

INHIBIDORES DE PTPN11**REFERENCIAS A APLICACIONES RELACIONADAS**

[0001] Esta aplicación reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de los EE. UU. N.º 62/717,588 presentada el 10 de agosto de 2018 y la Solicitud Provisional de los EE. UU. N.º 62/773,921 presentada el 30 de noviembre de 2018, cada una de las cuales está incorporada en el presente documento como referencia en su totalidad para todos los fines.

**DECLARACIÓN DE DERECHOS SOBRE INVENCIONES REALIZADAS
BAJO INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO PATROCINADOS
FEDERALMENTE**

[0002] NO APLICA

**REFERENCIA A UNA “LISTA DE SECUENCIAS”, A UNA TABLA O A
UNA LISTA ANEXA DE UN PROGRAMA INFORMÁTICO PRESENTADO EN
UN DISCO COMPACTO**

[0003] NO APLICA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0004] Se divulgan en el presente documento compuestos nuevos y compuestos basados en pirimidinas y su aplicación como productos farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades. Los métodos de inhibición de la actividad de PTPN11 (SHP2) en un sujeto animal o humano también se proporcionan para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, incluidos leucemia y melanoma, y cánceres de mama, pulmón y colon.

[0005] La fosforilación de tirosil regula los procesos celulares humanos desde la diferenciación hasta el crecimiento y la apoptosis celular, entre otros. La fosforilación de tirosil está regulada por la proteína tirosina cinasas (PTK) y la proteína tirosina fosfatasas (PTP). Se cree que el fracaso de la regulación regida por la actividad de PTK y PTP produce cáncer. Los inhibidores de PTK se han desarrollado como posibles agentes terapéuticos contra el cáncer. Además,

estudios recientes divulgan un rol de PTP en la regulación celular. (AJ Barr *et al. Cell* 2009, 136, 352-363. JN Andersen *et al Mol. Cell. Biol.* 2001, 21, 7117-7136).

[0006] La proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 11 (PTPN11, también conocida como fosfatasa de Homología 2 de Src (SHP2)) es una proteína tirosina fosfatasa no receptora codificada por el gen PTPN11. Esta PTP contiene dos dominios de homología 2 de Src (SH2) en tándem, que funcionan como dominios de unión a fosfo-tirosina, un dominio catalítico y una cola C-terminal. En el estado basal, la proteína se encuentra generalmente en una conformación inactiva, autoinhibida, con el dominio SH2 N-terminal que bloquea el sitio activo. Cuando se estimula por transducción de señales mediada por citocinas y factor de crecimiento la unión de las proteínas fosforiladas a los dominios SH2, la autoinhibición se libera, esto hace que el sitio activo esté disponible para la defosforilación de los sustratos de PTPN11 (MG Mohl, BG Neel, *Curr. Opin. Genetics Dev.* 2007, 17, 23-30. KS Grossmann, *Adv. Cancer Res.* 2010, 106, 53-89. W.Q. Huang *et. al. Curr. Cancer Drug Targets* 2014, 14, 567-588. C. Gordon *et. al. Cancer Metastasis Rev.* 2008, 27, 179-192.).

[0007] Se han informado mutaciones de la línea germinal y somáticas en PTPN11 en varias enfermedades humanas que tiene como resultado ganancia de función en la actividad catalítica, incluidos el síndrome de Noonan y el síndrome de Leopard, así como varios cánceres tales como leucemia mielomonocítica juvenil, neuroblastoma, síndrome mielodisplásico, leucemia/linfoma linfoblástico agudo de la célula B, melanoma, leucemia mieloide aguda y cánceres de mama, pulmón y colon (MG Mohl, BG Neel, *Curr. Opin. Genetics Dev.* 2007, 17, 23-30). Estudios recientes han demostrado que las mutaciones únicas de PTPN11 son capaces de inducir el síndrome Noonan, enfermedad mieloproliferativa del tipo JMML y leucemia aguda en ratones. Estas mutaciones interrumpen la autoinhibición entre los dominios N-SH2 y el sitio catalítico, lo que permite acceso constitutivo de los sustratos al sitio catalítico de

la enzima (E. Darian *et al*, *Proteins*, 2011, 79, 1573-1588. Z-H Yu *et al*, *JBC*, 2013, 288, 10472, W Qiu *et al BMC Struct. Biol.* 2014, 14, 10).

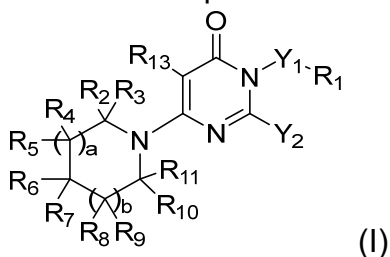
[0008] PTPN11 es ampliamente expresado en la mayoría de los tejidos y juega un rol regulatorio en varios eventos de señalización celular que son importantes para una diversidad de funciones celulares que incluyen proliferación, diferenciación, mantenimiento del ciclo celular, transición EMT, activación mitogénica, control metabólico, regulación de la transcripción y migración celular, a través de varias rutas de señalización, incluidas las rutas Ras-MAPK, JAK-STAT o PI3K-AKT (Tajan, M. *et. al. Eur. J. Medical Genetics*, 2015, 58, 509-525. Prahallad, A. *et. al. Cell Reports*, 2015, 12, 1978-1985).

[0009] Además, hay cada vez más pruebas de que PTPN11/SHP2 está implicado en la evasión inmunitaria durante el tumorigénesis, y, por lo tanto, un inhibidor de SHP2 podría estimular la respuesta inmunitaria en pacientes con cáncer (*Cancer Res.* 2015 Feb 1;75(3):508-18. T Yokosuka T, *J Exp Med.* 2012, 209(6), 1201. S Amarnath *Sci Transl Med.* 2011, 3, 111ra120. T Okazaki, *PNAS* 2001, 98:24, 13866-71).

[0010] Los compuestos y las composiciones farmacéuticas nuevas, algunos de los cuales se ha descubierto que inhiben PTPN11 (SHP2), han sido descubiertos, junto con métodos para sintetizar y utilizar los compuestos, incluidos métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por PTP en un paciente mediante la administración de los compuestos.

COMPENDIO

[0011] En determinadas realizaciones de la presente invención, los compuestos están representados por la Fórmula I:



o una sal o tautómero de esta, donde los subíndices a y b, Y₁, Y₂ y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, y R₁₃ son como se proporcionan en el presente documento.

[0012] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto que tiene la Fórmula I, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

[0013] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de PTPN11 (SHP2) en un sujeto animal o humano para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, incluidos leucemia y melanoma, y cánceres de mama, pulmón y colon.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0014] La Figura 1 muestra una inhibición del crecimiento del tumor dependiente de la dosis por 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 2b) en el modelo de xenoinjerto KYSE520.

[0015] La Figura 2 muestra una inhibición del crecimiento del tumor dependiente de la dosis por 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2,3-diclorofenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 10b) en el modelo de xenoinjerto KYSE520.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

I. GENERAL

[0016] Determinados compuestos de la Fórmula I divulgados en el presente documento pueden tener actividad inhibitoria de PTPN11 útil, y se pueden utilizar en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección en la cual PTPN11 desempeña un rol activo. Por lo tanto, en un aspecto amplio, determinadas realizaciones proporcionan, además, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos divulgados en el presente documento junto con un portador farmacéuticamente aceptable, así como métodos para realizar y utilizar los compuestos y composiciones.

Determinadas realizaciones proporcionan métodos para inhibir PTPN11. Otras realizaciones proporcionan métodos para tratar un trastorno mediado por PTPN11 en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición según la presente invención. También se proporciona el uso de determinados compuestos divulgados en el presente documento para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mejorada por la inhibición de PTPN11. En particular, la enfermedad mediada por PTPN11 es cáncer.

II. DEFINICIONES

[0017] Como se utiliza en el presente documento, los términos a continuación tienen los significados indicados.

[0018] Cuando los intervalos de los valores se divulgan, y se utiliza la anotación “de n_1 ... a n_2 ” o “entre n_1 ... y n_2 ”, donde n_1 y n_2 son los números, entonces, a menos que se especifique lo contrario, esta anotación está destinada a incluir los números en sí mismos y el intervalo entre ellos. Este intervalo puede ser integral o continuo entre e incluyendo los valores finales. A título de ejemplo, el intervalo “de 2 a 6 carbonos” está destinado a incluir dos, tres, cuatro, cinco y seis carbonos, ya que los carbonos vienen en unidades enteras. Compare, a título de ejemplo, el intervalo “de 1 a 3 μM (micromolar)”, que está destinado a incluir 1 μM , 3 μM y todo lo demás entre cualquier número de cifras significativas (p. ej., 1,255 μM , 2,1 μM , 2,9999 μM , etc.).

