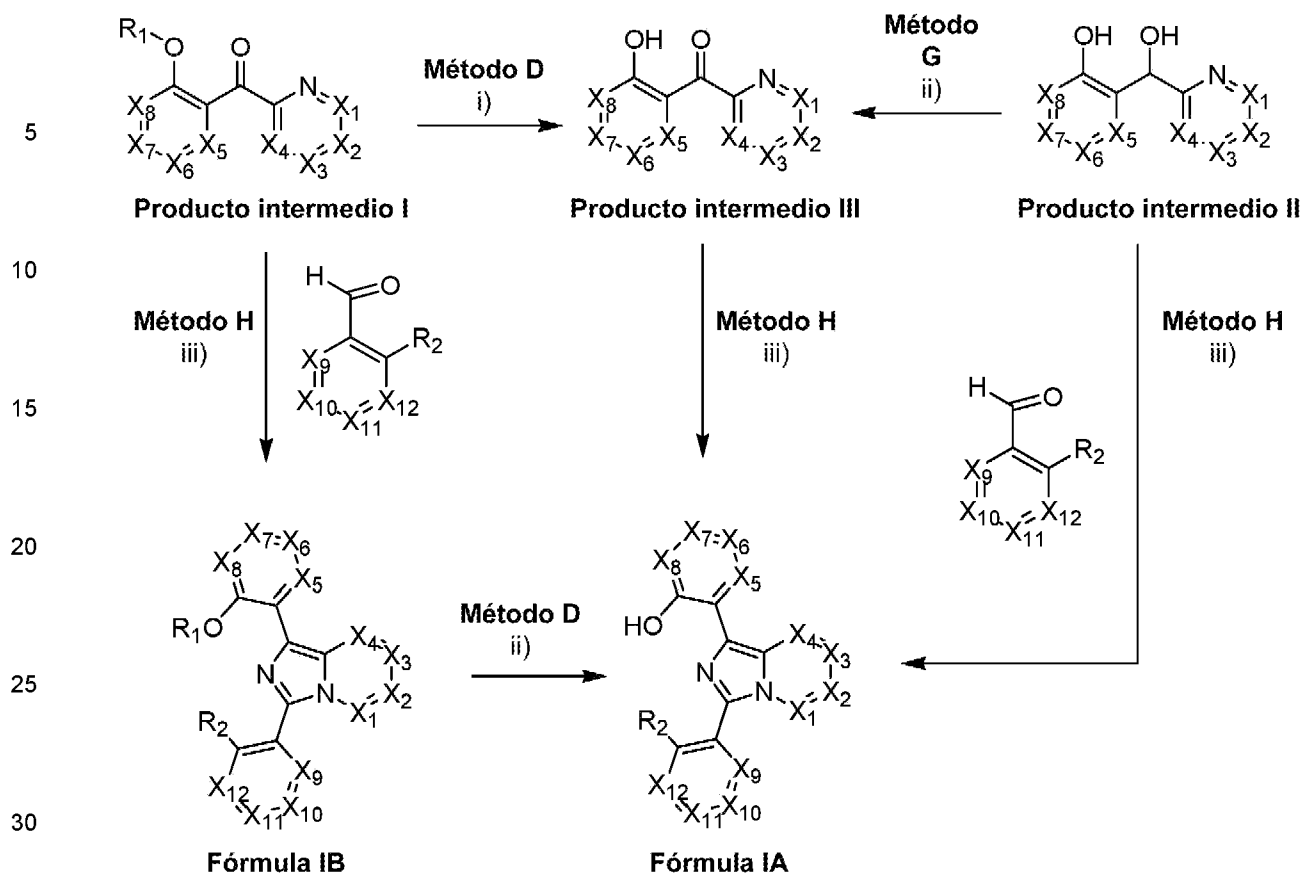
i) Mg, 0 °C-reflujo, 0 °C nitrilo, éster o amida; ii) BuLi, -100 a -78 °C, nitrilo, éster o amida; iii) BBr<sub>3</sub> o HX o TFA; iv) K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, CuI, ácido picolínico; v) K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, yoduro de 2,4-dimetil-1,2,4-triazolio; vi) MgCl<sub>2</sub>, N-metilmorfolina; vii) SeO<sub>2</sub>.

55

Estos productos intermedios pueden formarse a continuación en compuestos de fórmula (I) como se muestra en el Esquema 2 mediante metodología adaptada a partir de la bibliografía, por ejemplo, Wu, J. et al. Chem. Commun. 2010, 46, págs. 3687-3689.

60

65



35 i) HBr o BBr<sub>3</sub>, ii) SeO<sub>2</sub>, iii) NH<sub>4</sub>OAc, aldehído.

**Métodos de la invención**

40 Para el tratamiento de trastornos neurológicos asociados a metales tales como la enfermedad de Parkinson, es altamente deseable encontrar moduladores de hierro. Ahora se ha descubierto, según la presente invención, que ciertos moduladores del hierro son capaces de eliminar el hierro de las células, lo que los convierte en candidatos adecuados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y otros trastornos neurológicos asociados a los iones metálicos.

45 Se describe, pero no se reivindica, un método para tratar o prevenir un trastorno asociado a iones metálicos que comprende administrar a un sujeto un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el trastorno asociado a iones metálicos es un trastorno asociado a iones de hierro. En una realización particular, el trastorno asociado a iones metálicos o a iones de hierro es un trastorno neurológico.

50 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado a iones metálicos. En algunas realizaciones, el trastorno asociado a iones metálicos es un trastorno asociado a iones de hierro. En una realización particular, el trastorno asociado a iones metálicos o a iones de hierro es un trastorno neurológico.

55 En aún un aspecto adicional de la invención, se proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el trastorno asociado a iones metálicos. En algunas realizaciones, el trastorno asociado a iones metálicos es un trastorno asociado a iones de hierro. En una realización particular, el trastorno asociado a iones metálicos o a iones de hierro es un trastorno neurológico.

60 El exceso de hierro en órganos vitales aumenta el riesgo de muchas enfermedades, enfermedades hepáticas (cáncer, cirrosis), infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca, cardiotoxicidad, diabetes mellitus, osteoartritis, osteoporosis, síndrome metabólico, hipotiroidismo, hipogonadismo y se asocia a la aparición o aceleración de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la epilepsia y la esclerosis múltiple.

En una realización particular, la enfermedad neurológica asociada a metales es la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amilostrófica (ELA), la demencia fronto temporal (FTD), la atrofia del sistema múltiple (MSA), la discinesia tardiana (TD), el síndrome de Hallervden-Spatz, la ataxia Friedreichs, la epilepsia y la esclerosis múltiple.

Los sujetos, individuos o pacientes a tratar son sujetos mamíferos, incluyendo pero no limitándose a humanos, primates, animales de ganado como ovejas, vacas, cerdos, caballos, burros y cabras; animales de experimentación de laboratorio como ratones, ratas, conejos y cobayas; animales de compañía, como perros y gatos, o animales salvajes cautivos, como los de los zoológicos. En una realización particular, el sujeto es un ser humano.

Una "cantidad eficaz" significa una cantidad necesaria al menos parcialmente para lograr la respuesta deseada, o para retrasar el inicio o inhibir la progresión o detener por completo, el inicio o la progresión de una afección particular que se está tratando. La cantidad varía en función de la salud y el estado físico del individuo a tratar, el grupo taxonómico del individuo a tratar, el grado de protección deseado, la formulación de la composición, la evaluación de la situación médica y otros factores pertinentes. Se espera que la cantidad esté en un intervalo relativamente amplio que puede determinarse a través de ensayos de rutina. Una cantidad eficaz en relación con un paciente humano, por ejemplo, puede encontrarse en el intervalo de aproximadamente 0,1 ng por kg de peso corporal a 1 g por kg de peso corporal por dosificación. La dosificación está preferiblemente en el intervalo de 1 µg a 1 g por kg de peso corporal por dosis, tal como en el intervalo de 1 mg a 1 g por kg de peso corporal por dosificación. En una realización, la dosificación está en el intervalo de 1 mg a 500 mg por kg de peso corporal por dosificación. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 1 mg a 250 mg por kg de peso corporal por dosificación. En aún otra realización, la dosificación está en el intervalo de 1 mg a 100 mg por kg de peso corporal por dosis, tal como hasta 50 mg por kg de peso corporal por dosis. En aún otra realización, la dosificación está en el intervalo de 1 µg a 1 mg por kg de peso corporal por dosificación. Las pautas de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, pueden administrarse varias dosis divididas al día, a la semana, al mes o en otros intervalos de tiempo adecuados, o la dosis puede reducirse proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación.

La referencia en el presente documento a "tratamiento" y "prevención" debe considerarse en su contexto más amplio. El término "tratamiento" no implica necesariamente que un sujeto se trate hasta la recuperación total. El "tratamiento" también puede reducir la gravedad de una afección existente. El término "prevención" no significa necesariamente que el sujeto no contraiga finalmente un estado patológico. El término "prevención" puede considerarse que incluye retrasar el inicio de una afección particular. Por consiguiente, el tratamiento y la prevención incluyen mejora o alivio de los síntomas de una afección particular o prevenir o reducir de otra manera el riesgo de desarrollar una afección particular.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse junto con otra terapia. La administración puede realizarse en una única composición o en composiciones separadas de forma simultánea o secuencial, de manera que ambos compuestos o terapias actúen al mismo tiempo en el organismo. Otras terapias pueden incluir: un inhibidor de MAO-B tal como selegilina, rasagilina, azabemida y caroxazona; un agonista dopaminérgico como la bromocriptina, la cabergolina, la lisurida, la pergolida; levodopa; carbidopa; inirolo; apomorfinol, sumanirol; rotigotina; talipexol; dihidroergocriptina o; un inhibidor de catecol-O-metiltransferasa tal como tolcapona o entacapona. Las terapias adicionales también pueden incluir las administradas para la ELA, tales como riluzol o edaravona.

### Composiciones de la invención

Si bien es posible que, para su uso en terapia, un compuesto de la invención pueda administrarse como un producto químico puro, es preferible presentar el principio activo como una composición farmacéutica.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

El o los portadores y/o los excipientes deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

Las formulaciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual) o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante convencional, portador, excipiente, o diluyente, may así ser colocado en la forma de composiciones farmacéuticas y dosis de unidad del mismo, y en tal forma puede ser empleado como sólidos, como tabletas o cápsulas llenas, o líquidos como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas llenas con el mismo, todo para uso oral, en la forma de supositorios para administración rectal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluido subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias de las mismas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos

- adicionales, y tales formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del principio activo proporcional al intervalo de dosificación diario previsto que se va a emplear. Las formulaciones que contienen diez (10) miligramos de principio activo o, más ampliamente, de 0,1 a 1000 miligramos, por comprimido, son en consecuencia formas de dosificación unitarias representativas adecuadas. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral. Será obvio para los expertos en la técnica que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, como componente activo, un compuesto de la invención o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de la invención.
- Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos o un material de encapsulación.
- En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido.
- En comprimidos, el componente activo se mezcla con el portador que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.
- Los polvos y comprimidos contienen preferentemente de cinco o diez a aproximadamente setenta por ciento del compuesto activo. Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "composición" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como portador que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin portadores, está rodeado por un portador, que por lo tanto está asociado con él. De manera similar, se incluyen obleas y pastillas para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, sellos y pastillas pueden utilizarse como formas sólidas adecuadas para la administración oral.
- Para preparar supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como la mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente en el mismo, como por agitación.
- La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y de este modo se solidificó.
- Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua-propilenglicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas de inyección parenteral pueden formularse como soluciones en solución acuosa de polietilenglicol.
- Los compuestos según la presente invención pueden formularse, por lo tanto, para la administración parenteral (p. ej., mediante inyección, por ejemplo, inyección en embolada o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes multidosis con conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de la solución, para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, apirógena, antes de su uso.
- Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y agregando colorantes, sabores, agentes estabilizantes y espesantes adecuados, según se desee.
- Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, u otros agentes de suspensión bien conocidos.
- También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, a preparaciones en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.
- Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal mediante medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, pipeta o pulverización. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de dosis única o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, esto puede lograrse mediante el paciente que administra un volumen apropiado y predeterminado de la solución o suspensión. En el caso de una pulverización, esto

puede lograrse, por ejemplo, por medio de una bomba atomizadora dosificadora. Para mejorar el suministro nasal y la retención, los compuestos según la invención pueden encapsularse con ciclodextrinas, o formularse con sus agentes que se espera que mejoren la administración y retención en la mucosa nasal.

5 La administración al tracto respiratorio también se puede lograr por medio de una formulación en aerosol en la que el principio activo se proporciona en un paquete presurizado con un propelente adecuado tal como un hidrofluoroalcano (HFA) o clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante la provisión de una válvula dosificadora.

10 Alternativamente, los principios activos pueden proporcionarse en forma de polvo seco, por ejemplo, una mezcla de polvo del compuesto en una base de polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP).

15 Convenientemente, el portador de polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o blísteres a partir de los cuales se puede administrar el polvo por medio de un inhalador.

20 En formulaciones destinadas a la administración al tracto respiratorio, incluidas las formulaciones intranasales, el compuesto generalmente tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de 1 a 50 micrómetros o menos. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo por micronización.

25 Cuando se desee, pueden emplearse formulaciones adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del principio activo.

30 Las composiciones farmacéuticas están preferiblemente en formas de dosificación unitarias. En tal forma, la composición se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una composición envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de composición, tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello, o pastilla para chupar en sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma envasada.

35 La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos que ilustran algunos aspectos preferidos de la presente invención. Sin embargo, debe entenderse que la particularidad de la siguiente descripción de la invención no es para superar la generalidad de la descripción anterior de la invención.

**Ejemplos**

40 Abreviaturas

ACN	acetonitrilo	<i>i</i> -PrOH	isopropanol
AcOH	Ácido acético	KOAc	Acetato de potasio
Bn	bencilo	MeOH	metanol
Conc.	concentrado	min	minuto
CV	Volumen de columna	ms	Espectrometría de masas
DCM	diclorometano	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil-litio
DMSO	dimetilsulfóxido	O/N	durante la noche
eq	equivalente	RBF	Matraz de fondo redondo
EtzO	Dietil éter	TA	Temperatura ambiente
EtOAc	acetato de etilo	sat	saturado
h	Hora/s	TFA	Ácido trifluoroacético
HBSS	Solución salina equilibrada de Hanks	THF	tetrahidrofurano
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución	<i>t</i> <sub>R</sub>	Tiempo de retención

65 HPLC

## ES 2 961 673 T3

Se llevó a cabo HPLC usando la columna: Alltech Hypersil BDS C18 5  $\mu\text{m}$ , 4,6 mm x 150 mm utilizando eluyentes agua/ACN conteniendo ambos 0,1 % de TFA. Se emplearon dos métodos de gradiente especificados como HPLC1 o HPLC2 y detallados en los protocolos a continuación.

### 5 Protocolo de gradiente HPLC1

Tiempo	0,1 % de TFA en H <sub>2</sub> O	0,1 % de TFA in ACN	Flujo (ml/min)
0	95	5	1,0
0,5	95	5	1,0
6,5	0	100	1,0
7,5	0	100	1,0
8,0	95	5	1,0
12	95	5	1,0

### 20 Protocolo de gradiente HPLC2

Tiempo	0,1 % de TFA en H <sub>2</sub> O	0,1 % de TFA in ACN	Flujo (ml/min)
0	100	0	1,0
20	0	100	1,0
21	0	100	1,0
21,1	100	0	1,0
25	100	0	1,0

Se usaron los siguientes métodos generalizados para preparar los compuestos de los productos intermedios I a III como se hace referencia en los Esquemas 1 y 2.

### 35 Método A (Esquema 1)

i) *Grignard*: Se colocó magnesio (1,1 eq) en un RBF y se cubrió justo con THF antes de añadir un cristal de yodo seguido de una pequeña porción de bromoanisol puro. La mezcla se sonicó y calentó alternativamente hasta que se inició la formación de Grignard. Una vez iniciado, se añadió el bromoanisol restante en THF y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 0,5h. La solución de Grignard se enfrió a 0 °C antes de añadir gota a gota el nitrilo, éster o amida (0,9 eq) en THF antes de enfriarla después de 1-2 h o de almacenarla a 4 °C durante la noche. La reacción se extinguió con NH<sub>4</sub>Cl<sub>(ac)</sub> sat. y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron a presión reducida para proporcionar la cetona bruta. Cuando se usó un nitrilo, el producto intermedio de imina aislado se suspendió/disolvió en éter y HCl conc. (3:1). La mezcla se agitó durante 0,5 h y luego se neutralizó usando NaOH<sub>(ac)</sub> 2 M antes de la extracción con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y concentraron a presión reducida para proporcionar la cetona bruta. La cetona en bruto se usó como tal o se purificó por cristalización o cromatografía ultrarrápida.

ii) *Organolitio*: El yoduro de arilo (1-2 eq) en Et<sub>2</sub>O o THF se enfrió hasta ~-70 °C antes de añadir lentamente 1M de n-BuLi en hexanos a la mezcla manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La solución resultante se agitó durante 15 min antes de añadir el nitrilo, éster o amida (1-2 eq) en Et<sub>2</sub>O o THF. La reacción se mantuvo en frío o, en el caso de los nitrilos, se dejó calentar hasta -10 °C durante 2 h antes de enfriarla con solución de sodio. NH<sub>4</sub>Cl<sub>(ac)</sub> y extracción con DCM. Los extractos combinados se secaron y el disolvente se evaporó para producir la cetona en bruto (producto intermedio I). Cuando se usó un nitrilo, la imina se trató como se describe en i) para producir la cetona bruta. La cetona en bruto se usó como tal o se purificó por cristalización o cromatografía ultrarrápida.

### Método B (Esquema 1)

Se disolvió 3-(etoximetoxi)piridina (1 eq) en THF y se enfrió hasta -78 °C antes de añadir n-BuLi en hexanos (1 eq) manteniendo la temperatura a -78 °C o por debajo. La reacción se agitó durante 0,5 h y después se añadió el éster o la amida (1 eq) disuelto en THF manteniendo la temperatura a -70 °C o por debajo. La reacción se mantuvo en frío y se agitó durante 1,5 h, tras lo cual se extinguió con *i*-PrOH seguido de NH<sub>4</sub>Cl<sub>(ac)</sub> sat. La reacción se dejó calentar hasta RT antes de extraer con EtOAc (3x), secar y evaporar el disolvente para obtener la cetona bruta (producto intermedio I). La cetona en bruto se usó como tal o se purificó por cristalización o cromatografía ultrarrápida.