[0019] El término “aproximadamente”, como se utiliza en el presente documento, está destinado a calificar los valores numéricos que modifica, y denota que tal valor es variable dentro de un margen de error. Cuando no se lista ningún margen de error particular, tal como una desviación estándar respecto a un valor medio dado en un gráfico o tabla de datos, el término “aproximadamente” debe entenderse como el intervalo que comprendería el

valor listado y también como el intervalo que estaría incluido al redondear para arriba o para abajo a esa cifra, teniendo en cuenta las cifras significativas.

[0020] El término “acilo”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un carbonilo unido a un alqueno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo o cualquier otra porción donde el átomo unido al carbonilo es carbono. Un grupo “acetilo” se refiere a un grupo —C(O)CH_3 . Un grupo “alquilcarbonilo” o “alcanoilo” se refiere a un grupo alquilo unido a la porción molecular parental a través de un grupo carbonilo. Ejemplos de tales grupos incluyen metilcarbonilo y etilcarbonilo. Ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, alcanoilo y aroilo.

[0021] El término “alqueno”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena recta o cadena ramificada que tiene uno o más de un enlace doble y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, dicho alqueno comprenderá de 2 a 6 átomos de carbono. El término “alqueno” se refiere a un sistema de enlace doble carbono-carbono unido en dos o más posiciones tal como etenilo $[(-\text{CH}=\text{CH}-), (-\text{C}=\text{C}-)]$. Ejemplos de radicales alquenos adecuados incluyen etenilo, propenilo, 2-metilpropenilo, 1,4-butadienilo y similares. A menos que se especifique lo contrario, el término “alqueno” puede incluir grupos “alquenos”.

[0022] El término “alquino” se refiere a la cadena recta o hidrocarburo ramificado con al menos 2 átomos de carbono y al menos un enlace triple y que tiene el número de átomos de carbono indicado (es decir, C_{2-6} significa de dos a seis carbonos). El alquino puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C_2 , C_{2-3} , C_{2-4} , C_{2-5} , C_{2-6} , C_{2-7} , C_{2-8} , C_{2-9} , C_{2-10} , C_3 , C_{3-4} , C_{3-5} , C_{3-6} , C_4 , C_{4-5} , C_{4-6} , C_5 , C_{5-6} y C_6 . Ejemplos de grupos alquinos incluyen, a mero título enunciativo, acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, butadiinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, isopentinilo, 1,3-pentadiinilo, 1,4-pentadiinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo,

1,3-hexadiinilo, 1,4-hexadiinilo, 1,5-hexadiinilo, 2,4-hexadiinilo o 1,3,5-hexatriinilo.

[0023] El término “alcoxi”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquil éter, donde el término alquilo es como se define a continuación. Ejemplos de radicales alquil éter adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, *tert*-butoxi y similares.

[0024] El término “alquilo”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo de cadena recta o cadena ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, dicho alquilo comprenderá de 1 a 10 átomos de carbono. En otras realizaciones, dicho alquilo comprenderá de 1 a 8 átomos de carbono. Los grupos alquilo son opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento. Ejemplos de radicales alquilos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, octilo, noilo y similares. El término “alquilenos” como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alifático saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada unido en dos o más posiciones, tal como metileno ($-\text{CH}_2-$). A menos que se especifique lo contrario, el término “alquilo” puede incluir grupos “alquilenos”.

[0025] El término “alquilamino”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo unido a la porción molecular parental a través de un grupo amino. Grupos alquilamino adecuados pueden ser mono- o dialquilado, que forman grupos tales como, por ejemplo, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-etilmetilamino y similares.

[0026] El término “alquiltio”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo tioéter ($\text{R}-\text{S}-$) donde el término alquilo es como se definió anteriormente y donde el sulfuro puede estar simple o doblemente oxidado. Ejemplos de radicales alquilos tioéter adecuados

incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, iso-butiltio, sec-butiltio, *tert*-butiltio, metanosulfonilo, etanosulfinilo y similares.

[0027] Los términos “amido” y “carbamoilo”, como se utilizan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren a un grupo amino como se describe a continuación unido a la porción molecular parental a través de un grupo carbonilo, o viceversa. El grupo “amido” como se utiliza en el presente documento incluye grupos “C-amido” y “N-amido”. El término “C-amido”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo $-C(O)N(RR')$ con R y R' como se definen en el presente documento o como se definen por los grupos “R” específicamente enumerados designados. En algunas realizaciones, los grupos “amido” incluyen $-C(O)NH_2$, C_{1-4} alquilamido y $di(C_{1-4}alquil)amido$. El término “ C_{1-4} alquilamido”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a $-C(O)NH(C_{1-4}alquilo)$, donde $C_{1-4}alquilo$ es como se define en el presente documento. El término “N-amido”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo $RC(O)N(R')$ -, con R y R' como se definen en el presente documento o como se definen por los grupos “R” específicamente enumerados designados. El término “acilamino”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, comprende un grupo acilo unido a la porción parental a través de un grupo amino. Un ejemplo de un grupo “acilamino” es acetilamino ($CH_3C(O)NH-$).

[0028] El término “amino”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a $-NRR'$, donde R and R' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, acilo, heteroalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente sustituido. Además, R y R' se pueden combinar para formar heterocicloalquilo, cualquiera de las cuales es opcionalmente sustituida.

[0029] El término “arilo”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos donde tales sistemas de anillos policíclicos se fusionan. El

término “arilo” comprende grupos aromáticos tales como fenilo, naftilo, antracenilo y fenantrilo.

[0030] El término “arilalquenilo” o “aralquenilo”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido a la porción molecular parental a través de un grupo alquenilo.

[0031] El término “arilalcoxi” o “aralcoxi”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido a la porción molecular parental a través de un grupo alcoxi.

[0032] El término “arilalquilo” o “aralquilo”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido a la porción molecular parental a través de un grupo alquilo.

[0033] El término ariloxi, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido a la porción molecular parental a través de un oxígeno.

[0034] El término “carbamato”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un éster de ácido carbámico (-NHCOO-) que se puede unir a la porción molecular parental desde un nitrógeno o extremo ácido, y que es opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

[0035] El término “O-carbamilo”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo -OC(O)NRR' con R y R' como se definen en el presente documento.

[0036] El término “N-carbamilo”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo ROC(O)NR' , con R y R' como se definen en el presente documento.

[0037] El término “carbonilo”, como se utiliza en el presente documento, cuando está solo incluye formil [-C(O)H] y en combinación es un grupo -C(O)- .

[0038] El término “carboxilo” o “carboxi”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a -C(O)OH o al anión “carboxilato” correspondiente, tal

como es en una sal ácida carboxílica. Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo RC(O)O- , donde R es como se define en el presente documento. Un grupo "C-carboxi" se refiere a un

grupo -C(O)OR donde R es como se define en el presente documento.

[0039] El término "ciano", como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -CN .

[0040] El término "cicloalquilo" o, alternativamente, "carbociclo", como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente saturado donde cada porción cíclica contiene de 3 a 12 miembros anulares de átomo de carbono y que puede ser opcionalmente un sistema de anillos benzo fusionados que es opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. El término "cicloalquenilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene uno o dos enlaces dobles. En determinadas realizaciones, dicho cicloalquilo (o cicloalquenilo) comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, adamantilo y similares. "Bicíclico" y "tricíclico" como se utilizan en el presente documento están destinados a incluir tanto sistemas de anillos fusionados, tales como decahidronaftaleno, octahidronaftaleno, así como el tipo multicíclico (multicéntrico) saturado o parcialmente saturado. El último tipo de isómero está ejemplificado en general por, biciclo[1,1,1]pentano, alcanfor, adamantano y biciclo[3,2,1]octano.

[0041] El término "éster", como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo carboxi que une dos porciones unidas en átomos de carbono.

[0042] El término "éter", como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo oxi que une dos porciones unidas en átomos de carbono.

[0043]El término “halo”, o “halógeno”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

[0044]El término “haloalcoxi”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo haloalquilo unido a la porción molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

[0045]El término “haloalquilo”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene los significados descritos anteriormente donde uno o más de un hidrógeno se reemplaza con un halógeno. Comprende específicamente los radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes radicales halo. Ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. “Haloalquilenos” se refiere a un grupo haloalquilo unido en dos o más posiciones. Ejemplos incluyen fluorometileno (-CFH-), difluorometileno (-CF₂ -), clorometileno (-CHCl-) y similares.