## Método C (Esquema 1)

Estos métodos se basan en los descritos en la bibliografía como se representa por Deano K. J. et al., ACS Med. Chem. Lett., 2014, 5, págs. 576-581 and Shi J. et al, ACS Omega, 2017, 2, págs. 3406-3416.

i) Se añadió n-BuLi en hexanos (1,17 eq) a una solución de 2-bromopiridina (1,0 eq) en THF y éter (1:1) a -110 °C. La reacción se calentó hasta -10 °C durante 0,5 h. El matraz se enfrió de nuevo hasta -110 °C y se añadió una solución/suspensión del éster (1,0 eq) en tolueno (1,3 ml/mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h, después de lo cual se extinguió con  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac})}$  sat., seguido de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y las capas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Después de la concentración a presión reducida, el producto bruto se adsorbió sobre  $\text{SiO}_2$  y se purificó mediante cromatografía flash.

ii) Se añadió gota a gota 2-bromopiridina (1,0 eq) en THF (5,5 ml/mmol) a una solución de n-BuLi en hexano (1,0 eq) durante 1 h a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h más antes de añadir una solución concentrada del éster (1,0 eq) en THF y dejar que la reacción se calentara lentamente hasta -20 °C, manteniéndose a continuación a esta temperatura durante 2 h o hasta que la EM no mostrara signos de material de partida. Una vez completada, la reacción se extinguió con  $\text{HCl}_{(\text{ac})}$  al 10 % y el pH se ajustó a pH6 usando  $\text{HCl}_{(\text{ac})}$  2 M. La mezcla se extrajo con DCM (3x), se secó y se concentró a presión reducida para producir la cetona bruta. La cetona bruta (producto intermedio I) se usó como o se purificó por cristalización o cromatografía ultrarrápida.

## Método D (Esquema 1 o Esquema 2)

Técnicas convencionales como se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Green, T.W. y Wuts P.G.M. John Wiley & Sons, Nueva York, 1999 se emplearon para convertir el producto intermedio I en el producto intermedio III o fórmula IB o IA. En general, se emplearon HBr o  $\text{BBr}_3$  para eliminar el metil y bencil éter, mientras que para eliminar los acetales se utilizó HCl o TFA.

i) Se suspendió éter en  $\text{HBr}_{(\text{ac})}$  al 48 % y se calentó a 110-130 °C durante 0,5-5d. La reacción se enfrió y luego se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido. El sólido se trató con  $\text{NaHCO}_3_{(\text{ac})}$  sat. y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto. Alternativamente, la reacción puede diluirse con agua y neutralizarse con  $\text{NH}_3_{(\text{ac})}$  conc. (tamponando de nuevo con AcOH si es necesario) antes de extraerla con EtOAc. Si era necesario, las muestras se purificaban aún más mediante cromatografía flash o cristalización.

ii) Se disolvió éter en DCM y se enfrió a 0 °C antes de añadir tribromuro de boro (6-12,0 eq) gota a gota y calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 17-48 h antes de añadir MeOH y evaporar el disolvente. Se añadió de nuevo MeOH y se evaporó el disolvente (2x) antes de disolver el residuo en EtOAc y lavarlo con agua (1x). El extracto orgánico se secó y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. Puede purificarse aún más mediante trituración, cristalización o cromatografía.

## Método E (Esquema 1)

Se colocaron 2-(piridin-2-iloxi)benzaldehído (1 eq), 2,4-dimetil-1,2,4-triazolio yoduro (0,2 eq) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (1 eq) bajo argón antes de añadir THF. La reacción se calentó a reflujo bajo argón y se agitó durante 18 h, tras lo cual se enfrió, se añadió  $\text{SiO}_2$  y se evaporó el disolvente para producir el Intermedio III adsorbido sobre el  $\text{SiO}_2$ . La muestra se cargó en seco en una columna de  $\text{SiO}_2$  y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

## Método F (Esquema 1)

Adaptación del método descrito por Gale E. M., et al, JACS, 2016, 138 (49), 15861-15864 y Whiting M., et al, Synlett, 2009, 10, 1609-1613.

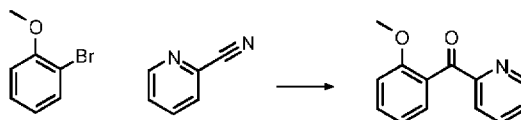
Un fenol sustituido (2 eq) y N-metilmorfolina (1 eq) se agitaron en DCM (0,5 ml/mmol). Se añadió cloruro de magnesio (3,5 eq) a la reacción seguido de la adición gota a gota de 2-piridinocarboxaldehído (1,0 eq) disuelto en DCM (0,3 ml/mmol). El aldehído se añadió durante 3 h y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante entre 48-120 h. Se añadió agua a la reacción (1 ml/mmol) y el pH se ajustó a pH1 usando  $\text{HCl}_{(\text{ac})}$  conc. A continuación, el pH se ajustó a pH9 usando  $\text{Na}_2\text{CO}_3_{(\text{ac})}$  sat. La capa orgánica se retiró y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a presión reducida para proporcionar el alcohol bruto (producto intermedio II) que se adsorbió en  $\text{SiO}_2$ , se cargó en seco sobre una columna de  $\text{SiO}_2$  y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

## Método G (Esquema 1 y Esquema 2)

Técnicas convencionales como se describen en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Larock, R.C. John Wiley & Sons, Nueva York, 2018 se emplearon para convertir el producto intermedio II en el producto intermedio III si fuera necesario. En general, se usaron oxidantes suaves tales como  $\text{SeO}_2$ .

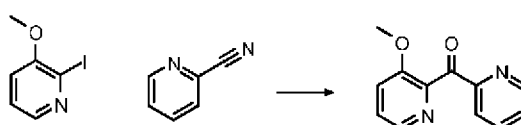
## Síntesis de precursores de condensación

## (2-Metoxifenil)(piridina-2-il)metanona (H)



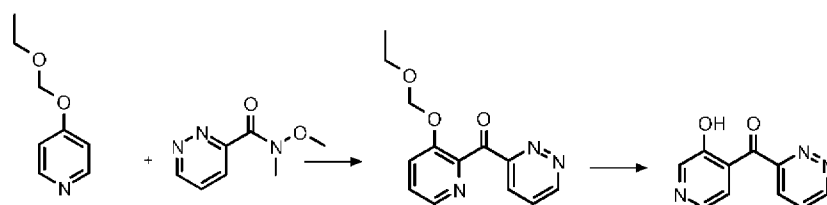
Este compuesto se preparó a partir de 2-bromoanisol (6,0 g, 32 mmol), 2-piridilcarbonitrilo (3,0 g) y magnesio (0,86 g) siguiendo el método Ai). El compuesto del título se aisló como cristales de color amarillo pálido (1,76 g, 26 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $d_6$ -DMSO, 600 MHz)  $\delta$  8,63 (1H, d, J 3,6 Hz), 7,97 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,84 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,52 (1H, d, J 7,2 Hz), 7,47 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,41 (1H, t, J 4,8 Hz), 7,96 (1H, t, J, 8,4 Hz), 7,96 (1H, d, J 8,4 Hz), 3,64 (3H, s).

## (3-Metoxipiridin-2-il)(piridin-2-il)metanona (L)



El compuesto del título se preparó utilizando 2-yodo-3-metoxipiridina (500 mg), picolinonitrilo (390 mg) con  $\text{Et}_2\text{O}$  como disolvente y 1 M n-BuLi en hexanos (3,8 ml) utilizando el método A ii). El producto bruto se purificó en  $\text{SiO}_2$  12g utilizando gradiente de MeOH/DCM 0-0 % 3CV, 0-10 % 20CV. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un aceite (244 mg) que se usó sin manipulación adicional.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  8,28 (1H, ddd, J 4,8, 1,8, 0,9 Hz), 8,28 (1H, dd, J 4,6, 1,4 Hz), 8,13 (1H, dt, J 7,9, 1,1 Hz), 7,86 (1H, dt, J 7,9, 1,5 Hz), 7,43 (1H, ddd, J 7,6, 4,8, 1,3 Hz), 7,38 (1H, dd, J 8,5, 4,7 Hz), 7,33 (1H, dd, J 8,5, 1,3 Hz), 3,77 (3H, s).

## (3-Hidroxipiridin-4-il)(piridazin-3-il)metanona (C)



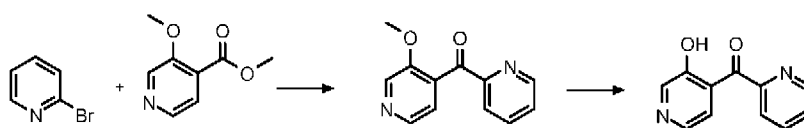
## Síntesis de (3-(etoximetoxi)piridin-2-il)(piridazin-3-il)metanona

El compuesto del título se preparó usando 3-(etoximetoxi)piridina (180 mg), N-metoxi-N-metil piridazina-3-carboxamida (196 mg) y 2,37 M de n-BuLi en hexanos (495  $\mu\text{L}$ ) usando el método B. El producto bruto se purificó por cromatografía flash usando 12 g de  $\text{SiO}_2$  y un gradiente de MeOH/DCM 0-0 % 3CV, 0-10 % 30CV. Las fracciones del producto se combinaron y evaporaron para obtener el compuesto del título (162 mg) contaminado con la amida SM (2:1). La muestra se usó sin manipulación adicional.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  9,33 (1H, dd, J 5,1, 1,9 Hz), 8,70 (1H, s), 8,47 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,20 (1H, dd, J 8,5, 1,8 Hz), 7,72 (1H, dd, J 8,5, 5,1 Hz), 7,43 (1H, d, J 4,7 Hz), 5,09 (2H, s), 3,52 (2H, q, J 7,1 Hz), 1,14 (3H, t, J 7,1 Hz).

## Síntesis de (3-hidroxipiridin-4-il)(piridazin-3-il)metanona

Se disolvió (3-(etoximetoxi)piridin-2-il)(piridazin-3-il)metanona (~2:1 (cetona:amida), 162 mg) en MeOH (2 mL) y se trató con TFA (500  $\mu\text{L}$ ) antes de calentar a 60  $^\circ\text{C}$  durante 1,5h, tras lo cual se diluyó la reacción con MeOH y se evaporó el disolvente. El residuo se trató con MeOH acuoso y se evaporó de nuevo antes de evaporarse a partir de tolueno para obtener el producto bruto. La muestra se purificó en  $\text{SiO}_2$  12g usando gradiente de MeOH/DCM 0-0 % 3CV, 0-10 % 40CV y las fracciones del producto se combinaron y evaporaron para obtener el compuesto del título como aceite (91 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  11,75 (1H, bs), 9,42 (1H, dd, J 5,0, 1,7 Hz), 8,72 (1H, s), 8,28 (1H, dd, J 8,5, 1,7 Hz), 8,26 (1H, d, J 5,6 Hz), 8,15 (1H, d, J 5,5 Hz), 7,85 (1H, dd, J 8,5, 5,1 Hz).

## (3-Metoxipiridin-4-il)(piridin-2-il)metanona (B)



5

## Síntesis de (3-metoxipiridin-4-il)(piridin-2-il)metanona

La cetona se formó según el método general C i) utilizando 2-bromopiridina (560 mg) en THF (4 ml) y éter (4 ml) seguido de 2,28 M de *n*-BuLi en hexano (1,8 ml) y luego 3- metoxiisonicotinato de metilo (590 mg). La goma marrón se cargó en seco sobre sílice y se pasó por una columna SiO<sub>2</sub> de 12 g eluyendo con EtOAc/hexano gradiente 0-100 %, 50CV. El producto deseado eluyó de la columna en último lugar para dar un sólido amarillo pálido (0,30 g, 42 %). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 8,63 (1H, dd, J 4,8, 0,6 Hz), 8,43 (1H, s), 8,39 (1H, d, J 4,8 Hz), 8,09 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,89 (1H, td, J 7,8, 1,2 Hz), 7,47 (1H, dd, J 7,8, 4,8 Hz), 7,31 (1H, d, J 4,8 Hz), 3,79 (3H, s).

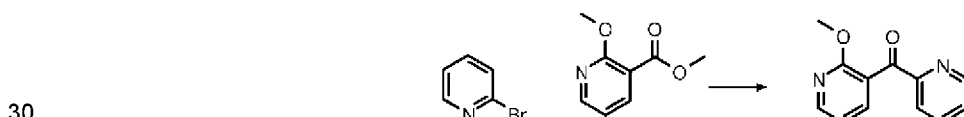
15

## (3-Hidroxipiridin-4-il)(piridin-2-il)metanona

(3-Metoxipiridin-4-il)(piridin-2-il)metanona (300 mg) se trató con HBr<sub>(ac)</sub> conc. (4 ml) y se calentó a 120 °C durante 48h. La reacción se enfrió y luego se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido. El sólido se trató con NaHCO<sub>3(ac)</sub> sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,24 g, 86 %). <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO, 600 MHz) δ 8,64 (1H, d, J 4,8 Hz), 8,32 (1H, d, J 6,6 Hz), 8,32 (1H, d, J 4,8 Hz), 8,08 (1H, d, J 6,6 Hz), 8,08 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,70 (1H, d, J 4,8 Hz), 7,00 (1H, s).

25

## (2-Metoxipiridin-3-il)(piridin-2-il)metanona (J)



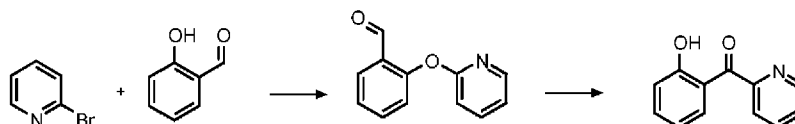
30

La cetona se formó usando el método C ii) usando 2-bromopiridina (1,86g) en THF (50 ml) y una solución de *n*-BuLi 2,37M en hexano (5,0 ml) después metil 2-metoxipiridin-3-ylideneacetato (1,8 g) en THF (3 ml). El sólido verde se usó sin purificación adicional (1,86 g, 74 %). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 8,62 (1H, dq, J 1,2, 5,4 Hz), 8,31 (1H, dd, J 1,8, 4,8 Hz), 8,01 (1H, td, J 7,8, 1,2 Hz), 7,86 (2H, dd, J 7,2, 1,8 Hz), 7,44 (1H, ddd, J 7,2, 4,2, 1,2 Hz), 6,99 (1H, dd, J 7,2, 5,4 Hz), 3,81 (3H, s).

35

## (2-Hidroxifenil)(piridin-2-il)metanona (A)

40



45

Una adaptación de los métodos descritos por Janssen-Muller, D. et al. Angew.Chem. Int. Ed. 2017, 56, págs. 6276-6279.

## Síntesis de 2-(piridin-2-iloxi)benzaldehído

Se suspendieron fosfato de potasio molido (4,25g), CuI (95 mg) y ácido picolínico (123 mg) en DMSO (25 ml) antes de que se añadieran salicilaldehído (1,27 ml) seguido de 2-bromopiridina (954 µl). La mezcla de color amarillo brillante inicial se volvió rápidamente a un color marrón en agitación, después de ~10 min de calentamiento se volvió verde. La reacción se puso en atmósfera de Ar y se calentó hasta 80 °C durante 70 h, momento en el cual la reacción se enfrió y se vertió en agua antes de la extracción con EtOAc (4x). Los extractos combinados se secaron y el disolvente se evaporó para obtener el producto bruto que se purificó en 40g SiO<sub>2</sub> utilizando un gradiente de EtOAc/hexanos 0-0 % 3CV, 0-20 % 20CV. Las fracciones objetivo se recogieron y combinaron para obtener el compuesto del título (366 mg). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 10,31 (1H, s), 8,17 (1H, dd, J 5,5, 2,0 Hz), 7,97 (1H, dd, J 7,7, 1,7 Hz), 7,78-7,74 (1H, m), 7,65-7,60 (1H, m), 7,33 (1H, t, J 7,6 Hz), 7,17 (1H, d, J 8,2 Hz), 7,07-7,03 (2H, m).

60

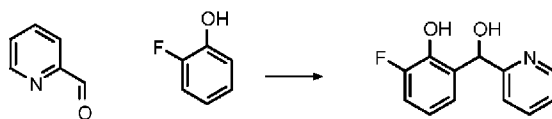
## Síntesis de (2-hidroxifenil)(piridin-2-il)metanona (A)

El método E se empleó mediante el uso de 2-(piridin-2-iloxi)benzaldehído (800 mg), yoduro de 2,4-dimetil-1,2,4-triazolio (181 mg) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (341 mg). La muestra se purificó en 12 g de SiO<sub>2</sub> usando un gradiente EtOAc/hexanos 0-0 % 3CV, 0-25 % 20CV. Las fracciones objetivo se combinaron y se evaporaron para producir el compuesto del título (614 mg). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 12,36 (1H, bs), 8,74 (1H, d, J 4,8 Hz), 8,12 (1H, dd, J 8,2, 1,8 Hz), 7,95-7,91 (2H, m), 7,53-7,49 (2H, m), 7,06 (1H, dd, J 8,5, 1,0 Hz), 6,90 (1H, ddd, J 8,1, 7,0, 1 Hz)

65

## 2-Fluoro-6-(hidroxi(piridin-2-il)metil)fenol (N)

5



10

Se agitaron 2-fluorofenol (5,2 g) y cloruro de magnesio (7,1 g) en DCM. Se añadió N-metilmorfolina (4,2 g) a esta solución para mantener una temperatura por debajo de 30 °C. A continuación, se añadió 2-piridincarboxialdehído (3,0 g) en DCM (15 ml) durante 3 h y el resto de la reacción se llevó a cabo según el método F para obtener un aceite verde. La purificación sobre sílice (80g) usando un gradiente de EtOAc/hexanos 0-50 % 10CV, 50-80 % 10CV proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,22 g, 5 %). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 8,52 (1H, dd, J 6,0, 0,6 Hz), 7,78 (1H, td, J 9,6, 2,4 Hz), 7,53 (1H, d, J 9,0 Hz), 7,28 (1H, dd, J 7,2, 6,0 Hz), 7,14 (1H, d, J 9,0 Hz), 7,03 (1H, td, J 9,6, 1,8 Hz), 6,82 (1H, td J 9,6, 5,4 Hz), 6,07 (1H, bs), OH no observado.

15

## (2-Hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)(piridin-2-il)metanona (R)

20



25

2-(Hidroxi(piridina-2-il)metil)-5-(trifluorometil)fenol (220 mg) se calentó en 1,4,-dioxano (5 ml) con dióxido de selenio (50 mg) durante 4 h, tras lo cual la reacción se filtró a través de un pequeño lecho de Celite®, eluyendo con EtOAc y se concentró para obtener el producto bruto. Se purificó en SiO<sub>2</sub> 12g utilizando un gradiente de EtOAc/hexanos 0-50 % sobre 30CV para obtener el compuesto del título como sólido amarillo (190 mg, 87 %). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 12,82 (1H, s), 8,75 (1H, ddd, J 5,0, 1,5, 1,9 Hz), 8,35 (1H, dd, J 8,0, 0,5 Hz), 8,09 (1H, dd, J 8,0, 1,0 Hz), 8,00 (1H, td, J 7,5, 1,5 Hz), 7,60 (1H, ddd, J 8,0, 5,0, 1,5 Hz), 7,33 (1H, dd, J 1,0, 0,5 Hz), 7,15 (1H, ddd, J 8,0, 1,5, 0,5 Hz).