[0046]El término “heteroalquilo”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a una cadena recta o ramificada estable, o combinaciones de estas, saturada totalmente o que contiene de 1 a 3 grados de no saturación, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, y donde los átomos N y S puede estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo N puede estar opcionalmente cuaternizado. El o los heteroátomos se pueden colocar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃.

[0047] El término "heteroarilo", tal y como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un anillo heterocíclico no saturado de 3 a 15 miembros, o a un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos fusionados en los que al menos uno de los anillos fusionados es aromático, que contiene al menos un átomo seleccionado entre N, O y S. En determinadas realizaciones, dicho heteroarilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo. En otras realizaciones, dicho heteroarilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos como miembros del anillo. En determinadas realizaciones, dicho heteroarilo comprenderá de 5 a 7 átomos. El término también abarca grupos policíclicos fusionados donde los anillos heterocíclicos se fusionan con anillos de arilo, donde los anillos de heteroarilo se fusionan con otros anillos de heteroarilo, donde los anillos de heteroarilo se fusionan con anillos de heterocicloalquilo, o donde los anillos de heteroarilo se fusionan con anillos de cicloalquilo. Ejemplos de grupos heteroarilos incluyen pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, piranilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, benzopiranilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolopiridazinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirropiridinilo y similares. Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, dibenzofuranoilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

[0048] Los términos "heterocicloalquilo" e, indistintamente, "heterociclo", tal y como se utilizan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren cada uno a un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente no saturado o totalmente no saturado (pero no aromático) que contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, donde cada

uno de dichos heteroátomos puede seleccionarse independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En determinadas realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo. En otras realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos como miembros del anillo. En determinadas realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 8 miembros de anillo en cada anillo. En otras realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 7 miembros de anillo en cada anillo. En aún otras realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 5 a 6 miembros de anillo en cada anillo. Los términos "heterocicloalquilo" y "heterociclo" tienen por objeto incluir sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de los miembros del anillo de nitrógeno terciario y los sistemas de anillos fusionados carbocíclicos y benzofusionados; además, ambos términos también incluyen sistemas en los que un anillo heterociclo está fusionado a un grupo ariilo, tal y como se define en el presente documento, o a otro grupo heterociclo. Los ejemplos de grupos heterociclo incluyen aziridinilo, azetidinilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidrocinnolinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, y similares. Los grupos heterociclos están opcionalmente sustituidos, a menos que estén específicamente prohibidos.

[0049] El término "hidrazinilo", tal y como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a dos grupos amino unidos por un solo enlace, es decir, -N-N-

[0050] El término "hidroxi", tal y como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -OH.

[0051] El término "hidroxialquilo", tal y como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo hidroxil unido a una porción molecular primaria a través de un grupo alquilo.

[0052] El término "iminohidroxi", tal y como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a $=N(OH)$ y $=N-O-$. $=N(OH)$ y $=N-O-$.

[0053] El término "iminohidroxi", tal y como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a

$-NRR'$, donde R y R' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo inferior, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0054] El término "mercaptilo", tal y como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo $RS-$, donde R es como se define en el presente documento.

[0055] El término "nitro", tal y como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a $-NO_2$.

[0056] Los términos "oxi" u "oxa", tal y como se utilizan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren a $-O-$.

[0057] El término "oxo", tal y como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a $=O$.

[0058] El término "perhaloalquilo" se refiere a un grupo alcoxi en el que todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno.

[0059] El término "perhaloalquilo", tal y como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno.

[0060] El término "anillo" o, de forma equivalente, "ciclo", tal y como se utiliza en el presente documento, en referencia a una estructura química o a una parte de esta, significa un grupo en el que cada átomo es miembro de una estructura cíclica común. Un anillo puede ser saturado o no saturado, incluido el aromático, a menos que se indique lo contrario, y puede tener entre 3 y 9 miembros. Si el anillo es un heterociclo, puede contener entre 1 y 4 heteroátomos o grupos que comprenden heteroátomos seleccionados entre B, N, O, S, C(O),

S(O)m. A menos que esté específicamente prohibido, un anillo está opcionalmente sustituido.

[0061] Los términos "sulfonato", "ácido sulfónico" y "sulfónico", tal y como se utilizan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren al grupo $\text{-SO}_3\text{H}$ y a su anión, ya que el ácido sulfónico se utiliza en la formación de la sal.

[0062] El término "sulfonilo", tal y como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -S- .

[0063] El término "sulfinilo", tal y como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -S(O)- .

[0064] El término "sulfinilo", tal y como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a $\text{-S(O)}_2\text{-}$.

[0065] El término "N-sulfonamido" se refiere a un grupo $\text{RS(=O)}_2\text{NR}'$ con R y R' tal y como se define en el presente documento.

[0066] El término "S-sulfonamido" se refiere a un grupo $\text{-S(=O)}_2\text{NRR}'$, con R y R' tal y como se define en el presente documento.

[0067] El término "tautómero", tal y como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a uno de los dos o más isómeros que se interconvierten rápidamente. Generalmente, esta interconversión es lo suficientemente rápida como para que un tautómero individual no se aíse en ausencia de otro tautómero. La relación de la cantidad de tautómeros puede depender de la composición del solvente, la fuerza iónica y el pH, así como de otros parámetros de la solución. La relación de la cantidad de tautómeros puede ser diferente en una solución particular y en el microambiente de un sitio de unión biomolecular en dicha solución. Los ejemplos de tautómeros que son bien conocidos en la técnica incluyen los tautómeros ceto/enol, enamina/imina y lactama/lactim. Los ejemplos de tautómeros bien conocidos en la técnica

también incluyen los tautómeros de 2-hidroxipiridina/2(1*H*)-piridona y 2-aminopiridina/2(1*H*)-iminopiridona.

[0068] Los términos "tia" y "tio", tal y como se utiliza en el presente documento, solos o en combinación, se refieren a un grupo –S– o a un éter donde el oxígeno se reemplaza por azufre. Los derivados oxidados del grupo tio, concretamente el sulfinilo y el sulfonilo, se incluyen en la definición de tia y tio.

[0069] El término "tiol", tal y como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo –SH.

[0070] El término "tiocarbonilo", tal y como se utiliza en el presente documento, cuando está solo incluye el tioformilo –C(S)H y en combinación es un grupo –C(S)–.

[0071] El término "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo ROC(S)NR'–, con R y R' como se define en el presente documento.

[0072] El término "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo –OC(S)NRR', con R y R' tal y como se definen en el presente documento.

[0073] El término "tiocianato" se refiere a un grupo –CNS.

[0074] Cualquier definición del presente documento puede utilizarse en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento final de cualquier definición de este tipo es el que se une a la porción primaria. Por ejemplo, el grupo compuesto alquilamido representaría un grupo alquilo unido a la molécula primaria a través de un grupo amido, y el término alcoxialquilo representaría un grupo alcoxi unido a la molécula primaria a través de un grupo alquilo.

[0075] Cuando un grupo se define como "nulo", lo que se quiere decir es que dicho grupo está ausente.

[0076] El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo antecedente puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los sustituyentes de un grupo "opcionalmente sustituido" pueden incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de los

siguientes grupos o un conjunto particular designado de grupos, solos o en combinación: alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanilo inferior, heteroalquilo inferior, haloalquilo inferior, haloalquenilo inferior, haloalquinilo inferior, perhaloalquilo inferior, perhaloalcoxi inferior, fenilo, arilo, ariloxi, alcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, perhaloalquilo inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N_3 , SH, SCH_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , piridinilo, tiofeno, furanilo, carbamato inferior y urea inferior. Cuando sea estructuralmente factible, se pueden unir dos sustituyentes para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado de cinco, seis o siete miembros que consiste en cero a tres heteroátomos, por ejemplo, que forman metilenedioxi o etilenedioxi. Un grupo opcionalmente sustituido puede ser no sustituido (por ejemplo, $-CH_2CH_3$), totalmente sustituido (por ejemplo, $-CF_2CF_3$), monosustituido (por ejemplo, $-CH_2CH_2F$) o sustituido en un nivel intermedio entre totalmente sustituido y monosustituido (por ejemplo, $-CH_2CF_3$). Cuando los sustituyentes se mencionan sin calificación en cuanto a la sustitución, se incluyen tanto las formas sustituidas como las no sustituidas. Cuando un sustituyente se califica como "sustituido", se hace referencia específicamente a la forma sustituida. Además, pueden definirse diferentes conjuntos de sustituyentes opcionales a una porción particular según sea necesario; en estos casos, la sustitución opcional será tal y como se define, a menudo inmediatamente después de la frase, "opcionalmente sustituido con".

[0077] El término R o el término R', que aparece por sí mismo y sin una designación numérica, a menos que se defina de otro modo, se refiere a una porción seleccionada entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. Debe entenderse que dichos grupos R y R' están opcionalmente sustituidos tal y como se define en el presente documento. Tanto si un grupo R

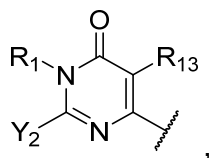
tiene una designación numérica como si no, cada grupo R, incluidos R, R' y Rⁿ donde n=(1, 2, 3, ...n), cada sustituyente, y cada término debe entenderse como independiente de cualquier otro en términos de selección de un grupo. Si cualquier variable, sustituyente o término (por ejemplo, arilo, heterociclo, R, etc.) aparece más de una vez en una fórmula o estructura genérica, su definición en cada aparición es independiente de la definición en cada una de las otras apariciones. Los expertos en la técnica reconocerán, además, que ciertos grupos pueden estar unidos a una molécula primaria o pueden ocupar una posición en una cadena de elementos desde cualquier extremo, tal y como se ha escrito. Por ejemplo, un grupo asimétrico tal como -C(O)N(R)- puede estar unido a la porción primaria tanto en el carbono como en el nitrógeno.

[0078] El término "enlace" se refiere a una unión covalente entre dos átomos, o dos porciones cuando los átomos unidos por el enlace se consideran parte de una subestructura mayor. Un enlace puede ser simple, doble o triple, a menos que se especifique lo contrario. Una línea discontinua entre dos átomos en el dibujo de una molécula indica que un enlace adicional puede estar presente o ausente en esa posición.

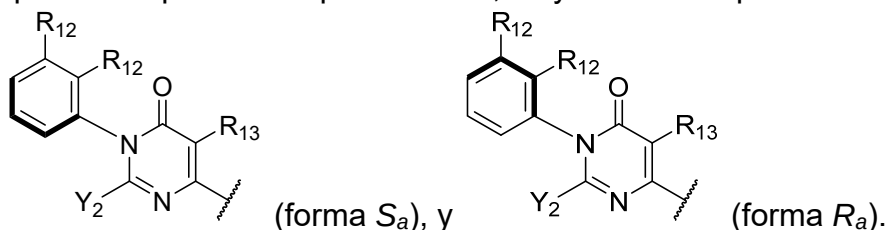
[0079] Existen centros asimétricos en los compuestos divulgados en el presente documento. Estos centros se designan con los símbolos "R" o "S", según la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, incluidas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como los d-isómeros y los l-isómeros, y sus mezclas. Los estereoisómeros individuales de los compuestos pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida comercialmente disponibles que contengan centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguidas de separación, tal como la conversión en una mezcla de diastereómeros seguida de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de los enantiómeros en columnas

cromatográficas quirales, o cualquier otro método apropiado conocido en la técnica. Los compuestos de partida de una estereoquímica particular están disponibles comercialmente o pueden hacerse y resolverse mediante técnicas conocidas en la técnica. Además, los compuestos divulgados en el presente documento pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E), y zusammen (Z) así como las mezclas apropiadas de estos. Adicionalmente, los compuestos pueden existir como tautómeros; todos los isómeros tautoméricos se proporcionan en esta invención. Además, los compuestos divulgados en el presente documento pueden existir en formas no solvatadas, así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas.

[0080] Existen isómeros conformacionales en los compuestos divulgados en el presente documento Cuando R_1 es arilo o heteroarilo en la fórmula:



el grupo arilo o heteroarilo puede orientarse en diferentes conformaciones con respecto a la porción de pirimidinona, tal y como se representa en:



Estas formas se designan con los símbolos " S_a " o " R_a ", según de la conformación del grupo arilo o heteroarilo en relación con la porción de pirimidinona. Los ejemplos de las formas " S_a " y " R_a " pueden encontrarse en los Ejemplos 1 a 20.

[0081] El término "enfermedad", tal y como se utiliza en el presente documento, tiene por objeto ser generalmente sinónimo, y se utiliza

indistintamente, de los términos "trastorno", "síndrome" y "afección" (como en la condición médica), en el sentido que todos reflejan una condición anormal del cuerpo humano o animal o de una de sus partes que perjudica el funcionamiento normal, se manifiesta típicamente mediante signos y síntomas distintivos, y hace que el ser humano o el animal tenga una duración o calidad de vida reducida.

[0082] El término "terapia combinada" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una condición o trastorno terapéutico descrito en la presente divulgación. Dicha administración abarca la coadministración de estos agentes terapéuticos de forma sustancialmente simultánea, como en una única cápsula que tiene una proporción fija de ingredientes activos o en numerosas cápsulas separadas para cada ingrediente activo. Además, dicha administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico de forma secuencial. En cualquier caso, el esquema terapéutico de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o trastornos descritos en el presente documento.

[0083] "Inhibidor de PTPN11" se utiliza en el presente documento para referirse a un compuesto que presenta un IC_{50} con respecto a la actividad de PTPN11 de no mayor que aproximadamente 100 μM y más típicamente no mayor que aproximadamente 50 μM , según se mide en el ensayo de PTPN11 descrito generalmente en el presente documento " IC_{50} " es la concentración de inhibidor que reduce la actividad de una enzima (por ejemplo, PTPN11) a un nivel medio máximo. Se ha descubierto que algunos de los compuestos divulgados en el presente documento presentan una inhibición contra la PTPN11. En determinadas realizaciones, los compuestos exhibirán un IC_{50} con respecto a PTPN11 de no mayor que aproximadamente 50 μM ; en otras realizaciones, los compuestos exhibirán un IC_{50} con respecto a PTPN11 de no mayor que aproximadamente 10 μM ; en otras realizaciones, los compuestos exhibirán un IC_{50} con respecto a PTPN11 de no mayor que aproximadamente 1 μM ; en otras

realizaciones, los compuestos exhibirán un IC_{50} con respecto a PTPN11 de no mayor que aproximadamente 200 nM, tal y como se mide en el ensayo de PTPN11 descrito en el presente documento.

[0084] La frase "terapéuticamente eficaz" pretende calificar la cantidad de ingredientes activos utilizados en el tratamiento de una enfermedad o trastorno o en el efecto de una valoración clínica.

[0085] El término "terapéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos (o sales, profármacos, tautómeros, formas de iones dipolares, etc.) que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin una toxicidad, irritación y respuesta alérgica indebidas, son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso previsto.

[0086] Tal y como se utiliza en el presente documento, la referencia al "tratamiento" de un paciente tiene por objeto incluir la profilaxis. El tratamiento también puede ser de naturaleza preventiva, es decir, puede incluir la prevención de la enfermedad. La prevención de una enfermedad puede implicar una protección completa contra la enfermedad, por ejemplo, como en el caso de la prevención de la infección por un patógeno, o puede implicar la prevención de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, la prevención de una enfermedad puede no significar la exclusión completa de cualquier efecto relacionado con las enfermedades a cualquier nivel, sino que puede significar la prevención de los síntomas de una enfermedad a un nivel clínicamente significativo o detectable. La prevención de enfermedades también puede significar la prevención de la progresión de una enfermedad a una etapa posterior de esta.

[0087] El término "paciente" es generalmente sinónimo del término "sujeto" e incluye a todos los mamíferos, incluidos los humanos. Entre los ejemplos de pacientes se incluyen los seres humanos, ganado, tales como vacas, cabras, ovejas, cerdos y conejos, y animales de compañía, tales como perros, gatos, conejos y caballos. Preferentemente, el paciente es un ser humano.

[0088] El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se hace más activo *in vivo*. Algunos de los compuestos descritos en el presente documento también pueden existir como profármacos. Los profármacos de los compuestos en el presente documento descritos son formas estructuralmente modificadas del compuesto que se someten fácilmente a cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto. Además, los profármacos pueden convertirse en el compuesto por métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en un compuesto cuando se colocan en un reservorio de parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuados. Los profármacos suelen ser útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto o fármaco original. Por ejemplo, pueden ser biodisponibles por vía oral, mientras que el fármaco original no lo es. El profármaco también puede tener una mejor solubilidad en las composiciones farmacéuticas que el fármaco original. Se conoce una amplia variedad de derivados de profármacos en la técnica, tal como los que se basan en la escisión hidrolítica o la activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra como un éster (el "profármaco"), pero que luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa. Otros ejemplos son los derivados peptídicos de un compuesto.