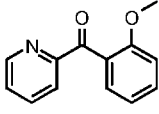
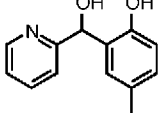
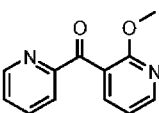
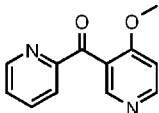
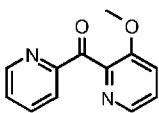
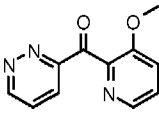
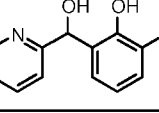
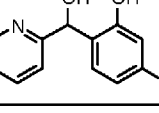
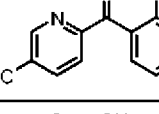
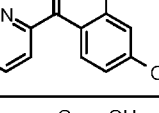
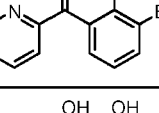
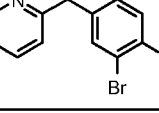
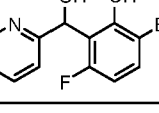
30

La metodología general descrita anteriormente se usó para preparar los compuestos representados en la Tabla 1 empleando el método indicado y usando los materiales de partida apropiados.

35

Tabla T1: Productos intermedios I, II e IKII.

ID	Producto intermedio	Método	Datos de RMN
40		A, D o E	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 600 MHz) δ 12,36 (1H, bs), 8,74 (1H, d, J 4,8 Hz), 8,12 (1H, dd, J 8,2, 1,8 Hz), 7,95-7,91 (2H, m), 7,53-7,49 (2H, m), 7,06 (1H, dd, J 8,5, 1,0 Hz), 6,90 (1H, ddd, J 8,1, 7,0, 1 Hz)
45		C,D	<sup>1</sup> H RMN (d <sub>6</sub> -DMSO, 600 MHz) δ 8,64 (1H, d, J 4,8 Hz), 8,32 (1H, d, J 6,6 Hz), 8,32 (1H, d, J 4,8 Hz), 8,08 (1H, d, J 6,6 Hz), 8,08 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,70 (1H, d, J 4,8 Hz), 7,00 (1H, s), OH no observado.
50		A,D	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 600 MHz) δ 11,95 (1H, bs), 9,34 (1H, d, J 4,4 Hz), 8,21 (1H, d, J 8,0 Hz), 8,03 (1H, d, J 8,3 Hz), 7,72 (1H, dd, J 8,1, 5,0 Hz), 7,53 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,05 (1H, d, J 8,4 Hz), 6,91 (1H, t, J 7,7 Hz)
55		A,D	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) δ 11,9 (1H, bs), 8,95 (2H, d, J 5,3 Hz), 7,73 (1H, dd, J 9,7, 1,8 Hz), 7,54 (1H, ddd, J 8,2, 7,1, 1,8 Hz), 7,50 (1H, t, J 5,3 Hz), 7,08 (1H, dd, J 8,8, 1,2 Hz), 6,88 (1H, ddd, J 8,2, 7,6, 1,8 Hz).
60		B,D	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 600 MHz) δ 11,75 (1H, bs), 9,42 (1H, dd, J 5,0, 1,7 Hz), 8,72 (1H, s), 8,28 (1H, dd, J 8,5, 1,7 Hz), 8,26 (1H, d, J 5,6 Hz), 8,15 (1H, d, J 5,5 Hz), 7,85 (1H, dd, J 8,5, 5,1 Hz).
65		B,D	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 600 MHz) δ 11,8 (1H, bs), 8,99 (2H, d, J 4,8 Hz), 8,78 (1H, bs), 8,25 (1H, d, J 5,3 Hz), 7,97 (1H, bd, J 4,5 Hz), 7,58 (1H, t, J 4,9 Hz).

ID	Producto intermedio	Método	Datos de RMN
5		A	$^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) $\delta$ 8,65 (1H, bd, 4,7 Hz), 7,99 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,86 (1H, dt, J 7,7, 1,8 Hz), 7,54 (1H, dd, J 7,5, 1,7 Hz), 7,49 (1H, ddd, J 8,5, 7,5, 1,8 Hz), 7,43 (1H, ddd, J 7,5, 4,7, 1,3 Hz), 7,06 (1H, dt, J 7,5, 0,8 Hz), 6,98 (1H, d, J 8,4 Hz), 3,65 (3H, s).
10		F	$^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) $\delta$ 8,47 (1H, d, J 4,2 Hz), 7,10 (1H, t, J 7,2 Hz), 7,43 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,21 (1H, t, J 5,4 Hz), 7,10 (1H, s), 6,98 (1H, d, J 8,4 Hz), 6,83 (1H, d, J 8,4 Hz), 5,91 (1H, s), 2,25 (3H, s), OH no observado.
15		C	$^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) $\delta$ 8,62 (1H, dq, J 5,4, 1,2 Hz), 8,31 (1H, dd, J 4,8, 1,8 Hz), 8,01 (1H, td, J 7,8, 1,2 Hz), 7,87-7,85 (2H, m), 7,44 (1H, ddd, J 7,2, 4,2, 1,2 Hz), 6,99 (1H, dd, J 7,2, 5,4 Hz), 3,81 (3H, s).
20		C	$^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) $\delta$ 8,62 (1H, dq, J 4,8, 0,6 Hz), 8,61 (1H, s), 8,60 (1H, d, J 6,0 Hz), 8,05 (1H, td, J 7,8, 1,2 Hz), 7,87 (1H, td, J 7,8, 1,2 Hz), 7,45 (1H, ddd, J 7,8, 4,8, 1,2 Hz), 6,90 (1H, d, J 5,4 Hz), 3,75 (3H, s).
25		A	$^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) $\delta$ 8,28 (1H, ddd, J 4,8, 1,8, 0,9 Hz), 8,28 (1H, dd, J 4,6, 1,4 Hz), 8,13 (1H, dt, J 7,9, 1,1 Hz), 7,86 (1H, dt, J 7,9, 1,5 Hz), 7,43 (1H, ddd, J 7,6, 4,8, 1,3 Hz), 7,38 (1H, dd, J 8,5, 4,7 Hz), 7,33 (1H, dd, J 8,5, 1,3 Hz), 3,77 (3H, s).
30		A,D	$^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) $\delta$ 9,30 (1H, dd, J 5,1, 1,8 Hz), 8,31 (1H, dd, J 4,6, 1,2 Hz), 8,22 (1H, dd, J 8,4, 1,7 Hz), 7,69 (1H, dd, J 8,4, 5,1 Hz), 7,44 (1H, dd, J 8,6, 4,5 Hz), 7,38 (1H, dd, J 8,3, 1,1 Hz), 3,78 (3H, s).
35		F	$^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) $\delta$ 8,52 (1H, dd, J 6,0, 0,6 Hz), 7,78 (1H, td, J 9,6, 2,4 Hz), 7,53 (1H, d, J 9,0 Hz), 7,28 (1H, dd, J 7,2, 6,0 Hz), 7,14 (1H, d, J 9,0 Hz), 7,03 (1H, td, J 9,6, 1,8 Hz), 6,82 (1H, td, J 9,6, 5,4 Hz), 6,07 (1H, bs), OH no observado.
40		F	$^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) $\delta$ 8,53 (1H, ddd, J 6,0, 2,4, 1,2 Hz), 7,79 (1H, td, J 9,6, 2,4 Hz), 7,46 (1H, dd, J 10,2, 1,8 Hz), 7,27-7,30 (2H, m), 6,67 (1H, dd, J 9,6, 2,4 Hz), 6,60 (1H, td, J 10,2, 3,6 Hz), 5,95 (1H, s), OH no observado.
45		E	$^1\text{H}$ RMN ( $d_6$ -DMSO, 600 MHz) $\delta$ 10,46 (1H, bs), 9,05 (1H, s), 8,43 (1H, d, J 7,8 Hz), 8,03 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,57 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,47 (1H, t, J 7,8 Hz), 6,92 (2H, m).
50		F,G	$^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) $\delta$ 12,82 (1H, s), 8,75 (1H, ddd, J 5,0, 1,5, 1,0 Hz), 8,35 (1H, dd, J 8,0, 0,5 Hz), 8,09 (1H, dd, J 8,0, 1,0 Hz), 8,00 (1H, td, J 7,5, 1,5 Hz), 7,60 (1H, ddd, J 5,0, 8,0, 5,0, 1,5 Hz), 7,33 (1H, dd, J 1,0, 0,5 Hz), 7,15 (1H, ddd, J 8,0, 1,5, 0,5 Hz).
55		F,G	$^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) $\delta$ 8,72 (1H, d, J 4,8 Hz), 8,15 (1H, dd, J 8,4, 1,8 Hz), 8,01 (1H, d, J 8,4 Hz), 7,96 (1H, td, J 7,2, 1,2 Hz), 7,77 (1H, dd, J 7,8, 1,2 Hz), 7,55 (1H, ddd, J 7,8, 4,8, 1,2 Hz), 6,18 (1H, t, J 7,8 Hz), OH no observado.
60		F	$^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) $\delta$ 8,48 (1H, d, J 4,2 Hz), 7,80 (1H, td, J 7,8, 1,8 Hz), 7,53 (1H, d, J 6,6 Hz), 7,52 (1H, d, J 7,2 Hz), 7,29 (1H, ddd, J 6,0, 5,4, 1,2 Hz), 6,72 (1H, d, J 9,6), 5,95 (1H, s), OH no observado.
65		F	$^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) $\delta$ 8,53 (1H, d, J 4,8 Hz), 7,66 (1H, td, J 7,8, 1,8 Hz), 7,42 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,21-7,24 (2H, m), 6,69 (1H, d, J 11,4 Hz), 6,00 (1H, s), OH no observado.

Síntesis de compuestos de fórmula I.

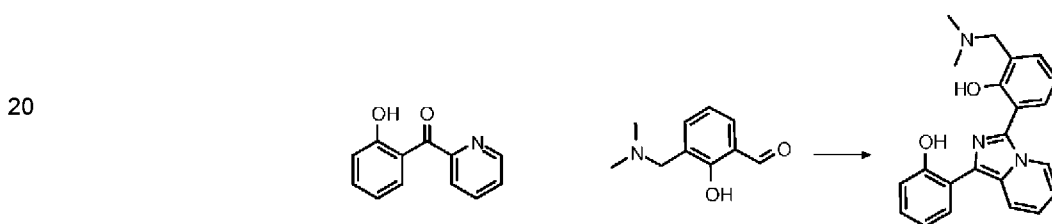
Se usó el siguiente método generalizado para preparar los compuestos de las fórmulas IA e IB.

#### 5 Método H

Esta metodología está ampliamente descrita en la bibliografía y es ejemplificada por la descrita por Wu, J. Chem. Commun., 2010, 46, págs. 3687-3689.

10 Los productos intermedios I, II o III (1,0 eq), aldehído (1,5-3 eq) y acetato de amonio (5-10 eq) se suspendieron en ácido acético en un vial sellado. Los contenidos se calentaron entre 80-110 °C durante 16-24 h y luego se enfriaron. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y el producto se aisló mediante filtración o extracción y el producto bruto se purificó adicionalmente, si es necesario, por trituración, cristalización o cromatografía ultrarrápida.

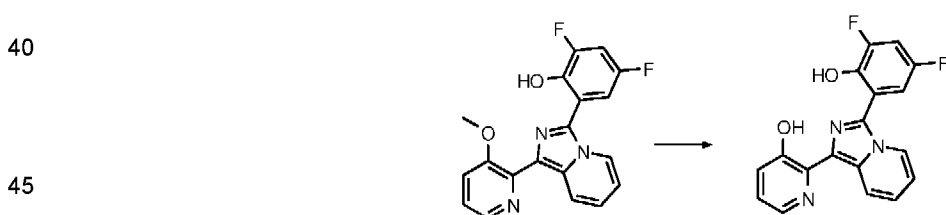
#### 15 2-((Dimetilamino)metil)-6-(1-(2-hidroxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il)fenol (124)



25 El compuesto del título se preparó empleando el método general H usando (2-hidroxifenil) (piridin-2-il) metanona (50 mg) y 3- (dimetilamino) metil) -2-hidroxibenzaldehído (120 mg) junto con acetato de amonio (800 mg) en ácido acético (2 ml). La reacción se calentó a 110 °C durante 17 h antes de verter la reacción en agua helada. El producto bruto se aisló mediante extracción con EtOAc y se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida en 12 g de SiO<sub>2</sub> usando EtOAc como eluyente. Las fracciones objetivo se combinaron y se evaporaron para producir un sólido que se sometió a sonicación en etanol, se filtró, se lavó con etanol y se secó al aire para producir el compuesto del título (37 mg) como un sólido amarillo t<sub>R</sub> 7,52 min (99 %, HPLC2); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 7,97 (1H, dt, J 9,6, 0,6 Hz), 7,84 (1H, dt, J 7,2, 1,2 Hz), 7,81 (1H, dd, J 7,8, 1,2 Hz), 7,56 (1H, dd, J 7,8, 1,8 Hz), 7,16 (1H, ddd, J 9,0, 7,2, 1,8 Hz), 7,13 (1H, dt, J, 2, 2, 2 Hz), 7,04 (1H, dd, J 8,4, 1,2 Hz), 6,94 (H, t, J 9,0, 6,0 Hz), 6,87 (1H, ddd, J 9,0, 6,0, 0,6 Hz), 6,66 (1H, td, J 6,6, 1,2 Hz), 3,78 (2H, s), 2,37 (6H, s); m/z (MH<sup>+</sup>) 360,17.

35

#### 2-(3-(3,5-Difluoro-2-hidroxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il)piridin-3-ol (84)



45 Se desprotegió 2,4-difluoro-6-(1-(3-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,5-a]piridin-3-il)fenol (60 mg) utilizando el método general Di) empleando 48 % HBr<sub>(ac)</sub> y calentando a 120 °C durante aproximadamente 5d. El producto se aisló mediante extracción después de la neutralización con NH<sub>3</sub> (ac) para producir un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa en C18 Siz usando una HCO<sub>2</sub>H al 0,1 % en ACN/gradiante de agua 0-0 % 3CV, 0-50 % de 2CV, 50-100 % de 20CV. Las fracciones deseadas se combinaron y el sólido resultante se recrystalizó en EtOH<sub>(ac)</sub> para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (5,9 mg). t<sub>R</sub> 5,42 min (>95 % de HPLC1); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO, 600 MHz) δ 12,17 (1H, s), 10,46 (1H, s), 8,69 (1H, d, J 9,3 Hz), 8,20 (1H, d, J 3,7 Hz), 8,04 (1H, d, J 7,1 Hz), 7,52 (1H, t, J 9,0 Hz), 7,33 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,25-7,15 (2H, m), 7,00 (1H, t, J 6,4 Hz); m/z (MH<sup>+</sup>) 340,09.

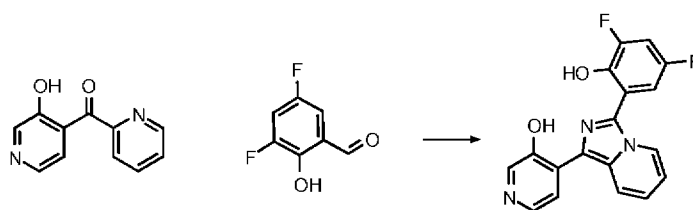
55

#### 4-(3-(3,5-Difluoro-2-hidroxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il)piridin-3-ol (114)

60

65

5

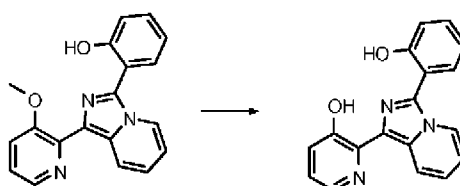


10 (3-Hidroxipiridin-4-il)(piridin-2-il)metanona. (50 mg), 3,5-difluorosalicilaldehído (110 mg) y acetato de amonio (90 mg) se suspendieron en ácido acético (2,5 ml) y se hicieron reaccionar según el método H a 110 °C. El producto bruto se recristalizó (ACN) para obtener el compuesto del título como sólido amarillo (45 mg, 55 %).  $t_R$  9,11 min (98 %, HPLC2);  $^1H$  RMN ( $d_6$ -DMSO, 600 MHz)  $\delta$  11,70 (1H, bs), 8,25 (1H, s), 8,21 (1H, d, J 9,0 Hz), 8,09 (1H, d, J 5,4 Hz), 8,01 (1H, d, J 7,2 Hz), 7,82 (1H, d, J 4,8 Hz), 7,47 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,27 (1H, d, J, 6, 6 Hz), 7,15 (1H, dd, J 9,6 Hz), 6,92 (1H, t, J 6,6 Hz); m/z ( $MH^+$ ) 340,09.

15

2-(3-(2-Hidroxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il)piridin-3-ol (4)

20



25

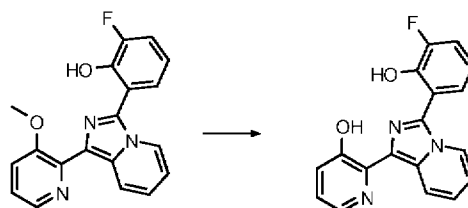
30

2-(1-(3-Metoxipiridin-2-il)imidazo[1,5-a]piridin-3-il)fenol (118 mg) en DCM (10 ml) se enfrió a 0 °C y  $BBr_3$  (~210  $\mu$ l) usando el Método general Di). El residuo se repartió entre  $NaHCO_3(ac)$  sat. y EtOAc. La capa de EtOAc se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x). Los extractos combinados se secaron y el disolvente se evaporó para producir el producto bruto. La muestra se purificó en 12 g de  $SiO_2$  usando gradiente MeOH/DCM 0-0 % 3CV, 0-10 % de 20CV que solo separó parcialmente el compuesto diana. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para producir el compuesto del título (49 mg) como un sólido amarillo pálido.  $^1H$  RMN ( $d_6$ -DMSO, 600 MHz)  $\delta$  12,44 (1H, s), 10,34 (1H, s), 8,66 (1H, dtd, J 9,2, 1,3, 0,5 Hz), 8,19 (1H, ddd, J 3,1, 1,4, 0,5 Hz), 7,93 (1H, dtd, J 7,2, 1,1, 0,5 Hz), 7,55 (1H, ddd, J 7,6, 1,8, 0,4 Hz), 7,44 (1H, ddd, J 7,4, 1,7, 0,5 Hz), 7,30 (1H, ddd, J 8,1, 1,4, 0,5 Hz), 7,17-7,14 (2H, m), 7,11 (1H, dd, J 8,3, 1,2 Hz), 7,04 (1H, tdd, J 7,5, 1,2, 0,4 Hz), 6,05 (1H, ddd, J 6,5, 1,3, 0,5 Hz); m/z ( $MH^+$ ) 304,11.