[0089] Los compuestos divulgados en el presente documento pueden existir como sales terapéuticamente aceptables. La presente invención incluye los compuestos enumerados anteriormente en forma de sales, incluidas las sales de adición de ácidos. Las sales adecuadas incluyen las formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales de adición de ácidos serán normalmente farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de adición no farmacéuticamente aceptables pueden ser de utilidad en la preparación y purificación del compuesto en cuestión. También pueden formarse sales de adición básicas y ser farmacéuticamente aceptables.

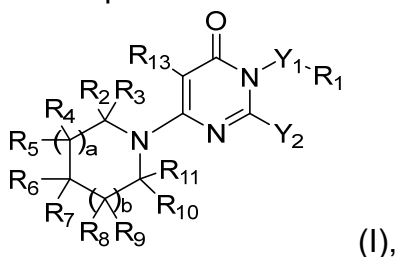
[0090] El término “sal aceptable terapéuticamente”, tal como se utiliza en el presente documento, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos divulgados en el presente documento que son solubles en agua o en aceite o dispersables y aceptables terapéuticamente tal como se define en el presente documento. Las sales que se pueden preparar durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos o de forma separada al reaccionar el compuesto apropiado en forma de base libre con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, benzenesulfonato (besilato), bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, digluconato, formiato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietansulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilenesulfonato, metanosulfonato, naftilenesulfonato, nicotinato, 2-naftalenesulfonato, oxalato, embonato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenesulfonato (p-tosilato), y undecanoato. Además, los grupos básicos en los compuestos divulgados en el presente documento se pueden cuaternizar con metilo, etilo, propilo y cloruros de butilo, bromuros y yoduros; dimetilo, dietilo, dibutilo y sulfatos de diamilo; decil, lauril, miristil y cloruros esteroides, bromuros y yoduros; y benzilo y bromuros fenéticos. Los ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición aceptables terapéuticamente incluyen ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrocloóricos, hidrobromicos, sulfúrico, y fosfóricos, y orgánicos tales como oxálicos, maleicos, succínicos y cítricos. Las sales también se pueden formar por coordinación de los compuestos con un metal alcalino o un ion alcalinotérreo. Por lo tanto, la presente invención contempla sales de sodio, de potasio, de magnesio y de calcio de los compuestos divulgados en el presente documento, y similares.

[0091] Las sales de adición básicas se pueden preparar durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos al reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada tal como el hidróxido, el carbonato o el bicarbonato de un catión metálico o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de las sales aceptables terapéuticamente incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de aminas cuaternarias no tóxicas tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, *N,N*-dimetilanilina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, *N,N*-dibencilfentilamina, 1-efenamina y *N,N'*-dibencilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas de utilidad para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

[0092] Se puede hacer una sal de un compuesto al reaccionar el compuesto apropiado en forma de base libre con el ácido apropiado.

III. COMPUESTOS

[0093] En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula I:



o una sal, un éster, o un profármaco de este, donde:

el subíndice a es 0 o 1

el subíndice b es 0 o 1;

Y_1 es un enlace directo o $CR_{17}R_{18}$;

Y_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , amino, alquilo $C_{1-4}C(O)O-$,

alquilamino C_{1-4} y aminoalquilo C_{1-4} ;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en ariloC₆₋₁₀, cycloalquiloC₃₋₈, cicloalqueniloC₃₋₈, y

un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos o grupos como vértices del anillo que se seleccionan independientemente de N, C(O), O y S; dicho arilo o heteroarilo de R₁ se sustituye opcionalmente con 1 a 5 grupos R₁₂ que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilaminoC₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)amino, ciano,

alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, hidroxialquiloC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄, aminoalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalqueniloC₃₋₈, NR₁₅C(O)R₁₄, NR₁₅C(O)OR₁₄, NR₁₄C(O)NR₁₅R₁₆, NR₁₅S(O)R₁₄, NR₁₅S(O)₂R₁₄, C(O)NR₁₅R₁₆, S(O)NR₁₅R₁₆, S(O)₂NR₁₅R₁₆, C(O)R₁₄, C(O)OR₁₄, OR₁₄, SR₁₄, S(O)R₁₄, y S(O)₂R₁₄;

R₂, R₃, R₁₀, y R₁₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₄ y cicloalquiloC₃₋₈;

R₄, R₅, R₈, y R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, amino, hidroxilo, cicloalquiloC₃₋₈, halo, y

alquilaminoC₁₋₄;

R₆ se selecciona del grupo que consiste en amino, aminoalquilo C₁₋₄, y alquilaminoC₁₋₄;

R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amido, ciano, halo e hidroxilo, o se selecciona del grupo que consiste en alquiloC₁₋₄, hidroxialquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a cinco grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄, haloalcoxiC₁₋₄, alquilaminoC₁₋₄ y aminoalquiloC₁₋₄;

o R₆ y R₇, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 3 a 7 miembros, que tiene de 0 a 3 heteroátomos

o grupos como vértices del anillo que se seleccionan independientemente de N, C(O), O y S(O)_m;

el subíndice m es 0, 1 o 2;

dicho anillo saturado o insaturado formado por R₆ y R₇ no se sustituye o se sustituye con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄, haloalcoxiC₁₋₄, alquilaminoC₁₋₄ y aminoalquiloC₁₋₄;

dos grupos cualquiera de R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros, que tiene de 0 a 2 heteroátomos como vértices del anillo que se eligen de N, O y S;

dos grupos cualquiera de R₂, R₄, R₆, R₈ y R₁₀ pueden formar un enlace directo, o un puente de carbono de 1 o 2 átomos;

R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, dihidroxialquiloC₁₋₆, -NH-NHR₁₉, -NHR₁₉, -OR₁₉, -NHC(O)R₁₉,

-NHC(O)NHR₁₉, -NHS(O)₂NHR₁₉, -NHS(O)₂R₁₉, -C(O)OR₁₉, -C(O)NR₁₉R

20,

-C(O)NH(CH₂)_qOH, -C(O)NH(CH₂)_qR₂₁, -C(O)R₂₁, -NH₂, -OH, -S(O)₂NR₁₉

R₂₀,

cicloalquiloC₃₋₈, arilo, heterociclilo que tiene de 1 a 5 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de N, O, S y P, heteroarilo que tiene de 1 a 5 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de N, O, S y P; en el que el subíndice q es un número entero de 0 a 6; y donde arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo se sustituyen con 0 a 3 grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquiloC₁₋₄, -OH, -NH₂, -OR₂₁, halo, ciano, y oxo;

cada R₁₄, R₁₅ y R₁₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,

alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈, ariloC₆₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o más grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en amido, amino, halo, hidroxilo, ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄,

C₁₋₄haloalkyl, haloalcoxiC₁₋₄, alquilaminoC₁₋₄ y aminoalquiloC₁₋₄;

cada R₁₇ y R₁₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,

alquiloC₁₋₄ y CF₃;

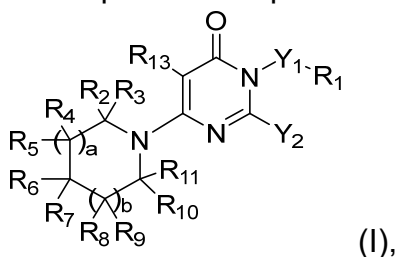
cada R₁₉ y R₂₀ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,

alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆; y

cada R₂₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -OH,

alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆;

[0094] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula I:



o una sal, un éster, o un profármaco de este, donde:

el subíndice a es 0 o 1

el subíndice b es 0 o 1;

Y₁ es un enlace directo o CR₁₇R₁₈;

Y₂ se selecciona del grupo que consiste en alquiloC₁₋₄, amino, alquiloC₁₋₄C(O)O-,

alquilaminoC₁₋₄ y aminoalquiloC₁₋₄;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en ariloC₆₋₁₀, cycloalquiloC₃₋₈, cicloalqueniloC₃₋₈, y

un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos o grupos como vértices del anillo que se seleccionan independientemente de N, C(O), O y S; dicho arilo o heteroarilo de R₁ se sustituye opcionalmente con 1 a 5 grupos R₁₂ que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilaminoC₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)amino, ciano,

alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, hidroxialquiloC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄, aminoalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalqueniloC₃₋₈, NR₁₅C(O)R₁₄, NR₁₅C(O)OR₁₄, NR₁₄C(O)NR₁₅R₁₆, NR₁₅S(O)R₁₄, NR₁₅S(O)₂R₁₄, C(O)NR₁₅R₁₆, S(O)NR₁₅R₁₆, S(O)₂NR₁₅R₁₆, C(O)R₁₄, C(O)OR₁₄, OR₁₄, SR₁₄, S(O)R₁₄, y S(O)₂R₁₄;

R₂, R₃, R₁₀, y R₁₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₄ y cicloalquiloC₃₋₈;

R₄, R₅, R₈, y R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, amino, hidroxilo, cicloalquiloC₃₋₈, halo, y

alquilaminoC₁₋₄;

R₆ se selecciona del grupo que consiste en amino, aminoalquilo C₁₋₄, y alquilaminoC₁₋₄;

R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo e hidroxilo, o se selecciona del grupo que consiste en amido, alquiloC₁₋₄, hidroxialquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a cinco grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄, haloalcoxiC₁₋₄, alquilaminoC₁₋₄ y aminoalquiloC₁₋₄;

o R₆ y R₇, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 3 a 7 miembros, que tiene de 0 a 3 heteroátomos

o grupos como vértices del anillo que se seleccionan independientemente de N, C(O), O y S(O)_m;

el subíndice m es 0, 1 o 2;

dicho anillo saturado formado por R₆ y R₇ no se sustituye o se sustituye con 1 a 3 grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, ciano,

alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄, haloalcoxiC₁₋₄, alquilaminoC₁₋₄ y aminoalquiloC₁₋₄;

dos grupos cualquiera de R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros, que tiene de 0 a 2 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de N, O y S;

dos grupos cualquiera de R₂, R₄, R₆, R₈ y R₁₀ pueden formar un enlace directo, o un puente de carbono de 1 o 2 átomos;

R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, dihidroxialquiloC₁₋₆, -NH-NHR₁₉, -NHR₁₉, -OR₁₉, -NHC(O)R₁₉,

-NHC(O)NHR₁₉, -NHS(O)₂NHR₁₉, -NHS(O)₂R₁₉, -C(O)OR₁₉, -C(O)NR₁₉R

20,

-C(O)NH(CH₂)_qOH, -C(O)NH(CH₂)_qR₂₁, -C(O)R₂₁, -NH₂, -OH, -S(O)₂NR₁₉

R₂₀,

cicloalquiloC₃₋₈, arilo, heterociclilo que tiene de 1 a 5 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de N, O, S y P, heteroarilo que tiene de 1 a 5 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de N, O, S y P; en el que el subíndice q es un número entero de 0 a 6; y donde arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo se sustituyen con 0 a 3 grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquiloC₁₋₄, -OH, -NH₂, -OR₂₁, halo, ciano, y oxo;

cada R₁₄, R₁₅ y R₁₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,

alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈, ariloC₆₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o más grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquiloC₁₋₄;

cada R₁₇ y R₁₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,

alquiloC₁₋₄ y CF₃;

cada R₁₉ y R₂₀ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,

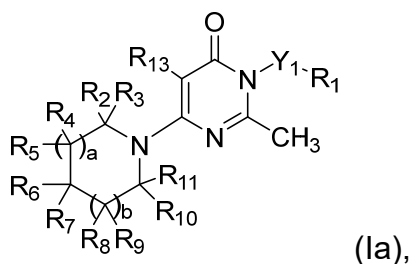
alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆; y

cada R₂₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆;

[0095] En algunas realizaciones de Fórmula I, Y₁ es un enlace directo. En algunas realizaciones, Y₁ es CR₁₇R₁₈. En algunas realizaciones, R₁₇ y R₁₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₄, y CF₃. En algunas realizaciones, R₁₇ y R₁₈ son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, Y₁ es -CH₂.

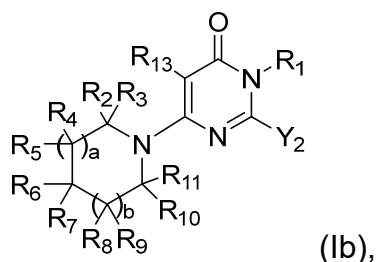
[0096] En algunas realizaciones de Fórmula I, Y₂ es alquiloC₁₋₄. En algunas realizaciones, Y₂ es metilo.

[0097] En algunas realizaciones, el compuesto está representado por la Fórmula Ia:



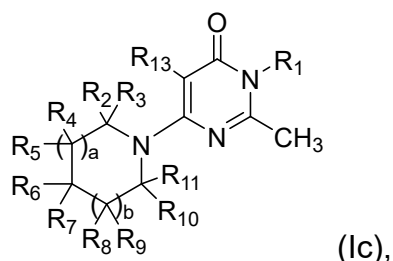
donde los subíndices a y b, Y₁, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, y R₁₃ son los definidos y descritos en el presente documento.

[0098] En algunas realizaciones, el compuesto está representado por la Fórmula Ib:



donde los subíndices a y b, Y₂, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, y R₁₃ son los definidos y descritos en el presente documento.

[0099] En algunas realizaciones, el compuesto está representado por la Fórmula Ic:



donde los subíndices a y b, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, y R₁₃ son los definidos y descritos en el presente documento.

[0100] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib, y Ic, cada subíndice a y b es 1.

[0101] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib, y Ic, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆,

dihidroxialquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₈, heterociclilo de 3 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de N, O y S; donde heterociclilo y cicloalquilo se sustituyen con 0 a 3 grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquiloC₁₋₄, –OH, –NH₂, –OR₂₁, halo, ciano y oxo. En algunas realizaciones, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, dihidroxialquiloC₁₋₆ y

cicloalquiloC₃₋₈. En algunas realizaciones, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquiloC₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquiloC₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂OH, CF₂OH, y -CHFOH. En algunas realizaciones, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, Cl, Br, metilo, y CF₃. En algunas realizaciones, R₁₃ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R₁₃ es Cl. En algunas realizaciones, R₁₃ es Br. En algunas realizaciones, R₁₃ es metilo. En algunas realizaciones, R₁₃ es CF₃.

[0102] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib, y Ic, R₁ se selecciona del grupo que consiste en ariloC₆₋₁₀ y un heteroarilo de 5 a 9 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos o grupos como vértices del anillo que se seleccionan independientemente de N, C(O), O y S; y se sustituye opcionalmente con 1 a 5 grupos R₁₂ que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilaminoC₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)amino, ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄,

hidroxialquiloC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄, aminoalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalqueniloC₃₋₈, NR₁₅C(O)R₁₄, NR₁₅C(O)OR₁₄, NR₁₄C(O)NR₁₅R₁₆, NR₁₅S(O)R₁₄, NR₁₅S(O)₂R₁₄, C(O)NR₁₅R₁₆, S(O)NR₁₅R₁₆, S(O)₂NR₁₅R₁₆, C(O)R₁₄, C(O)OR₁₄, OR₁₄, SR₁₄, S(O)R₁₄, y S(O)₂R₁₄;

[0103] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib, y Ic, R₁ se selecciona del grupo que consiste en ariloC₆₋₁₀ y un heteroarilo de 5 a 9 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos o grupos como vértices del anillo que se seleccionan independientemente de N, C(O), O y S; y se sustituye opcionalmente con 1 a 5 grupos R₁₂ que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilaminoC₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)amino, ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄,

hidroxialquiloC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄, aminoalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalqueniloC₃₋₈, NR₁₅C(O)R₁₄, NR₁₅C(O)OR₁₄, NR₁₄C(O)NR₁₅R₁₆,

NR₁₅S(O)R₁₄, NR₁₅S(O)₂R₁₄, C(O)NR₁₅R₁₆, S(O)NR₁₅R₁₆, S(O)₂NR₁₅R₁₆, C(O)R₁₄, C(O)OR₁₄, OR₁₄, SR₁₄, S(O)R₁₄, y S(O)₂R₁₄; y R₁₄, R₁₅ y R₁₆ cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈,

ariloC₆₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o más grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, y alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄, haloalcoxiC₁₋₄, alquilaminoC₁₋₄ y aminoalquiloC₁₋₄.

[0104] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib, y Ic, R₁ se selecciona del grupo que consiste en ariloC₆₋₁₀ y un heteroarilo de 5 a 9 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos o grupos como vértices del anillo que se seleccionan independientemente de N, C(O), O y S; y se sustituye opcionalmente con 1 a 5 grupos R₁₂ que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilaminoC₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)amino, ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄,

hidroxialquiloC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄, aminoalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalqueniloC₃₋₈, NR₁₅C(O)R₁₄, NR₁₅C(O)OR₁₄, NR₁₄C(O)NR₁₅R₁₆, NR₁₅S(O)R₁₄, NR₁₅S(O)₂R₁₄, C(O)NR₁₅R₁₆, S(O)NR₁₅R₁₆, S(O)₂NR₁₅R₁₆, C(O)R₁₄, C(O)OR₁₄, OR₁₄, SR₁₄, S(O)R₁₄, y S(O)₂R₁₄; y R₁₄, R₁₅ y R₁₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈,

ariloC₆₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o más grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, y alquiloC₁₋₄.