35

2-(3-(3-Fluoro-2-hidroxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-1-yl)piridin-3-ol (81)

40



45

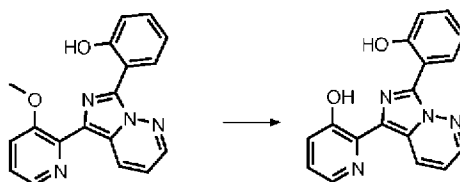
50

Se disolvió 2-fluoro-6-(5-(3-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,5-b]piridazin-7-il)fenol (16 mg) en  $HBr(ac)$  al 48 % y se calentó a 110 °C durante ~36 h y luego durante otras 16 h a 130 °C antes de enfriar y diluir con agua. La mezcla se neutralizó con  $NH_3(ac)$  conc. y se vuelve a tamponar con AcOH a ~pH 4-5. El resultado sólido se filtró y se bombeó seco para producir el producto bruto. La muestra se purificó adicionalmente en C18 Siz usando ACN/agua que contenía ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases y un gradiente de 50,0 % de 5CV, 0-100 % de 30 CV, 100-100 % de 10CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para producir el compuesto del título (9,6 mg) como un sólido amarillo oscuro.  $t_R$  5,52 min (HPLC1);  $^1H$  RMN ( $d_6$ -acetona, 600 MHz)  $\delta$  11,4 (1H, bs), 10,0 (1H, bs), 9,09 (1H, d, J 8,9 Hz), 8,53 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,93 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,35 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,32 (1H, t, J 9,9 Hz), 7,25-7,19 (1H, m), 7,11-7,03 (2H, m); m/z ( $MH^+$ ) 323,09.

55

2-(7-(2-Hidroxifenil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il)piridin-3-ol (120)

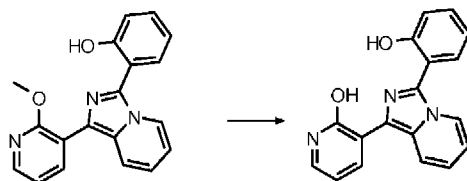
60



65

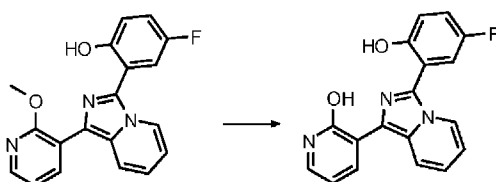
Se desprotegió 2-(5-(3-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,5-b]piridazin-7-il)fenol (17,7 mg) utilizando el método general Di) a 110 °C durante 36 h y 130 °C durante 16h. La muestra se trabajó con NH<sub>3(ac)</sub> y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4x) para obtener el producto bruto que se purificó adicionalmente en 4g C18 SiOz utilizando un gradiente ACN/agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico en ambas fases empleando un gradiente de 0-0 % 5CV, 0-100 % 30CV, 100-100 % 10CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para producir el compuesto del título (7,4 mg) como un sólido amarillo oscuro. t<sub>R</sub> 5,22 min (>95 % de HPLC1); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO, 600 MHz) δ 11,99 (1H, s), 9,91 (1H, s), 9,23 (1H, d, J 9,9 Hz), 8,94 (1H, d, J 4,2 Hz), 8,67 (1H, d, J 4,5 Hz), 8,52 (1H, dd, J 7,8, 1,5 Hz), 7,87 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,78 (1H, d, J 8,2 Hz), 7,66 (1H, d, J 8,2 Hz), 7,66 (1H, dd, J 8,2, 4,7 Hz), 7,57-7,47 (3H, m); m/z (MH<sup>+</sup>) 305,10.

3-(3-(2-Hidroxifenil)imidazo [1,5-a]piridin-1-il)piridin-2-ol (141)



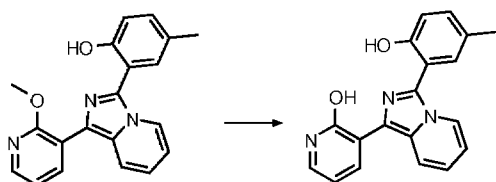
2-(1-(2-Metoxipiridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-3-il)fenol (62 mg) se calentó en HBr<sub>(ac)</sub> al 48 % (0,5 ml) a 120 °C durante 17h. La reacción se enfrió y luego se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido. El sólido se trató con NaHCO<sub>3(ac)</sub> sat. (10 ml) y se sonicó para obtener una suspensión uniforme, después se filtró y el residuo se lavó con agua (2x), se trituró en EtOH y se secó al aire para producir el compuesto del título (26 mg), se aisló como un sólido de color mostaza. t<sub>R</sub> 7,04 min (91 %, HPLC2); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 11,87 (1H, s), 10,48 (1H, s), 8,17 (1H, d, J 11,4 Hz), 8,01 (1H, d, J 8,4 Hz), 7,82 (1H, d, J 8,4 Hz), 7,54 (1H, d, J 8,4 Hz), 7,41-7,38 (2H, m), 7,06 (1H, d, J 9,6 Hz), 7,00 (1H, t, J 8,4 Hz), 6,89 (1H, bt, J 8,4 Hz), 6,74 (1H, bt, J 8,4 Hz), 6,36 (1H, t, J, 7,8 Hz); m/z (MH<sup>+</sup>) 340,11.

3-(3-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)imidazo [1,5-a]piridin-1-il)piridin-2-ol (144).



Se calentó 4-fluoro-2-(1-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-3-il)fenol (150 mg) en HBr<sub>(ac)</sub> al 48 % (0,5 ml) a 120 °C durante 17h. La reacción se enfrió y luego se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido. El sólido se trató con NaHCO<sub>3(ac)</sub> (10 ml) y se sonicó hasta obtener una suspensión uniforme, después se filtró y el residuo se lavó con agua (2x), y se secó al aire para obtener el compuesto del título (127 mg) como un sólido de color amarillo. t<sub>R</sub> 7,14 min (100 %, HPLC2); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 11,75 (1H, s), 10,37 (1H, s), 8,17 (1H, d, J 9,0 Hz), 7,99 (1H, d, J 6,0 Hz), 7,79 (1H, d, J 7,2 Hz), 7,33 (1H, d, J 5,4 Hz), 7,31 (1H, dd, J 9,0, 3,0 Hz), 7,19 (1H, t, J 11,4, 2,4 Hz), 7,01 (1H, dd, J 9,0, 4,2 Hz), 6,82 (1H, dd, J 9,0, 6,0 Hz), 6,68 (1H, t, J 6,6 Hz), 6,32 (1H, t, J 6,6 Hz); m/z (MH<sup>+</sup>) 322,10.

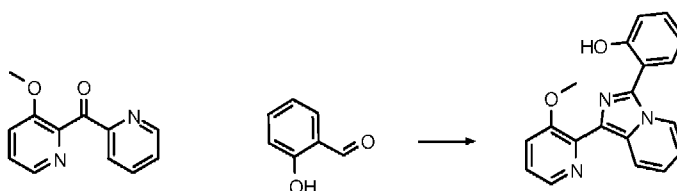
3-(3-(2-Hidroxi-5-metilfenil)imidazo [1,5-a] piridin-1-il)piridin-2-ol (147).



2-(1-(2-Metoxipiridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-3-il)-4-metilfenol (130 mg) se calentó en HBr<sub>(ac)</sub> al 48 % (0,5 ml) a 120 °C durante 17h. La reacción se enfrió y luego se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido. El sólido se trató con NaHCO<sub>3(ac)</sub> (10 ml) y se sonicó hasta obtener una suspensión uniforme, después se filtró y el residuo se lavó con agua (2x), hexano (1x), éter (1x), y se secó al aire para obtener el compuesto del título (108 mg) como un sólido de color amarillo. t<sub>R</sub> 7,66 min (98 %, HPLC2); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 12,21 (1H, s), 10,59 (1H, s), 8,06 (1H, d, J 9,6 Hz), 7,99 (1H, d, J 6,6 Hz), 7,95 (1H, d, J 7,2 Hz), 7,54 (1H, d, J 6,0 Hz), 7,40 (1H, s), 7,32 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,16 (1H, t, J 7,2 Hz), 7,01-7,05 (2H, m), 6,43 (1H, t, J 6,6 Hz), 2,29 (3H, s); m/z (MH<sup>+</sup>) 318,12.

2-(1-(3-Metoxipiridin-2-il)imidazo[1,5-a]piridin-3-il)fenol (3)

5



10

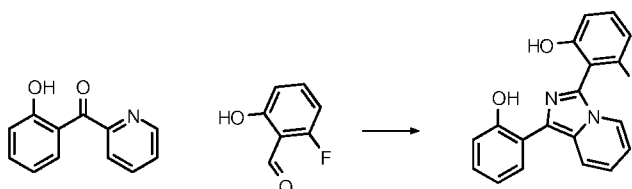
15

El compuesto del título se preparó empleando el método general H utilizando (3-metoxipiridin-2-il)(piridin-2-il)metanona (150 mg), salicilaldehído (225  $\mu$ l) y acetato de amonio (540 mg) suspendido en AcOH (3 ml) con calentamiento a 60 °C durante 18h. El producto se extrajo con DCM para producir el producto en bruto que se purificó adicionalmente en SiO<sub>2</sub> usando gradiente MeOH/DCM 0-0 % 5CV, 0-10 % de 20CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para producir el compuesto del título (165 mg) como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta$  12,77 (1H, bs), 8,58 (1H, dt, J 7,4, 1,1 Hz), 8,49 (1H, dt, J 9,3, 1,3 Hz), 8,30 (1H, dd, J 4,7, 1,4 Hz), 7,81 (1H, dd, J 7,9, 1,7 Hz), 7,32 (1H, dd, J 8,3, 1,3 Hz), 7,30 (1H, ddd, J 8,2, 7,3, 1,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J 8,4, 4,6 Hz), 7,17 (1H, dd, J 8,3, 1,3 Hz), 6,99 (1H, dt, J 7,4, 1,3 Hz), 6,94 (1H, ddd, J 9,3, 6,4, 0,9 Hz), 6,76 (1H, ddd, J 7,5, 6,3, 1,3 Hz), 3,99 (3H, s); m/z (MH<sup>+</sup>) 318,13.

20

3-Fluoro-2-(1-(2-hidroxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il)fenol (18)

25



30

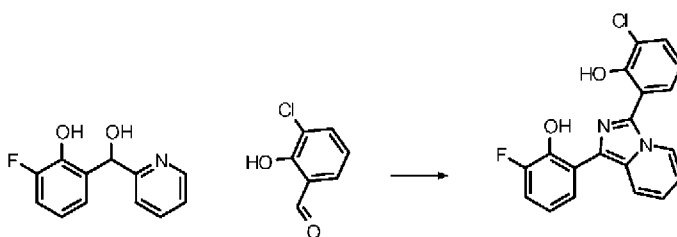
35

El compuesto del título se preparó empleando el método general H usando (2-hidroxifenil) (piridin-2-il) metanona (60 mg), 2-fluoro-6-hidroxibenzaldehído (127 mg), acetato de amonio (23 mg) disuelto en AcOH (2 ml). La reacción se calentó 110 °C durante ~18 h. La muestra se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc (3x) para producir el producto bruto que se adsorbió sobre SiO<sub>2</sub> y se evaporó el disolvente. La muestra se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en 12 g de SiO<sub>2</sub> usando un gradiente EtOAc/hexanos 0-0 % 3CV, 0-50 % de 20CV y la fracción diana se recogió para producir el compuesto del título (42,5 mg) como un sólido naranja pálido. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta$  9,52 (1H, bs), 7,99 (1H, d, J 9,5 Hz), 7,87 (1H, J 6,4 Hz), 7,74 (1H, dd, J 7,7, 1,3 Hz), 7,38 (1H, td, J 8,3, 6,7 Hz), 7,27 (1H, ddd, J 8,1, 7,2, 1,5 Hz), 7,11 (1H, dd, J 8,2, 1,3 Hz), 7,03-7,00 (2H, m), 6,99 (1H, dt, J 8,3, 0,9 Hz), 6,86-6,80 (2H, m), un fenol no observado; m/z (MH<sup>+</sup>) 321,10.

40

2-Cloro-6-(1-(3-fluoro-2-hidroxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il)fenol (41)

45



50

55

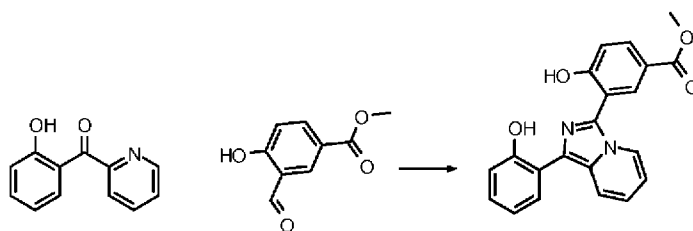
El compuesto del título se preparó empleando el método general H usando 2-fluoro-6-(hidroxilo (piridin-2-il) metil) fenol (110 mg), 3-cloro-2-hidroxibenzaldehído (220 mg) y acetato de amonio (180 mg) suspendido en ácido acético (4,0 ml) con la reacción calentada a 110 °C durante 18 H. La goma aislada se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente EtOAc/hexanos de 0-50 % 33 VC para proporcionar los compuestos del título como un sólido marrón pálido (13 mg, 8 %). t<sub>R</sub> 9,31 min (89 %, HPLC2); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO, 600 MHz)  $\delta$  12,10 (1H, s), 10,44 (1H, bs), 8,10 (1H, d, J 9,6 Hz), 7,98 (1H, d, J 6,6 Hz), 7,67 (1H, d, J 7,2 Hz), 7,58 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,55 (1H, J 7,2 Hz), 7,04-7,11 (3H, m), 6,89-6,92 (2H, m); m/z (MH<sup>+</sup>) 355,07.

60

4-Hidroxil-3-(1-(2-hidroxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il)benzoato de metilo (22)

65

5



10

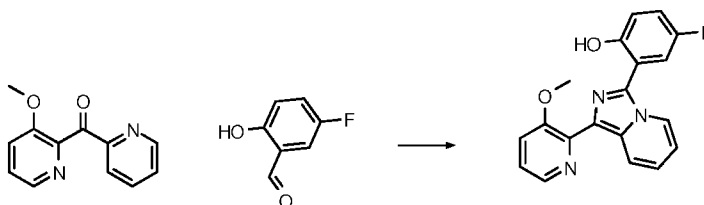
El compuesto del título se preparó empleando el método general H usando (2-hidroxifenil) (piridin-2-il) metanona (60 mg), 3-formil-4-hidroxibenzoato de metilo (127 mg), acetato de amonio (23 mg) disuelto en AcOH (2 ml) con la reacción calentada a 110 °C durante ~18 h. La muestra se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en 12 g de SiO<sub>2</sub> usando un gradiente EtOAc/hexanos 0-0 % 3CV, 0-50 % de 20CV y las fracciones diana se recogieron para producir el compuesto del título (90 mg) en forma de un sólido de color tostado pálido. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 9,92 (2H, bs), 8,45 (1H, d, J 2,1 Hz), 8,44 (1H, dt, J 7,3, 0,9 Hz), 8,04 (1H, dd, J 8,6, 2,1 Hz), 7,93 (1H, dt, J 9,4, 1,2 Hz), 7,67 (1H, dd, J 7,7, 1,7 Hz), 7,28 (1H, ddd, J 8,2, 7,3, 1,6 Hz), 7,22 (1H, d, J 8,6 Hz), 7,11 (1H, dd, J 8,2, 1,3 Hz), 7,02 (1H, dt, J 7,5, 1,3 Hz), 6,96 (1H, ddd, J 9,3, 6,4, 1,0 Hz), 6,84 (1H, ddd, J 7,4, 6,4, 1,2 Hz), 3,94 (3H, s); m/z (MH<sup>+</sup>) 361,12.

15

20

4-Fluoro-2-(1-(3-metoxipiridin-2-il)imidazo [1,5-a] piridin-3-il)fenol (56)

25



30

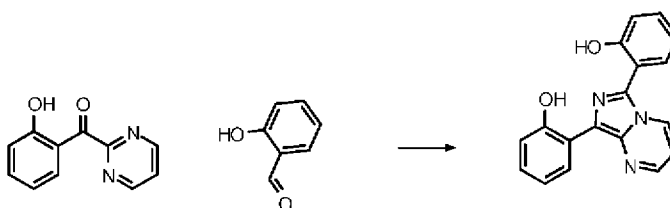
El compuesto del título se preparó empleando el método general H usando (3-metoxipiridin-2-il) (piridin-2-il) metanona (50 mg), 5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (72 mg) y acetato de amonio (180 mg) suspendido en AcOH (1 ml) con la reacción calentada durante 22 h a 60 °C. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida en 4g de SiO<sub>2</sub> usando gradiente EtOAc/hexanos 0-0 % 3CV, 0-100 %, 30CV para producir el compuesto del título (62 mg) como un sólido amarillo. t<sub>R</sub> 5,66min (>95 % de HPLC1); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 8,55-8,52 (2H, m), 8,32 (1H, d, J 4,7 Hz), 7,51 (1H, d, J 9,6 Hz), 7,35 (1H, d, J 8,2 Hz), 7,22 (1H, dd, J 8,2, 4,7 Hz), 7,12 (1H, dd, J 9,0, 5,1 Hz), 7,4-6,99 (2H, m), 6,85 (1H, t, J 6,6 Hz), 4,00 (3H, s), protón fenol no observado; m/z (MH<sup>+</sup>) 336,11.

35

40

2,2'-(Imidazo[1,5-a]pirimidina-6,8-diil)difenol (107)

45



50

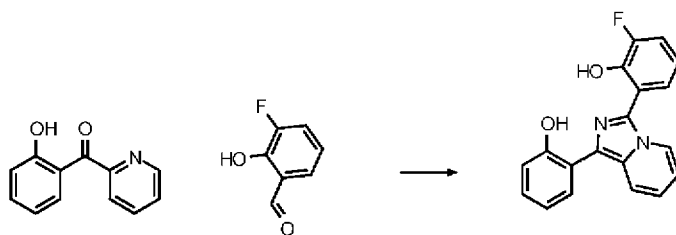
El compuesto del título se preparó empleando el método general H usando (2-hidroxifenil) (pirimidin-2-il) metanona (40 mg), 2-hidroxibenzaldehído (54 mg) y acetato de amonio (155 mg) suspendido en AcOH (0,5 ml) con la reacción calentada a 90 °C durante 22 h. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en 4g de SiO<sub>2</sub> usando gradiente EtOAc/hexanos 0-0 % 3CV, 0-100 %, 30CV y las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para producir un sólido impuro. La muestra se recrystalizó a partir de MeOH<sub>(ac)</sub> para producir el compuesto del título (4,7 mg) como un sólido amarillo pálido. t<sub>R</sub> 8,58min (92 %, HPLC1); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO, 600 MHz) δ 12,31 (1H, s), 10,46 (1H, s), 8,67 (1H, d, J 7,8 Hz), 8,45-8,43 (1H, m), 8,31 (1H, d, J 7,6 Hz), 7,59 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,44 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,17 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,10 (1H, d, J 8,2 Hz), 7,05 (1H, t, J 6,9 Hz), 6,99-6,94 (2H, m), 6,93 (1H, d, J 8,2 Hz); m/z (MH<sup>+</sup>) 304,11.