[0105] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib, y Ic, R₁ es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan independientemente de N, O, y S, y se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos R₁₂ que se

seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilaminoC₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)amino, alquiloC₁₋₄,

alcoxiC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄, aminoalquiloC₁₋₄ y OR₁₄.

[0106] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib, y Ic, R₁ es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan independientemente de N, O, y S, y se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos R₁₂ que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilaminoC₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)amino, alquiloC₁₋₄,

alcoxiC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄, aminoalquiloC₁₋₄ y OR₁₄; y R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈, ariloC₆₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o más grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en amido, amino, halo, hidroxilo, ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄,

haloalcoxiC₁₋₄, alquilaminoC₁₋₄ y aminoalquiloC₁₋₄.

[0107] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib, y Ic, R₁ es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan independientemente de N, O, y S, y se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos R₁₂ que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilaminoC₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)amino, alquiloC₁₋₄,

alcoxiC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄, aminoalquiloC₁₋₄ y OR₁₄; y R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈, ariloC₆₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o más grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquiloC₁₋₄.

[0108] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib, y Ic, R₁ es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4

heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan independientemente de N, O, y S, y se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos R_{12} que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxí, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, alquilo C_{1-4} ,

alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} y OR_{14} ; y R_{14} se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{6-10} y un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o más grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilamido C_{1-4} , amino, halo, hidroxí, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} y aminoalquilo C_{1-4} .

[0109] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib, y Ic, R_1 es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan independientemente de N, O, y S, y se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos R_{12} que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxí, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, alquilo C_{1-4} ,

alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} y OR_{14} ; y R_{14} se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{6-10} y un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o más grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxí, ciano, alquilo C_{1-4} .

[0110] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib, y Ic, R_1 es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan independientemente de N, O, y S, y se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos R_{12} que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxí, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, alquilo C_{1-4} ,

alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} y OR_{14} ; y R_{14} es fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices

del anillo que se seleccionan independientemente de N, O, y S, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o más grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilamidoC₁₋₄, amino, halo, hidroxí, ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄,

haloalquiloC₁₋₄, haloalcoxiC₁₋₄, alquilaminoC₁₋₄ y aminoalquiloC₁₋₄.

[0111] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib y Ic, R₁ es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo independientemente seleccionados de N, O y S; y se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos R₁₂ independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxí, amino, alquilamino C₁₋₄, di(C₁₋₄alquil)amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, y OR₁₄; y R₁₄ es fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo independientemente seleccionados de N, O y S, cada uno de los cuales se substituyen opcionalmente por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxí, ciano y alquilo C₁₋₄.

[0112] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib y Ic, R₁ es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo independientemente seleccionados de N, O y S; y se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos R₁₂ independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxí, amino, alquilamino C₁₋₄, di(C₁₋₄alquil)amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, y OR₁₄; y R₁₄ es fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo independientemente seleccionados de N, O y S, cada uno de los cuales se substituyen opcionalmente por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilamido C₁₋₄, halo, hidroxí, ciano y alquilo C₁₋₄.

[0113] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib y Ic, R₁ es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen de 1 a 4

heteroátomos como vértices del anillo independientemente seleccionados de N, O y S; y se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos R_{12} independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxil, amino, alquilamino C_{1-4} , di(C_{1-4} alquil)amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , y OR_{14} ; y R_{14} es fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo independientemente seleccionados de N, O y S, cada uno de los cuales se substituyen opcionalmente por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilamido C_{1-4} y alquilo C_{1-4} .

[0114] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib y Ic, R_1 es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen de 1 a 4 heteroátomos o grupos como vértices del anillo independientemente seleccionados de N, C(O), O, y S; y se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos R_{12} independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxil, amino, alquilamino C_{1-4} , di(C_{1-4} alquil)amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y aminoalquilo C_{1-4} .

[0115] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, y Ic, R_2 , R_3 , R_{10} , y R_{11} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En determinadas realizaciones, R_2 , R_3 , R_{10} , y R_{11} son cada uno hidrógeno.

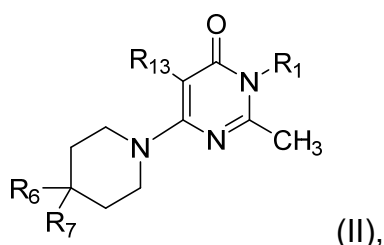
[0116] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib y Ic, R_4 , R_5 , R_8 y R_9 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , amino, hidroxil, cicloalquilo C_{3-8} y alquilamino C_{1-4} . En determinadas realizaciones, R_4 , R_5 , R_8 , y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En determinadas realizaciones, R_4 , R_5 , R_8 y R_9 son cada uno hidrógeno.

[0117] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib y Ic, R_1 es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen de 1 a 4 heteroátomos o grupos como vértices del anillo independientemente seleccionados de N, C(O), O, y S; y se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3

grupos R_{12f} independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4} , di(C_{1-4} alquil)amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y aminoalquilo C_{1-4} ; y R_4 , R_5 , R_8 y R_9 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , amino, hidroxilo, cicloalquilo C_{3-6} y alquilamino C_{1-4} .

[0118] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, y Ic, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} y R_{11} son hidrógeno.

[0119] En algunas realizaciones, el compuesto se representa con la fórmula II:



donde R_1 , R_6 , R_7 y R_{13} son como se define y se describe en el presente documento.

[0120] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, Ia-Ic y II, R_6 se selecciona del grupo que consiste en amino, aminoalquilo C_{1-4} y alquilamino C_{1-4} ; y R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amido, ciano, halo e hidroxilo, o se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heteroalquilo con 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales se substituye opcionalmente por de uno a tres substituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} . En algunas realizaciones de cualquiera, R_6 se selecciona del grupo que consiste en amino, aminoalquilo C_{1-4} y alquilamino C_{1-4} ; y R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amido, ciano, halo e hidroxilo, o se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heteroalquilo con 5 o 6 miembros, cualquiera de ellos se substituye opcionalmente por uno o

dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

[0121] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, Ia-Ic y II, R₆ se selecciona del grupo que consiste en amino, aminoalquilo C₁₋₄ y metilamino. En algunas realizaciones, R₆ es amino o aminoalquilo C₁₋₄. En determinadas realizaciones, R₆ es amino, aminometilo o metilamino. En determinadas realizaciones, R₆ es amino o aminometilo. En determinadas realizaciones, R₆ es amino. En determinadas realizaciones, R₆ es aminometilo.

[0122] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, Ia-Ic y II, R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄ hidroxialquilo C₁₋₄ cicloalquilo C₃₋₆, fenilo o heteroalquilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de ellos se substituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heteroarilo con 5 o 6 miembros. En algunas realizaciones, R₇ es hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o hidroxialquilo C₁₋₄. En determinadas realizaciones, R₇ es alquilo C₁₋₄. En determinadas realizaciones, R₇ es metilo. En determinadas realizaciones, R₇ es etilo.

[0123] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, Ia-Ic y II, R₆ es aminoalquilo C₁₋₄; y R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ cicloalquilo C₃₋₆, fenilo o heteroalquilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de ellos se substituye opcionalmente con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

[0124] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, Ia-Ic y II, R₆ es aminometilo; y R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heteroarilo con 5 o 6 miembros.

[0125] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, Ia-Ic y II, R₆ es amino; y R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidroxil, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales se substituye opcionalmente con de uno a tres grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, halo, hidroxil, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

[0126] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, Ia-Ic y II, R₆ es amino; y R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidroxil, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo o heteroarilo con 5 o 6 miembros.

[0127] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, Ia-Ic y II, R₆ es amino; y R₇ es hidroxialquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₆ es amino o; y R₇ es hidroximetilo. En algunas realizaciones, R₆ es amino y R₇ es alquilo C₁₋₄. En determinadas realizaciones, R₆ es amino y R₇ es metilo. En algunas realizaciones, R₆ es amino o; y R₇ es etilo. En algunas realizaciones, R₆ es aminometilo y R₇ es alquilo C₁₋₄. En determinadas realizaciones, R₆ es aminometilo y R₇ es metilo. En algunas realizaciones, R₆ es aminometilo; y R₇ es etilo.

[0128] En cualquiera de las realizaciones anteriores, el amido de R₇ puede ser específicamente -C(O)NH₂.

[0129] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, Ia-Ic y II, R₆ y R₇, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 3 a 7 miembros que tienen de 1 a 3 heteroátomos o grupos como vértices del anillo seleccionados independientemente entre N, C(O), O y S(O)_m, y que se substituye opcionalmente con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, halo, hidroxil, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄.