55

60

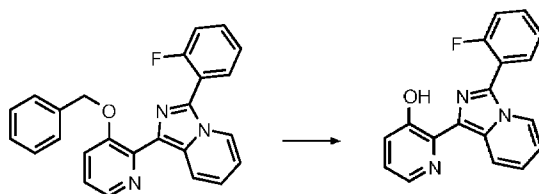
2-Fluoro-6-(1-(2-hidroxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il)fenol (10).

65



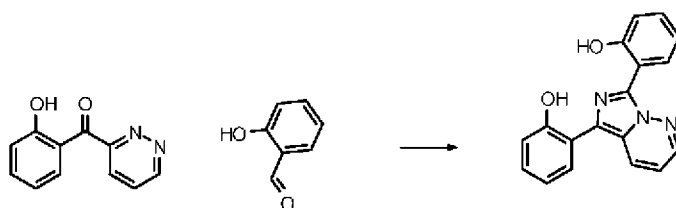
El compuesto del título se preparó empleando el Método general H usando 3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (260 mg), (2-hidroxifenil) (piridin-2-il) metanona (120 mg) y acetato de amonio (240 mg) suspendido en ácido acético (6,2 ml) con la reacción calentada a 110 °C durante 18 h. El producto bruto extraído se adsorbió sobre SiO<sub>2</sub> y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente EtOAc/hexanos 0-50 % 35CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron produciendo un sólido que se sometió a sonicación en etanol, se filtró, se lavó con etanol y se secó al aire para producir el compuesto del título (20 mg) como un sólido amarillo. *t<sub>R</sub>* 6,12 min (99 %, HPLC2); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO, 600 MHz) δ 11,77 (1H, s), 10,60 (1H, bs), 8,07 (1H, d, J 9,6 Hz), 7,94 (1H, d, J 7,2 Hz), 7,83 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,35-7,38 (2H, m), 7,13 (1H, t, J 7,2 Hz), 7,03-6,98 (2H, m), 6,93-6,90 (2H, m), 6,84 (1H, t, J 6,6 Hz); m/z (MH<sup>+</sup>) 321,11.

2-(3-(2-Fluorofenil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il)piridin-3-ol (13)



Se disolvió 1-(3-(benciloxi)piridin-2-il)-3-(2-fluorofenil)imidazo[1,5-a]piridina (18 mg) en HBr al 48 % (1 ml) y se calentó a 70 °C durante 3 h después de lo cual se enfrió la reacción y se extrajo con hexanos (3x) para eliminar BnBr antes de ser básico con NH<sub>3(ac)</sub> conc. y retamponarse a pH 4-5 mediante la adición de AcOH. El producto se extrajo con EtOAc (3x) para producir el producto en bruto que se adsorbió sobre SiO<sub>2</sub> para la purificación. La purificación se llevó a cabo en 4g SiO<sub>2</sub> usando un gradiente EtOAc/hexanos 0-0 % 3CV, 0-100 % 30CV. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron para producir el compuesto del título (11 mg) como un sólido amarillo. *t<sub>R</sub>* 5,56min (>95 % de HPLC1); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 12,3 (1H, bs), 8,87 (1H, d, J 9,5 Hz), 8,22 (1H, dd, J 4,7, 1,3 Hz), 7,91-7,88 (1H, m), 7,77 (1H, dt, J 7,6, 1,6 Hz), 7,56-7,51 (1H, m), 7,37 (1H, dt, J 7,5, 1,1 Hz), 7,32-7,27 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J 8,1, 4,5 Hz), 7,04 (1H, dd, J 9,0, 6,5 Hz), 6,81 (1H, t, J 6,8 Hz); m/z (MH<sup>+</sup>) 306,10.

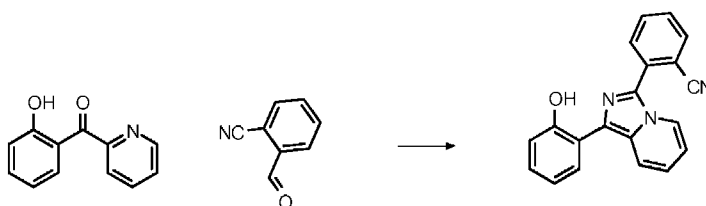
2-(Imidazo[1,5-b]piridazina-5,7-diil)difenol (102).



El compuesto del título se preparó empleando el método general H usando (2-hidroxifenil) (piridazin-3-il) metanona (26 mg), 2-hidroxibenzaldehído (35 mg) y acetato de amonio (100 mg) suspendido en ácido acético (0,5 ml) con la reacción calentada inicialmente a 80 °C durante 17 h, después más a 90 °C durante 6 h. La mezcla resultante se trituró con hexanos (3x) antes de cristalizar el residuo a partir de EtOH/agua para producir el compuesto del título (25 mg) como un sólido amarillo brillante. *t<sub>R</sub>* 5,48 min (>95 % de HPLC1); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO, 600 MHz) δ 12,33 (1H, s), 10,46 (1H, s), 8,65 (1H, d, J 8,0 Hz), 8,53 (1H, d, J 4,4 Hz), 8,42 (1H, d, J 9,3 Hz), 7,69 (1H, d, J 7,7 Hz), 7,36 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,07-7,00 (3H, m), 6,99 (1H, t, J 7,5 Hz), 6,93 (1H, ddd, J 9,3, 4,1, 1,4 Hz); m/z (MH<sup>+</sup>) 304,11.

2-(1-(2-Hidroxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il)benzocitrilo (16).

5



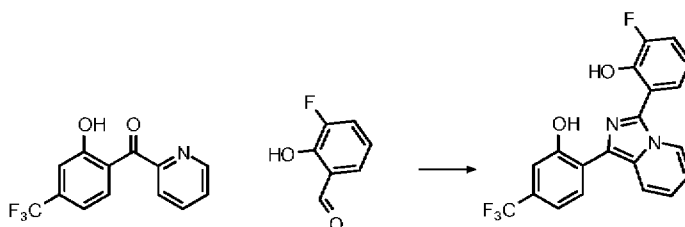
10

El compuesto del título se preparó empleando el método general H usando (2-hidroxifenil) (piridin-2-il) metanona (60 mg), 2-formilbenzonitrilo (118 mg) y acetato de amonio (23 mg) suspendido en ácido acético (1,5 ml) con la reacción calentada a 110 °C durante 18 h. El producto bruto extraído se adsorbió sobre SiO<sub>2</sub> y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente EtOAc/hexanos 0-0 % 3CV, 0-60 % 35CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para producir el compuesto del título (20 mg) como un sólido amarillo oscuro. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 11,68 (1H, s), 8,09 (1H, dt, J 7,2, 1 Hz), 8,05 (1H, dt, J 9,3, 1,2 Hz), 7,91 (1H, ddd, J 7,8, 1,3, 0,6 Hz), 7,84 (1H, ddd, J 7,9, 1,3, 0,7 Hz), 7,80-7,75 (2H, m), 7,60 (1H, dt, J 7,6, 1,3 Hz) 7,22 (1H, ddd, J 8,9, 7,3, 1,6 Hz), 7,10 (1H, dd, J 8,1, 1,3 Hz), 6,99-6,95 (2H, m), 6,79 (1H, ddd, J 7,2, 6,5, 1,2 Hz); m/z (MH<sup>+</sup>) 312,11.

15

2-(3-(3-Fluoro-2-hidroxifenil)imidazo [1,5-a] piridin-1il)-5-(trifluorometil)fenol (98).

20



25

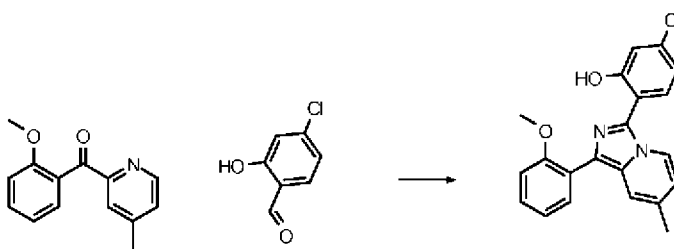
30

El compuesto del título se preparó empleando el método general H usando (2-hidroxi-4-(trifluorometil) fenil)(piridin-2-il)metanona (60 mg), 3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (100 mg) y acetato de amonio (90 mg) suspendido en ácido acético (2,5 ml) con la reacción calentada a 110 °C durante 18 h. La muestra se adsorbió sobre SiO<sub>2</sub> y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente EtOAc/hexanos 0-40 % 33CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para producir el compuesto del título (54 mg) como un sólido amarillo. t<sub>R</sub> 10,86 min (98 %, HPLC2). <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO, 600 MHz) δ 12,26 (1H, bs), 10,56 (1H, bs), 8,13 (1H, d, J 9,0 Hz), 8,05 (1H, d, J 8,4 Hz), 7,97 (1H, d, J 7,2 Hz), 7,23-7,39 (2H, m), 7,19-7,23 (2H, m), 7,11 (1H, dd, J 9,6, 7,2 Hz), 7,00 (1H, m), 6,89 (1H, t, J 7,2 Hz); m/z (MH<sup>+</sup>) 389,08.

35

5-Cloro-2-(1-(2-metoxifenil)-7-metilimidazo[1,5-a] piridin-3-il)fenol (100).

40



45

50

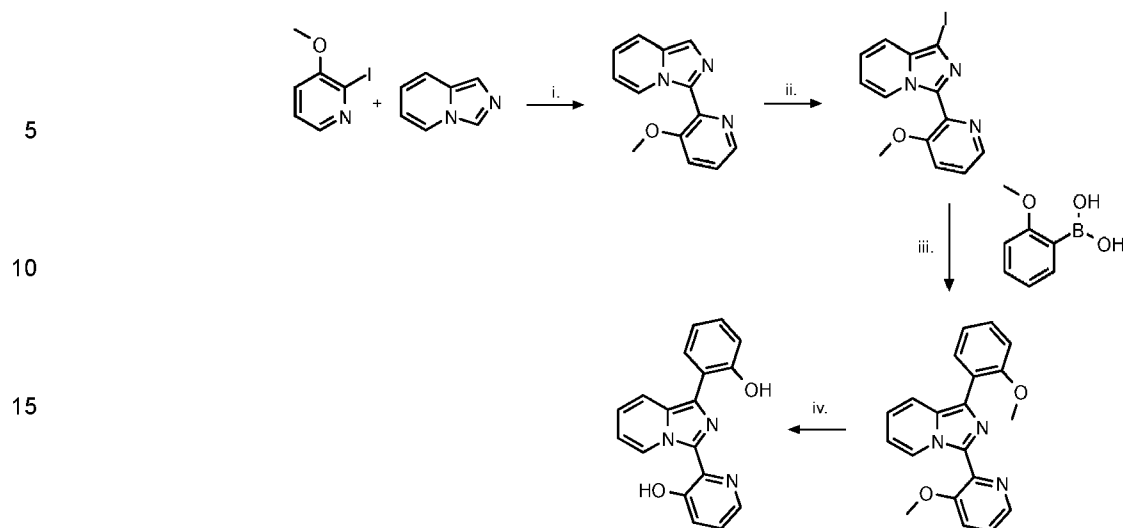
El compuesto del título se preparó empleando el método general H usando (2-metoxifenil)(4-metilpiridin-2-il)metanona (50 mg), 4-cloro-2-hidroxibenzaldehído (68 mg) y acetato de amonio (80 mg) suspendido en ácido acético (2,5 ml) con la reacción calentada a 110 °C durante 18 h. La muestra se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente EtOAc/hexanos 0-25 % 12CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja. <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO, 600 MHz) δ 11,24 (1H, bs), 7,90 (1H, d, J 7,2 Hz), 7,61-7,57 (2H, m), 7,34-7,28 (2H, m), 7,19 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,08-7,02 (3H, m), 6,60 (1H, dd, J 7,2, 1,8 Hz), 3,82 (3H, s), 2,29 (3H, s); m/z (MH<sup>+</sup>) 365,10.

55

2-(1-(2-Hidroxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-3-ol (95)

60

65



i) Pd(OAc)<sub>2</sub>, KOAc, PPh<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>NBr; ii) Ácido borónico, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; iv) HBr(ac)

### 3-(3-Metoxipiridin-2-il)imidazo[1,5-a]piridina

Una adaptación del método descrito por Huang, C. et al. Chem. Letts. 2011, 40, págs. 1053-1054.

Imidazo[1,5-a]piridina (260 mg), 2-yodo-3-metoxipiridina (520 mg), Pd(OAc)<sub>2</sub> (24 mg), PPh<sub>3</sub> (58 mg), KOAc (1,08 g) y Bu<sub>4</sub>NBr (1,42 g) se suspendieron en tolueno (6 ml) y se colocaron bajo Ar. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 19 h, momento en el cual la reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un tapón de Celite®. Se añadió SiO<sub>2</sub> al filtrado y se evaporó el disolvente para producir el producto bruto adsorbido en SiO<sub>2</sub>. El SiO<sub>2</sub> se cargó en seco en una columna de 12 g de SiO<sub>2</sub> y se purificó usando gradiente de MeOH/EtOAc 0-0 % de 10CV, 0-10 % de 40CV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para producir el compuesto del título (172 mg) que se usó sin manipulación adicional. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 8,88 (1H, d, J 7,3 Hz), 8,27 (1H, dd, J 4,5, 1,1 Hz), 7,61 (1H, s), 7,46 (1H, d, J 9,2 Hz), 7,33 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,23 (1H, dd, J 8,4, 4,6 Hz), 6,75 (1H, dd, J 9,0, 6,3 Hz), 6,55 (1H, ddd, J 7,3, 6,5, 1,2 Hz), 3,89 (3H, s).

### 1-Yodo-3-(3-metoxipiridin-2-il)imidazo [1,5-a]piridina

Se empleó el método de Shinahara, F. et al. Tetrahedron 2009, 65, págs. 5062-5073.

Se añadió yodo (80 mg) a una solución de 3-(3-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,5-a]piridina (48 mg) en THF bajo Ar y la solución resultante se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después de este tiempo, la reacción se interrumpió mediante dilución con EtOAc y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (ac) sat. La capa de EtOAc se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (2x) antes de secar los extractos combinados y se evaporó el disolvente para producir el producto del título (46 mg) que se usó sin manipulación adicional. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 8,69 (1H, d, J 7,3 Hz), 8,31 (1H, dd, J 4,6, 1,3 Hz), 7,40-7,35 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J 8,4, 4,6 Hz), 6,87 (1H, ddd, J 9,2, 6,6, 0,9 Hz), 6,64 (1H, ddd, J 7,3, 6,5, 1,2 Hz), 3,91 (3H, s).

### 1-(2-Metoxifenil)-3-(3-metoxipiridin-2-il)imidazo [1,5-a] piridina

1-Yodo- 3- (piridin-2-il) imidazo [1,5-a] piridina (120 mg) disuelta en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió a ácido 2-metoxifenilborónico (65 mg), Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (ac) (120 mg) en un vial purgado con Ar antes de añadir agua (430 µl). La reacción se agitó durante 2 min después se colocó en un bloque de calentamiento a 95 °C y se agitó durante ~6 h después de lo cual la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron y el disolvente se evaporó para producir el producto bruto. La muestra se purificó inicialmente en 4 de columna de SiO<sub>2</sub> columna usando EtOAc/hexanos gradiente 0-0 % 3CV, 0-100 % de 30CV, 100-100 % de 10CV que se contaminó con óxido de trifenilfosfina (TPPO). La muestra se purificó adicionalmente en 4 g de SiO<sub>2</sub> que eluía con AcOH al 2 % en DCM para eliminar selectivamente el TPPO. Una vez eluido, el disolvente se cambió a MeOH/DCM usando un gradiente 0-0 % 3CV, 0-5 % 20CV para producir el producto del título (49 mg) que se usó sin manipulación adicional. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 8,61 (1H, d, J 7,4 Hz), 8,35 (1H, dd, J 4,6, 1,3 Hz), 7,82 (1H, dd, J 7,6, 1,7 Hz), 7,61 (1H, d, J 9,2 Hz), 7,37 (1H, dd, J 8,4, 1,1 Hz), 7,34-7,28 (2H, m), 7,07 (1H, dt, J 7,4, 0,8 Hz), 7,01 (1H, d, J 8,2 Hz), 6,79 (1H, ddd, J 9,3, 6,4, 0,8 Hz), 6,60 (1H, ddd, J 7,4, 6,4, 1,2 Hz), 3,91 (3H, s), 3,86 (3H, s).

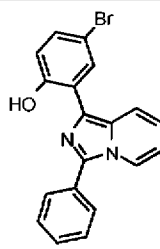
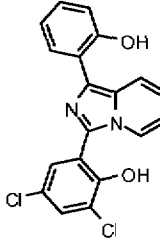
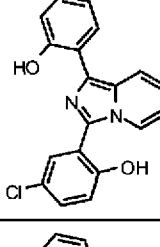
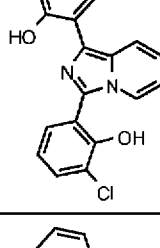
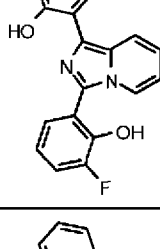
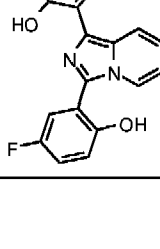
### 2-(1- 2-Hidroxifenil)imidazo[1,5-a] piridin-3-il)piridin-3-ol

Se disolvió 1-(2-metoxifenil)-3-(3-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,5-a]piridina (48 mg) en  $\text{HBr}_{(\text{ac})}$  al 48 % (0,5 ml) y se calentó a 100 °C durante 22h, tras lo cual el SM seguía presente. La temperatura de reacción fue aumentada hasta 120 °C y el calentamiento continuó durante más de 24 horas después de lo cual  $\text{HBr}_{(\text{ac})}$  (0,5 ml) adicional al 48 % y el calentamiento continuó hasta que se continuó durante 2 h más después de lo cual la reacción se dejó enfriar O/N antes de inactivarla con  $\text{NH}_{3(\text{ac})}$  conc. La muestra resultante se solubilizó con un gran volumen de EtOAc y se separó de la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con porciones más pequeñas de EtOAc (2x) antes de secar los extractos combinados y se evaporó el disolvente para producir el objetivo en bruto. La muestra se recrystalizó en MeOH para producir el compuesto del título (4,2 mg) como un sólido canela. HPLC (230 nm)  $t_{\text{R}}$  5,93 min (86 %),  $^1\text{H}$  RMN ( $d_6$ DMSO, 600 MHz)  $\delta$  13,07 (1H, bs), 10,01 (1H, dt, J 7,3, 1,2 Hz), 10,00 (1H, bs), 8,28 (1H, dd, J 4,8, 1,6 Hz), 7,85 (1H, dt, J 9,2, 1,2 Hz), 7,58 (1H, dd, J 7,7, 1,9 Hz), 7,47 (1H, dd, J 8,0, 1,3 Hz), 7,33 (1H, dd, J 8,4, 4,8 Hz), 7,25 (1H, dt, J 7,6, 4,8 Hz), 7,25 (1H, dt, J 7,6, 1,5 Hz), 7,12 (1H, ddd, J 9,1, 6,5, 1,1 Hz), 7,06 (1H, dt, J 7,6, 1,5 Hz), 7,03 (1H, dd, J 8,2, 0,9 Hz), 6,97 (1H, dt, J 7,6, 1,3 Hz),  $m/z$  (MH $^+$ ) 304,11.

Se usó una combinación de los métodos generales descritos anteriormente para preparar los compuestos mostrados en la Tabla 2. La tabla detalla el número de referencia (n.º), estructura, método general usado (método) y la masa molecular observada para el objetivo (Obs M/z M+H $^+$ ).

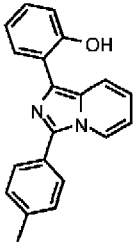
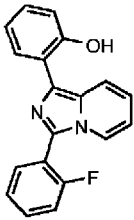
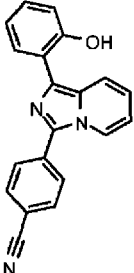
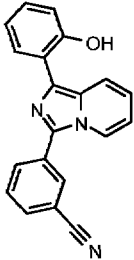
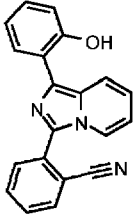
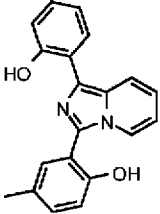
Tabla 2: Compuestos de fórmula (I)

Nº.	Estructura	Método	Obs M/z M+H $^+$
1		H	317,13
2		D	303,12
3		H	318,13
4		D	304,11
5		D	287,12

N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
6		D	365,03
7		H	371,04
8		H	337,07
9		H	337,07
10		H	321,11
11		H	321,10

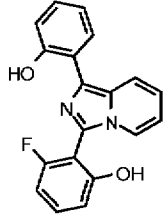
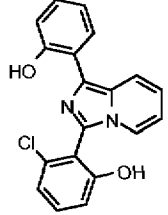
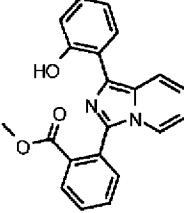
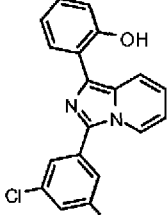
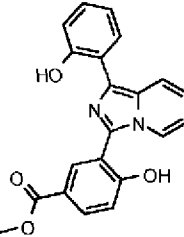
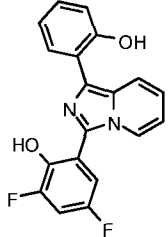
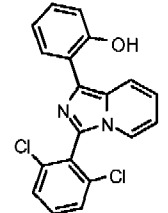
60

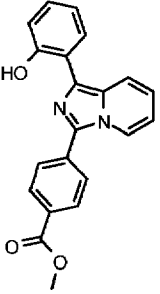
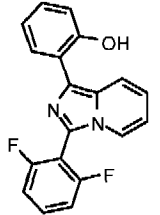
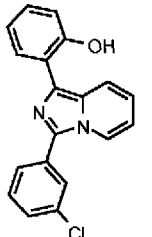
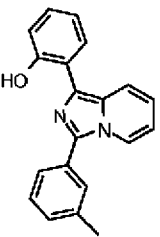
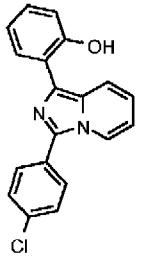
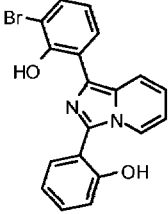
65

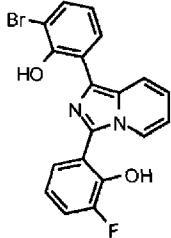
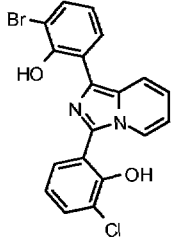
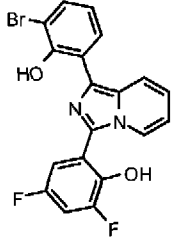
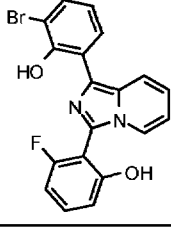
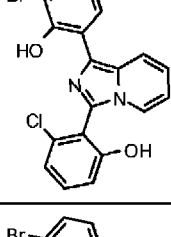
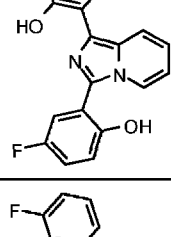
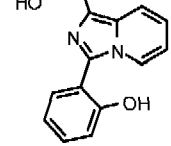
N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5 12		H	301,04
15 13		H	305,11
25 14		H	312,11
35 15		H	312,11
45 16		H	312,11
55 17		H	317,13

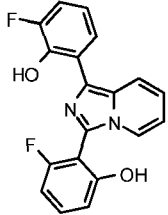
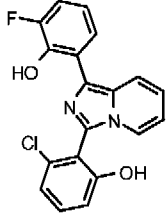
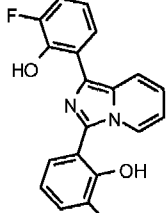
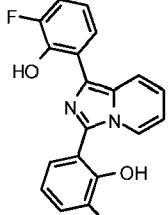
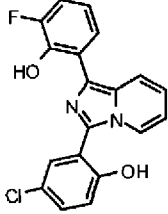
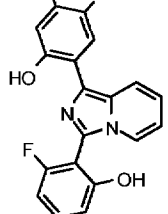
60

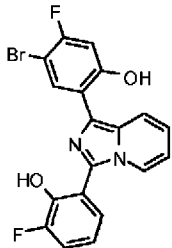
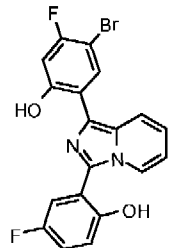
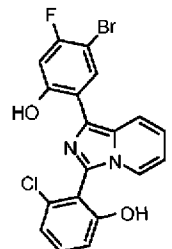
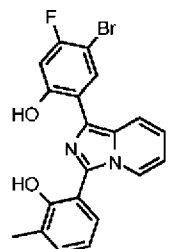
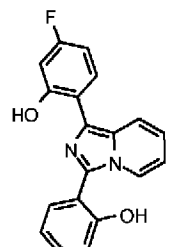
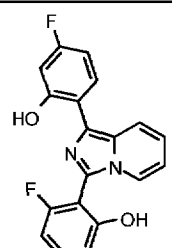
65

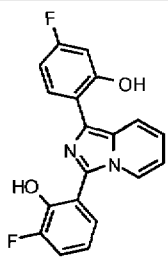
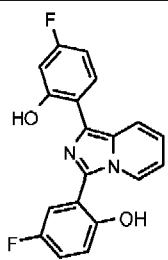
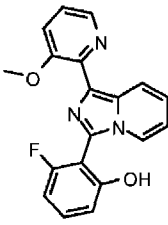

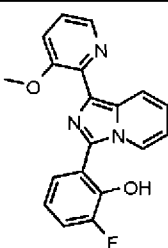
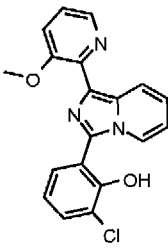
N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5 10		H	321,10
15 20		H	337,07
25 30		H	345,12
35 40		H	355,04
45 50		H	361,12
55 60		H	339,09
65		H	355,04

N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
25		H	345,12
26		H	323,10
27		H	321,08
28		H	301,13
29		H	321,08
30		H	381,02

N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5 10		H	399,01
15 20		H	414,99
25 30		H	417,01
35 40		H	399,01
45 50		H	414,99
55 60		H	399,01
65		H	321,10

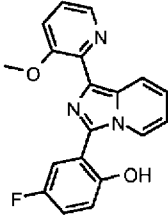
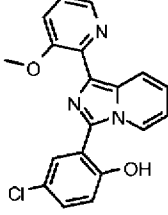
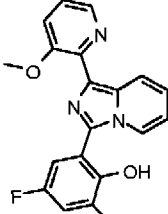
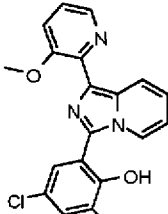
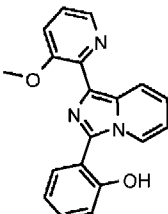
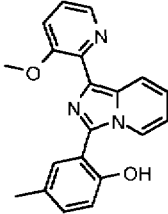
N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5 10		H	339,09
15 20		H	355,06
25 30		H	339,09
35 40		H	355,07
45 50		H	355,06
55 60 65		H	432,98

N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5  10		H	417,01
15  20		H	417,01
25  30		H	432,98
35  40		H	413,03
45  50		H	321,30
55  60		H	339/09

N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
50		H	339,09
51		H	339,09
52		H	336,11
53		H	352,08
54		H	336,11
55		H	352,08

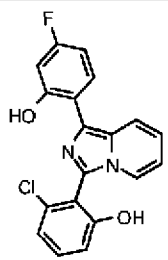
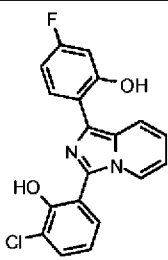
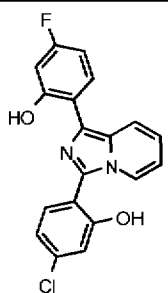
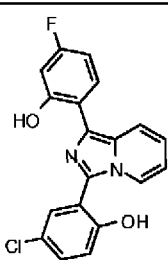
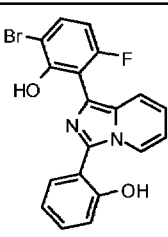
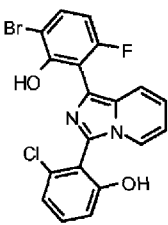
60

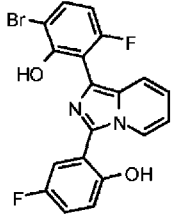
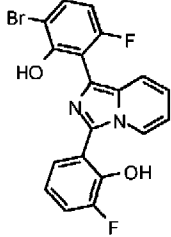
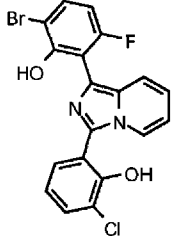
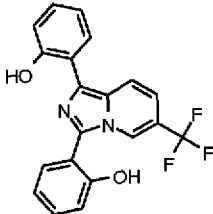
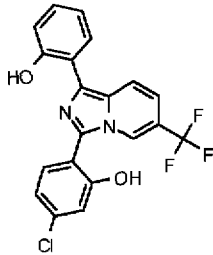
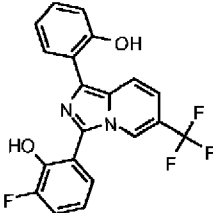
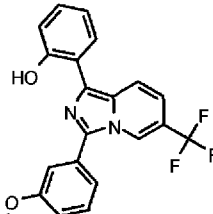
65

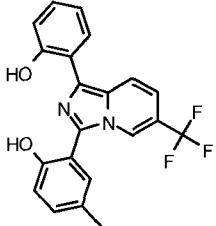
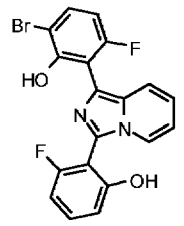
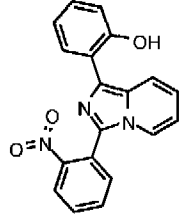
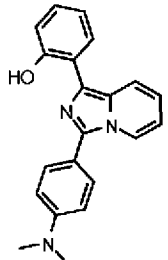
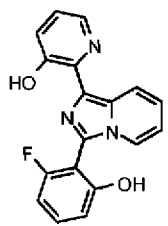
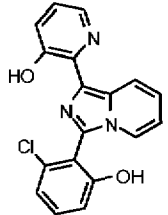
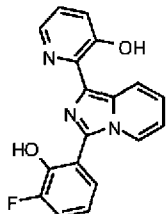
N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
56		H	336,11
57		H	352,08
58		H	354,10
59		H	386,05
60		H	352,08
61		H	332,14

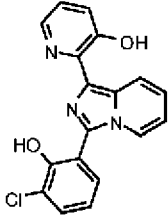
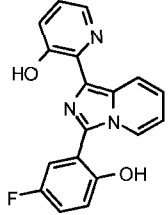
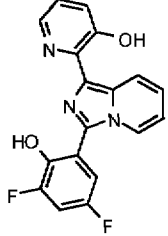
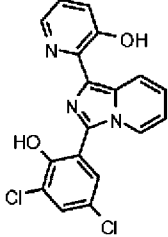
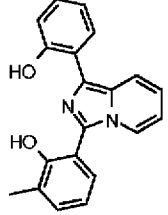
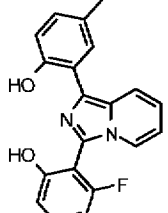
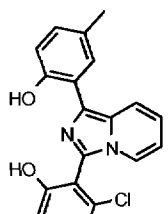
60

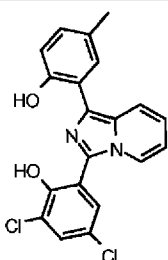
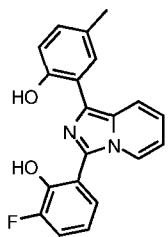
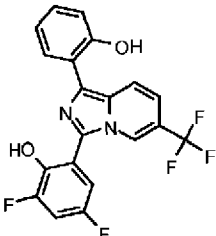
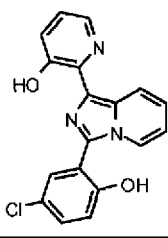
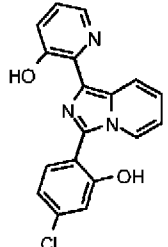
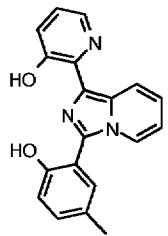
65

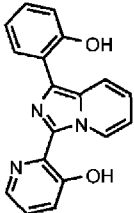
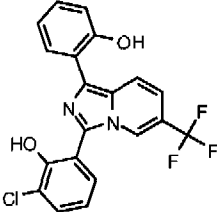
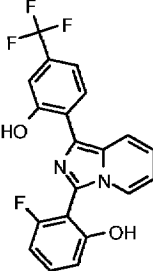
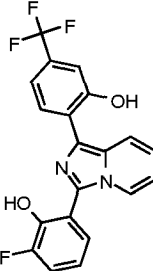
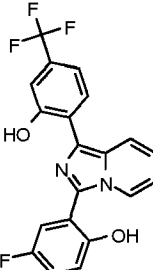
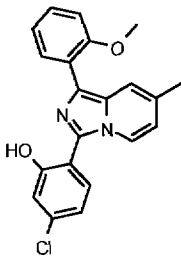
N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5 10		H	355,06
15 20		H	355,06
25 30		H	355,06
35 40		H	355,06
45 50		H	399,01
55 60		H	432,97

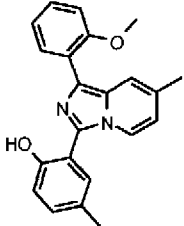
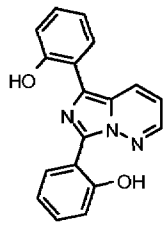
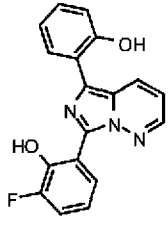
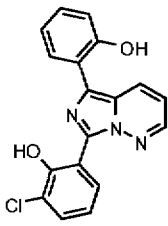
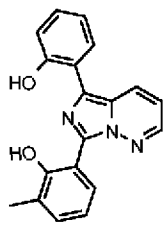
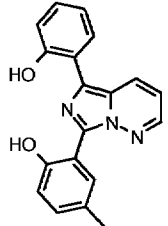
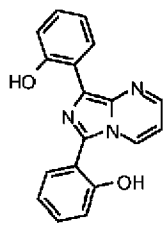
N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5 10		H	417,01
15 20		H	417,01
25 30		H	432,97
35		H	371,10
40 45		H	405,06
50 55		H	389,09
60 65		H	385,12

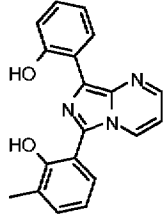
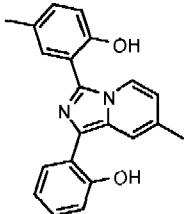
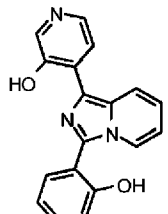
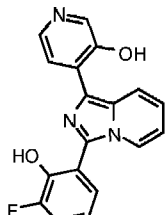
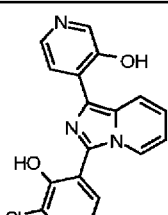
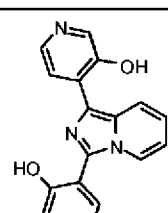
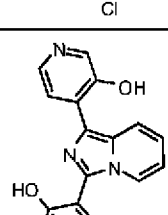
N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5 10		H	385,12
15 20		H	417,00
25		H	332,10
30 35 40		H	330,16
45		D	322,10
50 55		D	338,07
60 65		D	322,10

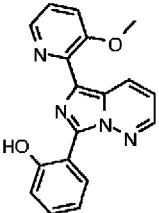
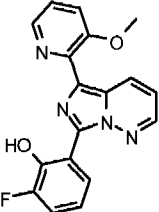
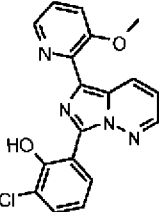
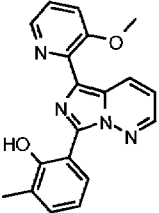
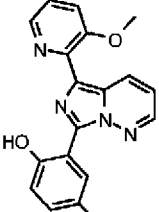
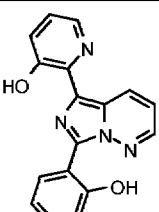
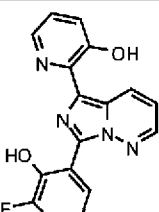
N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5 10		D	338,07
15 20		D	322,10
25 30		D	340,09
35 40		D	372,03
45 50		H	317,13
55 60		H	335,12
65		H	351,09

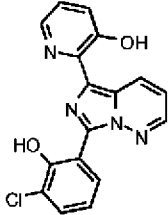
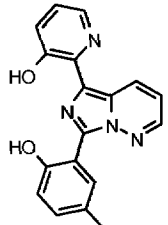
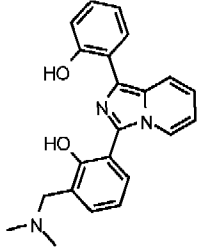
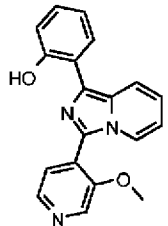
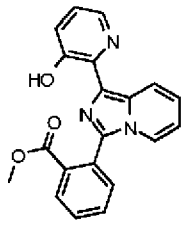
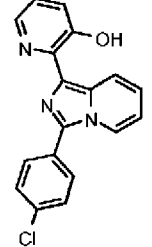
N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
89		H	385,05
90		H	335,12
91		H	407,08
92		D	338,07
93		D	338,07
94		D	318,12

N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5 10		D	304,11
15		H	405,06
20 25 30		H	389,08
35 40		H	389,08
45 50		H	389,08
55 60		H	365,10

N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5 10		H	345,16
15 20		H	304,11
25		H	322,10
30 35		H	338,07
40 45		H	318,12
50 55		H	318,12
60 65		H	304,11

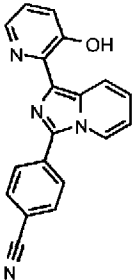
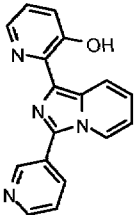
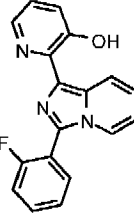
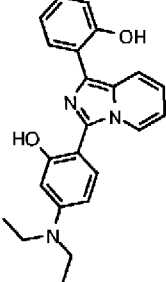
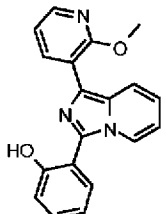
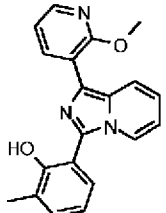
N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5 10		H	318,12
15		D	331,15
20		H	304,11
25		H	322,10
30		H	338,07
35		H	372,03
40		H	340,09

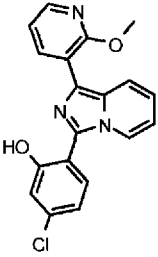
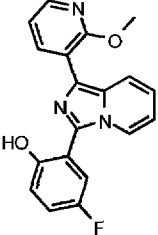
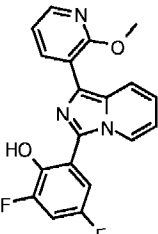
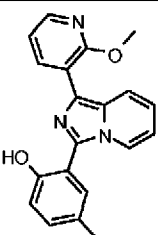
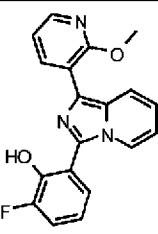
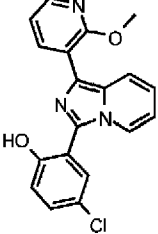
N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5 10		H	319,12
15 20		H	337,11
25 30		H	353,08
35 40		H	333,13
45 50		H	333,13
55 60		D	305,10
65		D	323,09

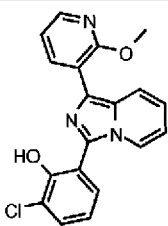
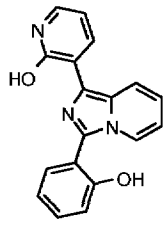
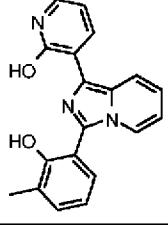
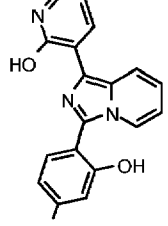
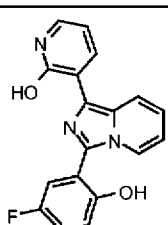
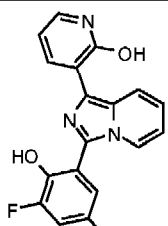
N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5 10		D	339,06
15 20		D	319,12
25 30		H	360,17
35 40		H	318,13
45		D	346,12
50 55		D	322,07

60

65

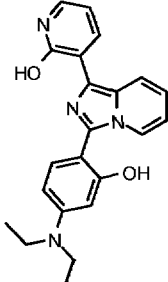
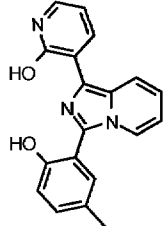
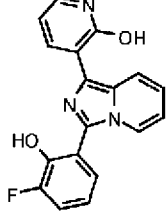
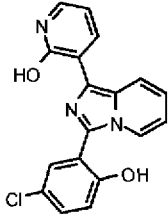
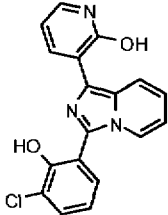
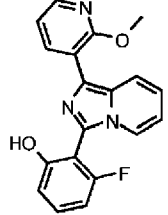
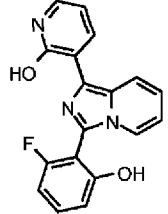
N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5 10		D	313,11
15 20		D	289,11
25 30		D	306,10
35 40		H	374,19
45 50		H	318,12
55 60		H	332,14

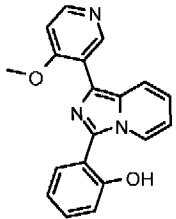
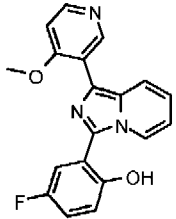
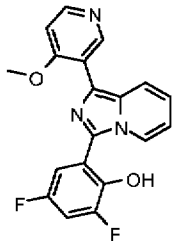
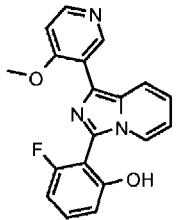
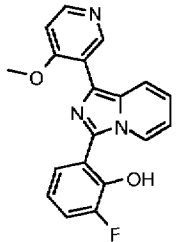
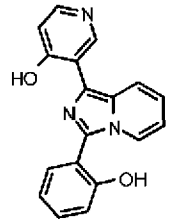
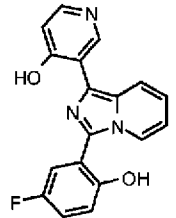
N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
134		H	352,08
135		H	336,11
136		H	354,10
137		H	332,14
138		H	336,11
139		H	352,08

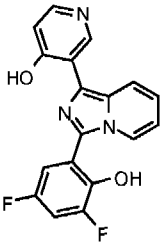
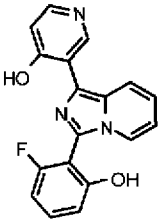
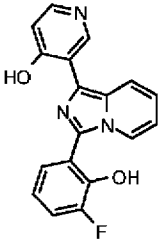
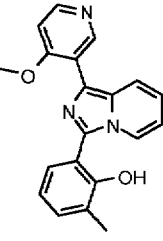
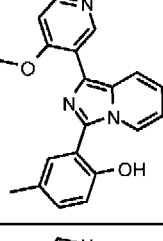
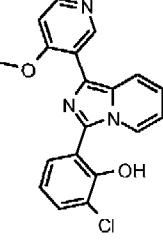
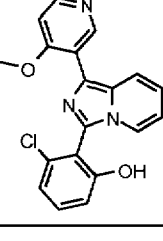
N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5 10		H	352,08
15		D	304,11
20		D	318,12
25		D	338,07
30		D	322,10
35		D	340,09

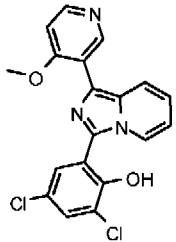
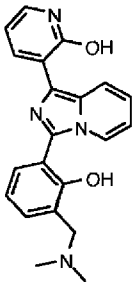
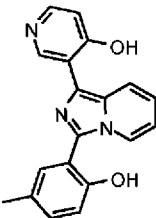
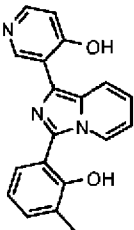
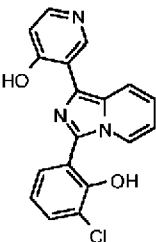
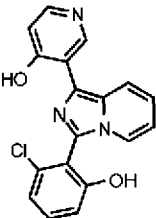
60

65

N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5 10		D	375,18
15 20		D	318,12
25 30		D	322,10
35 40		D	338,07
45 50		D	338,07
55 60		H	336,11
65		D	322,10

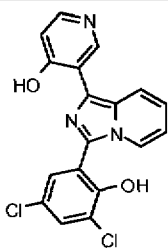
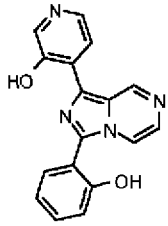
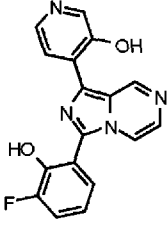
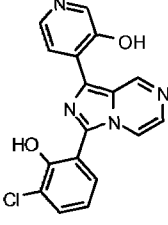
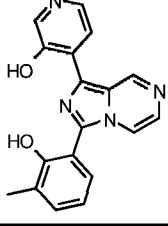
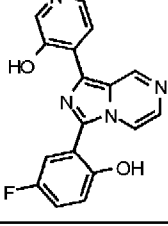
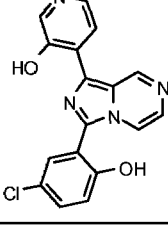
N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5 10		H	318,12
15		H	336,11
20 25		H	354,11
30 35		H	336,11
40 45		H	336,11
50 55		D	304,11
60 65		D	322,10

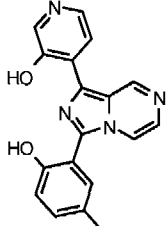
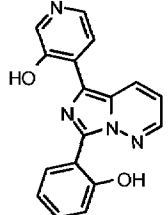
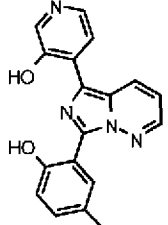
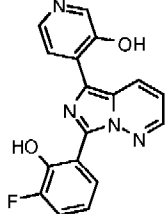
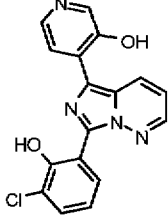
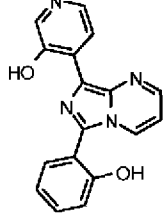
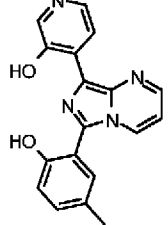
N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5 10		D	340,09
15 20		D	322,10
25 30		D	322,10
35 40		H	332,14
45 50		H	332,14
55 60		H	352,08
65		H	352,08

N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5 10		H	386,05
15 20		D	361,17
25 30		D	318,12
35 40		D	318,12
45 50		D	338,07
55 60		D	338,07

60

65

N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5 10		D	372,03
15 20		H	305,10
25 30		H	323,09
35 40		H	339,06
45 50		H	319,12
55 60		H	323,09
65		H	339,06

N°.	Estructura	Método	Obs M/z M+H <sup>+</sup>
5 10		H	319,12
15 20		H	305,10
25 30		H	319,12
35 40		H	323,09
45 50		H	339,06
55 60		H	305,10
65		H	319,12

Ensayos biológicos

Método I: Medición de la salida de Fe de las células

5 Los compuestos de la presente invención se evaluaron por su capacidad para expulsar hierro (Fe) de una célula mediante el uso del siguiente protocolo.

10 Se adquirieron cultivos celulares de la línea de neuroblastoma humano BE(2)-M17 (M17) de Sigma Aldrich (catálogo n.º: 95011816). Las células M17 se mantuvieron en medio de suero reducido Opti-MEM suplementado con suero bovino fetal al 10 % (Bovógeno, SFBSF) y se pasaron dos veces por semana. Las células se cultivaron a 37 °C en presencia del 5 % de CO<sub>2</sub>. Los suministros de cultivo se obtuvieron de Thermo Fisher a menos que se indique lo contrario.

15 Se preparó una solución de isótopo frío <sup>57</sup>Fe disolviendo <sup>57</sup>Fe metálico (>95 % de enriquecimiento, Trace Sciences International) en HCl concentrado para obtener una concentración final de 573 mM. A partir de esta solución maestra, se preparó una solución de trabajo 10 mM en agua estéril. La solución de trabajo se usó en dos meses de preparación.

20 Las células M17 se cargaron con hierro inicialmente sembrando en placas de 48 pocillos a una densidad de 0,15 x 10<sup>8</sup> células por pocillo en medio de 0,5 ml. Después de 48 h, se desechó el medio viejo. El medio recién preparado se suplementó con 20 µM de isótopo <sup>57</sup>Fe, a partir de la solución de trabajo de 10 mM de <sup>57</sup>Fe. Las células recibieron 0,2 ml de este medio enriquecido con <sup>57</sup>Fe y se devolvieron a la incubadora durante 20h. La capacidad de los compuestos experimentales para efluir hierro se determinó disolviendo los compuestos en DMSO y diluyéndolos en solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) para el tratamiento de células M17. Tras la incubación con <sup>57</sup>Fe, las células se enjuagaron dos veces con HBSS y se trataron con 0,15 ml de compuesto de ensayo durante 2 h a una concentración de 20 µM. Todos los ensayos incluyeron un vehículo relevante (0,4 % -0,8 % de DMSO) así como un control positivo (20 µM). Tras el periodo de tratamiento, se recogieron 0,1 ml de medio de las células y se analizó el contenido extracelular de <sup>57</sup>Fe mediante espectrometría de masas de acoplamiento inductivo (ICP-MS, instrumento de la serie Agilent 7700x).

30 Para realizar este protocolo, los siguientes suministros se adquirieron de Sigma Aldrich: dimetilsulfóxido anhidro (DMSO, catálogo n.º: 276855), solución salina equilibrada de Hanks suplementada con 20 mM de HEPES y 4,2 mM de bicarbonato sódico (HBSS, pH: 7,4, Catálogo n.º: H1387).

35 La capacidad de los compuestos de la invención para efluir Fe de una célula se determinó utilizando el protocolo anterior, por lo que las células que habían sido pretratadas con Fe en el medio durante 24 horas se lavaron posteriormente y se trataron con medio fresco, libre de Fe, con o sin el compuesto (20 µM). Después de 2 h, se midieron los niveles de Fe en los medios y el aumento se determinó como un aumento porcentual relativo al medio celular en ausencia del compuesto.

40 
$$\% \text{ de eflujo de Fe} = \frac{([Fe \text{ en medio}]_{\text{compuesto}} - [Fe \text{ en medio}]_{\text{sin compuesto}})}{[Fe \text{ en medio}]_{\text{sin compuesto}}} \times 100$$

45 Los datos representativos se proporcionan en la Tabla 3, donde el flujo de salida para los compuestos especificados de la invención se encuentra en los siguientes intervalos: A < 30 %, B 30-100 %, C 100-150 %; D>150 %

Tabla 3: % de eflujo de Fe de compuestos seleccionados de la Tabla 2

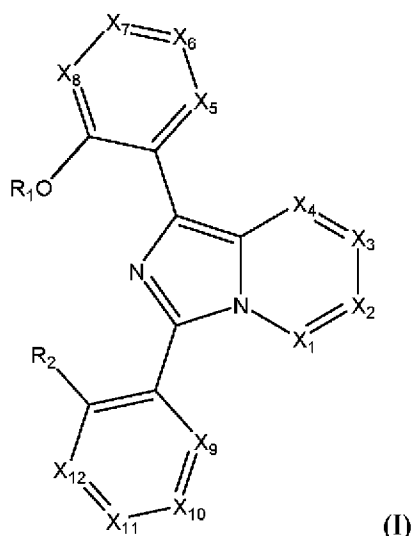
Nº.	% de intervalo de eflujo de Fe	Nº.	% de intervalo de eflujo de Fe	Nº.	% de intervalo de eflujo de Fe
50 3	B	61	B	142	B
4	D	63	A	143	A
6	A	77	A	144	C
55 7	A	79	C	145	C
10	B	80	B	146	B
16	A	81	D	147	C
60 17	A	82	B	148	B
18	B	83	C	149	B
20	A	84	D	150	B
65 21	A	85	B	152	B

ES 2 961 673 T3

N°.	% de intervalo de eflujo de Fe	N°.	% de intervalo de eflujo de Fe	N°.	% de intervalo de eflujo de Fe
22	B	87	A	153	A
23	A	92	C	154	A
24	A	93	B	155	A
25	A	94	B	156	A
27	A	95	B	157	A
29	A	98	A	158	B
31	A	100	A	159	B
32	B	102	A	160	B
33	A	103	B	161	B
34	B	104	A	162	B
35	A	107	B	163	A
37	A	108	A	168	A
38	B	110	D	169	B
39	B	111	C	171	B
40	B	112	C	172	B
41	B	114	C	174	D
42	B	120	C	175	D
43	B	121	D	176	D
44	B	122	D	177	D
46	A	123	D	178	D
49	A	124	D	179	D
50	B	125	A	180	D
51	A	126	A	181	C
52	A	127	A	182	B
56	B	130	A	185	C
59	A	141	C	186	B

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde

cada uno de X<sub>1</sub> a X<sub>12</sub> son independientemente N o CR<sub>3</sub>, en donde 0, 1, 2 o 3 de X<sub>1</sub> a X<sub>12</sub> son N;  
R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, C(O)R<sub>4</sub> y C(S)R<sub>4</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OH, SH, halo, OR<sub>5</sub>, SR<sub>5</sub>, C(O)R<sub>4</sub>, C(S)R<sub>4</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, OS(O)<sub>n</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y OS(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>;

cada R<sub>3</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquenilo C<sub>5-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterociclilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SH, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NO<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(S)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-10</sub>, arilo, heterociclilo, heteroarilo, OR<sub>5</sub>, SR<sub>5</sub> y N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-10</sub>, arilo, heterociclilo, heteroarilo C(O)-alquilo C<sub>1-10</sub>, C(O)-alquenilo C<sub>2-10</sub>, C(O)-alquinilo C<sub>2-10</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub> y S(O)<sub>n</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-10</sub>, arilo, heterociclilo y heteroarilo; cada R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, y haloalquilo C<sub>1-10</sub>;

m es 0 o un número entero desde 1 hasta 6;

n es 1 o 2;

en donde cada alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-10</sub>, arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, oxo (=O), -OH, -SH, alquil C<sub>1-6</sub>-O-, alquenil C<sub>2-6</sub>-O-, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-O-, alquil C<sub>1-6</sub>-S-, alquenil C<sub>2-6</sub>-S-, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-S-, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquil C<sub>1-6</sub>), -N(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -NH(fenil), -N(fenil)<sub>2</sub>, oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -halógeno, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -SCHF<sub>2</sub>, -fenilo, -heterociclilo, -heteroarilo,

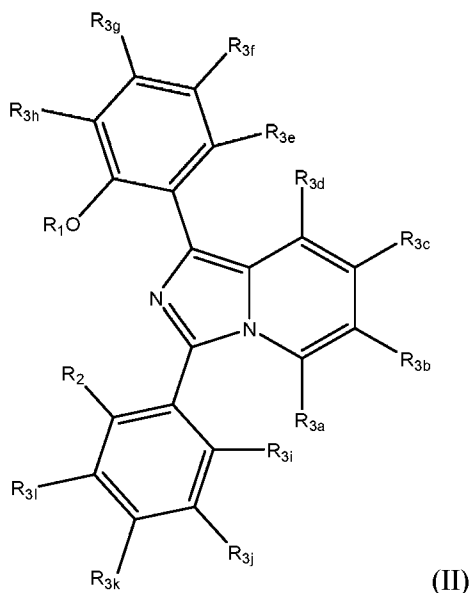
-O-heteroarilo, -O-heterociclilo, -O-fenilo, -C(=O)fenilo, -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo

con la condición de que cuando R<sub>1</sub> es metilo, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>8</sub>, X<sub>9</sub>, X<sub>10</sub>, X<sub>11</sub> y X<sub>12</sub> son cada uno CR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> es hidrógeno y X<sub>7</sub> es CR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> es OCH<sub>3</sub>R<sub>2</sub> no es hidrógeno.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde uno de X<sub>1</sub> a X<sub>12</sub> es N y el resto son CR<sub>3</sub>.
3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde se aplica uno de los siguientes:  
i) uno de X<sub>5</sub> a X<sub>8</sub> es N;

- ii) uno de X<sub>5</sub> a X<sub>8</sub> y uno de X<sub>9</sub> a X<sub>12</sub> son N; o  
 iii) dos de X<sub>5</sub> a X<sub>8</sub> son N y uno de X<sub>9</sub> a X<sub>12</sub> son N.

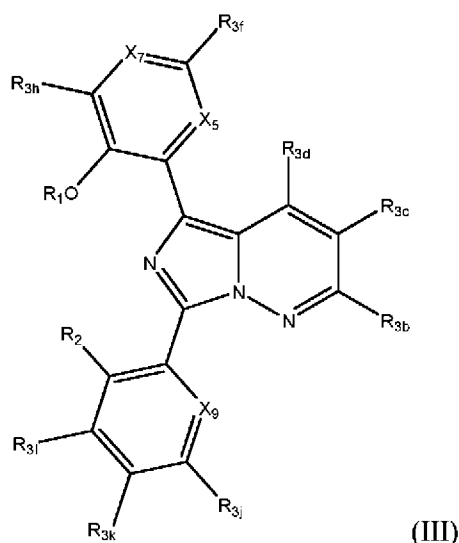
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> y C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>.
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R<sub>2</sub> se selecciona de hidrógeno, OH, SH, fluoro, cloro, bromo, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, S-alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OS(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), OS(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub> y OS(O)<sub>n</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde cada R<sub>3</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>5-10</sub>, arilo, heterocicilo, heteroarilo, OH, SH, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>SH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, S-alquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>S-alquilo C<sub>1-6</sub>, OC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>OC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CN, CH<sub>2</sub>CN, NO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), CH<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>H, SO<sub>3</sub>H, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, S(O)<sub>2</sub>O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>O-alquilo C<sub>1-6</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>n</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), NHC(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHC(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHC(O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y CH<sub>2</sub>NHC(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>.
7. El compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (II):



en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen para la fórmula (I) en la reivindicación 1 y R<sub>3a</sub> a R<sub>3l</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalqueno C<sub>5-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterocicilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NO<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(S)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, en donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y m son como se definen para la fórmula (I) en la reivindicación 1; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que cuando R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>3c</sub>, R<sub>3d</sub>, R<sub>3e</sub>, R<sub>3f</sub>, R<sub>3h</sub>, R<sub>3i</sub>, R<sub>3j</sub>, R<sub>3k</sub> y R<sub>3l</sub> son cada uno hidrógeno y R<sub>3g</sub> es OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> no es hidrógeno.

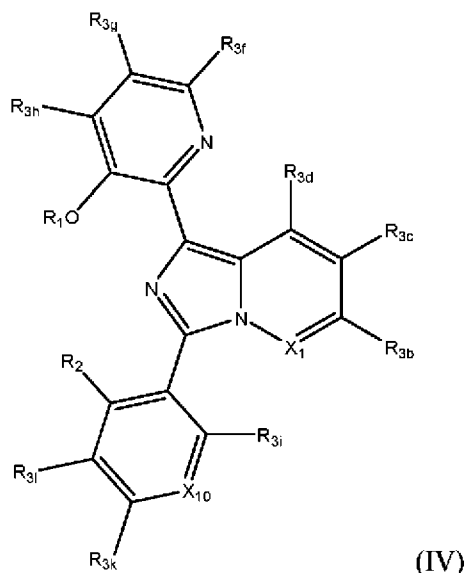
8. El compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (III):



25 en donde X<sub>5</sub> es N o CR<sub>3e</sub>; X<sub>7</sub> es N o CR<sub>3g</sub>; X<sub>9</sub> es N o CR<sub>3i</sub>; en donde ninguno, uno o dos de X<sub>5</sub>, X<sub>7</sub> y X<sub>9</sub> es N; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen para la fórmula (I) en la reivindicación 1 y R<sub>3b</sub> a R<sub>3i</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquenilo C<sub>5-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterociclilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NO<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(S)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, en donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y m son como se definen para la fórmula (I) en la reivindicación 1; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

9. El compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (IV):



55 en donde X<sub>1</sub> es N o CR<sub>3a</sub>; X<sub>10</sub> es N o CR<sub>3j</sub>; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen para la fórmula (I) en la reivindicación 1 y R<sub>3a</sub> a R<sub>3d</sub> y R<sub>3f</sub> a R<sub>3j</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquenilo C<sub>5-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterociclilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NO<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(S)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, en donde R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y m son como se definen para la fórmula (I) en la reivindicación 1; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

65 10. El compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (V):

5

10

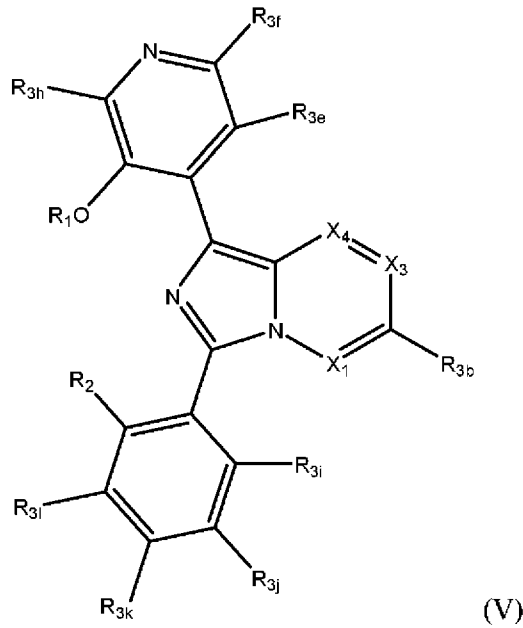
15

20

25

30

35



(V)

en donde X<sub>1</sub> es N o CR<sub>3a</sub>; X<sub>3</sub> es N o CR<sub>3c</sub>; X<sub>4</sub> es N o CR<sub>3d</sub>; en donde ninguno, uno o dos de X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> es N; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen para la fórmula (I) en la reivindicación 1 y R<sub>3a</sub> a R<sub>3f</sub> y R<sub>3h</sub> a R<sub>3i</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalqueno C<sub>5-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterociclilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NO<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(S)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, en donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y m son como se definen para la fórmula (I) en la reivindicación 1; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

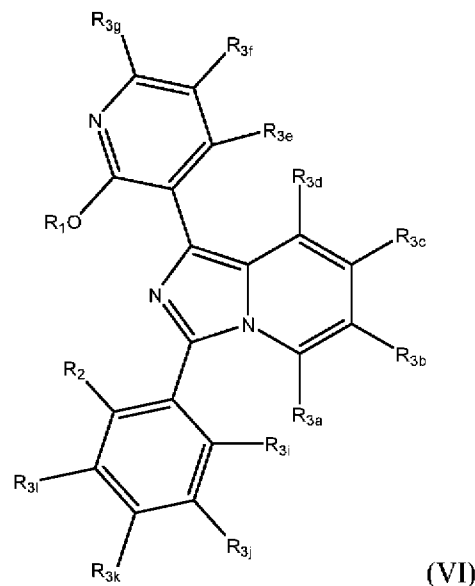
11. El compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (VI):

40

45

50

55



(VI)

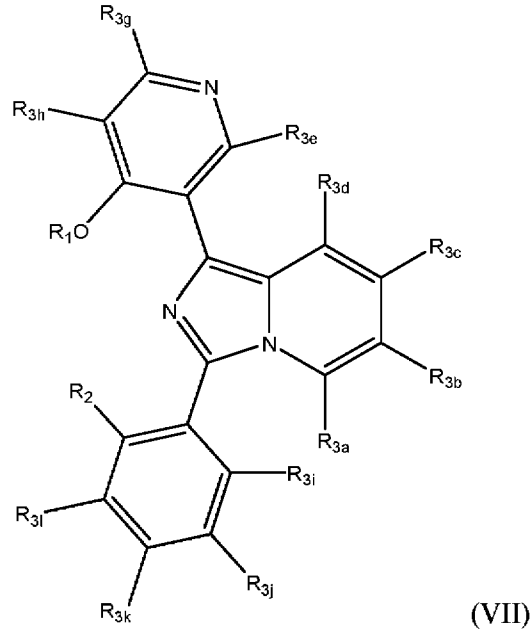
en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen para la fórmula (I) en la reivindicación 1 y R<sub>3a</sub> a R<sub>3g</sub> y R<sub>3i</sub> a R<sub>3l</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalqueno C<sub>5-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterociclilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NO<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(S)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, en

60

65

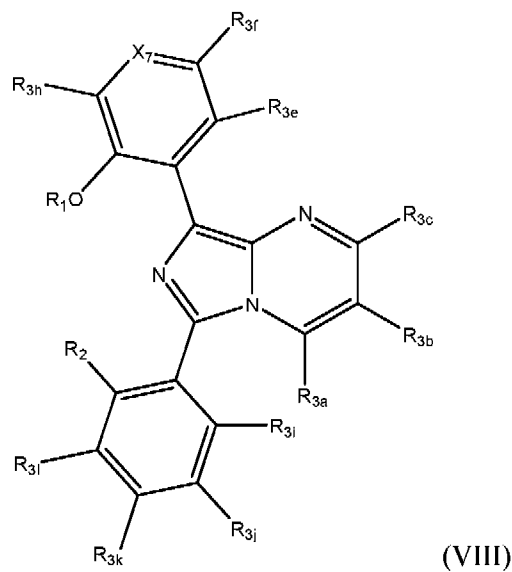
donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y m son como se definen para la fórmula (I) en la reivindicación 1; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (VII):



en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen para la fórmula (I) en la reivindicación 1 y R<sub>3a</sub> a R<sub>3e</sub> y R<sub>3g</sub> a R<sub>3i</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquenilo C<sub>5-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterociclilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(S)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(O)R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NO<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(S)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, en donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y m son como se definen para la fórmula (I) en la reivindicación 1; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (VIII):



en donde X<sub>7</sub> es N o CR<sub>3g</sub>, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen para la fórmula (I) en la reivindicación 1 y R<sub>3a</sub> a R<sub>3c</sub> y R<sub>3e</sub> a R<sub>3i</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquenilo C<sub>5-10</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterociclilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>5</sub>, (C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>5</sub>,

(C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>4</sub>, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(S)R<sub>4</sub>, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>4</sub>, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(S)R<sub>4</sub>, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(S)R<sub>4</sub>,  
 (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(O)R<sub>4</sub>, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NO<sub>2</sub>, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>,  
 (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(S)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, en donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y m son como se definen para  
 la fórmula (I) en la reivindicación 1;

5

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (IX):

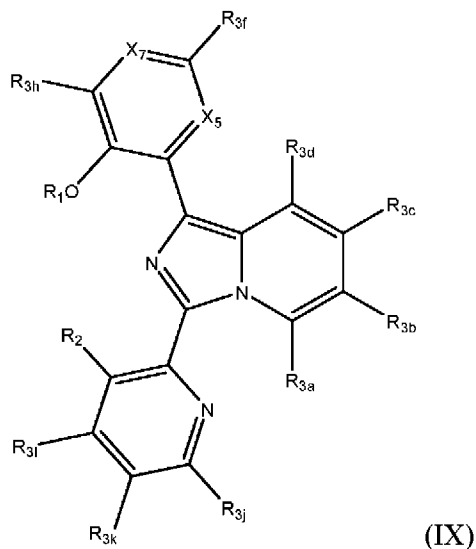
10

15

20

25

30



(IX)

en donde X<sub>5</sub> es N o CR<sub>3e</sub>; X<sub>7</sub> es N o CR<sub>3g</sub>; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen para la fórmula (I) en la reivindicación 1 y R<sub>3a</sub> a R<sub>3h</sub> y R<sub>3j</sub> a R<sub>3l</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalqueno C<sub>5-10</sub>, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterociclo, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>5</sub>, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>5</sub>, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>4</sub>, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(S)R<sub>4</sub>, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>4</sub>, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(S)R<sub>4</sub>, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(S)R<sub>4</sub>, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(O)R<sub>4</sub>, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NO<sub>2</sub>, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y (C(R7)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>6</sub>)C(S)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, en donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y m son como se definen para la fórmula (I) en la reivindicación 1;

35

40

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (X):

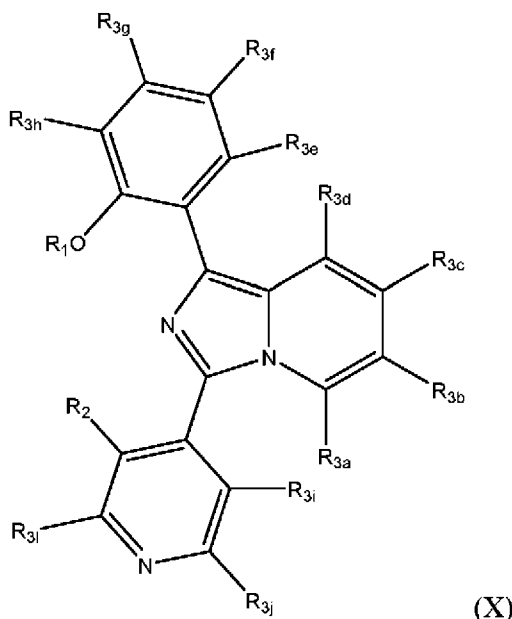
45

50

55

60

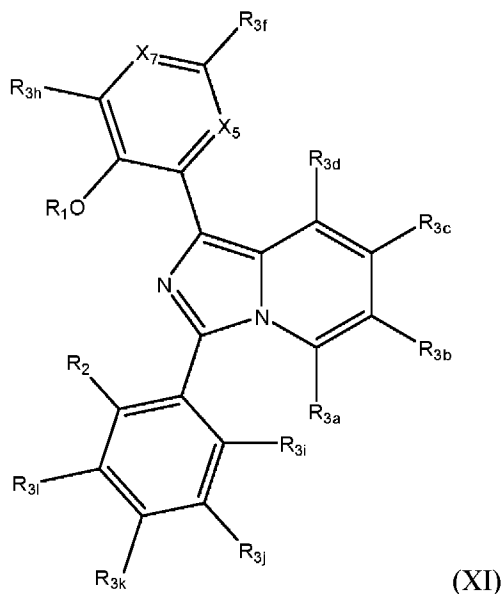
65



(X)

en donde  $R_1$  y  $R_2$  son como se definen para la fórmula (I) en la reivindicación 1 y  $R_{3a}$  a  $R_{3j}$  y  $R_{3l}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$ , alquinilo  $C_{2-10}$ , haloalquilo  $C_{1-10}$ ,  $(C(R_7)_2)_m$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$ ,  $(C(R_7)_2)_m$ -cicloalquenilo  $C_{5-10}$ ,  $(C(R_7)_2)_m$ -arilo,  $(C(R_7)_2)_m$ -heterociclo,  $(C(R_7)_2)_m$ -heteroarilo,  $(C(R_7)_2)_mOR_5$ ,  $(C(R_7)_2)_mSR_5$ ,  $(C(R_7)_2)_mC(O)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mC(S)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mOC(O)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mSC(S)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mOC(S)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mSC(O)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mCN$ ,  $(C(R_7)_2)_mNO_2$ ,  $(C(R_7)_2)_mN(R_6)_2$ ,  $(C(R_7)_2)_mS(O)_nR_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mN(R_6)C(O)N(R_6)_2$  y  $(C(R_7)_2)_mN(R_6)C(S)N(R_6)_2$ , en donde  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $m$  son como se definen para la fórmula (I) en la reivindicación 1; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (XI):



en donde  $X_5$  es N y  $X_7$  es  $CR_{3g}$ ; o  $X_5$  es  $CR_{3e}$  y  $X_7$  es N;  $R_1$  y  $R_2$  son como se definen para la fórmula (I) en la reivindicación 1 y  $R_{3a}$  a  $R_{3l}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$ , alquinilo  $C_{2-10}$ , haloalquilo  $C_{1-10}$ ,  $(C(R_7)_2)_m$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$ ,  $(C(R_7)_2)_m$ -cicloalquenilo  $C_{5-10}$ ,  $(C(R_7)_2)_m$ -arilo,  $(C(R_7)_2)_m$ -heterociclo,  $(C(R_7)_2)_m$ -heteroarilo,  $(C(R_7)_2)_mOR_5$ ,  $(C(R_7)_2)_mSR_5$ ,  $(C(R_7)_2)_mC(O)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mC(S)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mOC(O)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mSC(S)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mOC(S)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mSC(O)R_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mCN$ ,  $(C(R_7)_2)_mNO_2$ ,  $(C(R_7)_2)_mN(R_6)_2$ ,  $(C(R_7)_2)_mS(O)_nR_4$ ,  $(C(R_7)_2)_mN(R_6)C(O)N(R_6)_2$  y  $(C(R_7)_2)_mN(R_6)C(S)N(R_6)_2$ , en donde  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $m$  son como se definen para la fórmula (I) en la reivindicación 1; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto según la reivindicación 16, en donde se aplica uno de los siguientes:

- i)  $X_5$  es N; o
- ii)  $X_7$  es N;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

19. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado a iones metálicos.

20. Un compuesto de fórmula (I) para su uso según la reivindicación 19, en donde el trastorno asociado a iones metálicos es un trastorno asociado a iones de hierro.

21. Un compuesto de fórmula (I) para su uso según la reivindicación 19 o la reivindicación 20, en donde el trastorno es un trastorno neurológico.