[0130] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, Ia-Ic y II, R₆ y R₇, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 4 a 6 miembros que tienen de 1 a 3 heteroátomos o

grupos como vértices del anillo seleccionados independientemente entre N, C(O) y O, y que se substituye opcionalmente con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, halo, hidroxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄.

[0131] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, Ia-Ic y II, R₆ y R₇, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo saturado de 3 a 7 miembros que tienen de 1 a 3 heteroátomos o grupos como vértices del anillo seleccionados independientemente entre N, C(O), O y S(O)_m, y que se substituye opcionalmente con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, halo, hidroxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄.

[0132] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R₆ y R₇, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo saturado de 4 a 6 miembros que tienen de 1 a 3 heteroátomos o grupos como vértices del anillo seleccionados independientemente entre N, C(O) y O, y que se substituye opcionalmente con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, halo, hidroxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄.

[0133] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, Ia-Ic y II, R₆ y R₇, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo saturado de 4 a 6 miembros que tienen de 1 a 3 heteroátomos o grupos como vértices del anillo seleccionados independientemente entre N y O, y que se substituye opcionalmente con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, halo, hidroxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄.

[0134] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, Ia-Ic y II, R₆ y R₇, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros que se substituye opcionalmente con uno o dos

grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄.

[0135] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, Ia-Ic y II, R₆ y R₇, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 4 a 6 miembros que se substituye opcionalmente con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄.

[0136] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, Ia-Ic y II, R₁ es fenilo o grupo heteroarilo con 5 a 6 miembros que tienen de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo independientemente seleccionado de N, O y S; que se substituye opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos R₁₂ independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄,

alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄ y OR₁₄; R₁₄ es fenilo o un heteroarilo con 5 o 6 miembros que tienen de 1 a 4 heteroátomos como vértices de anillo independientemente seleccionados de N, O y S, cada uno de los cuales se substituye opcionalmente por uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilamido C₁₋₄, amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄,

haloalcoxi C₁₋₄, alquiloamino C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄; R₆ se selecciona del grupo que consiste en amino, aminoalquilo C₁₋₄ y alquiloamino C₁₋₄; y R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo e hidroxilo, o se seleccionan del grupo que consiste en amido, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros, cualquiera de los cuales se substituye con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

[0137] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R₁ es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo independientemente seleccionados de N,

O y S; y se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos R_{12} independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4} , di(C_{1-4} alquil)amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} y OR_{14} ; R_{14} es fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo independientemente seleccionados de N, O y S, cada uno de los cuales se substituyen opcionalmente por uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilamido C_{1-4} , amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquiloamino C_{1-4} y aminoalquilo C_{1-4} ; R_6 es amino o aminometilo; y R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} e hidroxialquilo C_{1-4} .

[0138] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, Ia-Ic y II, R_1 es fenilo o grupo heteroarilo con 5 a 6 miembros que tienen de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo independientemente seleccionado de N, O y S; y que se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos R_{12} independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4} , di(C_{1-4} alquil)amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} y OR_{14} ; R_{14} es fenilo o un heteroarilo con 5 o 6 miembros que tienen de 1 a 4 heteroátomos como vértices de anillo independientemente seleccionados de N, O y S, cada uno de los cuales se substituye opcionalmente por uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilamido C_{1-4} , amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquiloamino C_{1-4} y aminoalquilo C_{1-4} ; y R_6 y R_7 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 3 a 7 miembros que tienen 1 a 3 heteroátomos o grupos como vértices de anillo independientemente seleccionados de N, C(O), O y S(O)_m, y que se substituye opcionalmente con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} y aminoalquilo C_{1-4} .

[0139] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, Ia-Ic y II, R_1 es fenilo o grupo heteroarilo con 5 a 6 miembros que tienen de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo independientemente seleccionados de N, O y S; que se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos R_{12} independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4} , di(C_{1-4} alquil)amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} y OR_{14} ; R_{14} es fenilo o un heteroarilo con 5 o 6 miembros que tienen de 1 a 4 heteroátomos como vértices de anillo independientemente seleccionados de N, O y S, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilamido C_{1-4} , amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquiloamino C_{1-4} y aminoalquilo C_{1-4} ; y R_6 y R_7 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 4 a 6 miembros con de 1 a 3 heteroátomos o grupos como vértices de anillos independientemente seleccionados de N, C(O) y O, y que se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} y aminoalquilo C_{1-4} .

[0140] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, Ia-Ic y II, R_1 es fenilo o grupo heteroarilo con 5 a 6 miembros que tienen de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo independientemente seleccionados de N, O y S; que se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos R_{12} independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4} , di(C_{1-4} alquil)amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} y OR_{14} ; R_{14} es fenilo o un heteroarilo con 5 o 6 miembros que tienen de 1 a 4 heteroátomos como vértices de anillo independientemente seleccionados de N, O y S, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilamido C_{1-4} , amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ,

haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquiloamino C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄; y R₆ y R₇, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros que se substituye opcionalmente con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, halo, hidroxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄.

[0141] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib y Ic, R₁ es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo independientemente seleccionados de N, O y S; y se substituye opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos R₁₂ independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxi, amino, alquilamino C₁₋₄, di(C₁₋₄alquil)amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄; R₆ se selecciona del grupo que consiste en amino, aminoalquilo C₁₋₄ y alquilamino C₁₋₄; y R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo e hidroxi, o se selecciona del grupo que consiste en amido, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales se substituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, halo, hidroxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

[0142] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R₁ es fenilo o un grupo heteroarilo de entre 5 y 6 miembros con entre 1 y 4 heteroátomos como vértices de anillo seleccionados de manera independiente de N, O y S; y es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos de R₁₂ seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxi, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄,

alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄; R₆ es amino o aminometil; y R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidroxi, alquilo C₁₋₄ y hidroxialquilo C₁₋₄

[0143] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R₁ es fenilo o un grupo heteroarilo de entre 5 y 6 miembros con entre 1 y 4

heteroátomos como vértices de anillo seleccionados de manera independiente de N, O y S; y es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos de R₁₂ seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxí, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄,

alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄; y R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de entre 3 y 7 miembros con entre 1 y 3 heteroátomos o grupos como vértices de anillos seleccionados de manera independiente de N, C(O), O y S(O)_m, y que es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en amino, halo, hidroxí, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄.

[0144] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R₁ es fenilo o un grupo heteroarilo de entre 5 y 6 miembros con entre 1 y 4 heteroátomos como vértices de anillo seleccionados de manera independiente de N, O y S; y es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos de R₁₂ seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxí, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄,

alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄; y R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de entre 4 y 6 miembros con entre 1 y 3 heteroátomos o grupos como vértices de anillos seleccionados de manera independiente de N, C(O) y O, y que es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en amino, halo, hidroxí, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄.

[0145] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R₁ es fenilo o un grupo heteroarilo de entre 5 y 6 miembros con entre 1 y 4 heteroátomos como vértices de anillo seleccionados de manera independiente de N, O y S; y es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos de R₁₂

seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxil, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄,

alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄; y R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo o de entre 3 y 7 miembros que es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en amino, halo, hidroxil, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄.

[0146] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R₁ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridil, pirimidinil, pirazolil, pirazinil, piridazinil y triazinil 1,2,4; y es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₁₂, donde cada R₁₂ es como se define y describe en el presente documento. En algunas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil y triazinil 1,2,4; y es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₁₂, donde cada R₁₂ es como se define y describe en el presente documento. En algunas realizaciones, R₁ es fenilo o piridil; y es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₁₂, donde cada R₁₂ es como se define y describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R₁ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil y triazinil 1,2,4; y es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₁₂ seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxil, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄,

alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄; y OR₁₄.

[0147] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R₁ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil y triazinil 1,2,4; y es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₁₂ seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxil, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄,

alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄.

[0148] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R_1 es fenilo o piridil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_{12} seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y aminoalquilo C_{1-4} ; y OR_{14} .

[0149] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R_1 es fenilo o piridil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_{12} seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y aminoalquilo C_{1-4} .

[0150] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R_1 es fenilo y es opcionalmente sustituido con 1-3 R_{12} , cada uno de los cuales es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y aminoalquilo C_{1-4} y OR_{14} . En algunas realizaciones, R_1 es fenilo y es opcionalmente sustituido con 1-3 R_{12} , cada uno de los cuales se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y

alcoxi C_{1-4} . En algunas realizaciones, R_1 es fenilo y es opcionalmente sustituido con 1-3 R_{12} , cada uno de los cuales se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} .

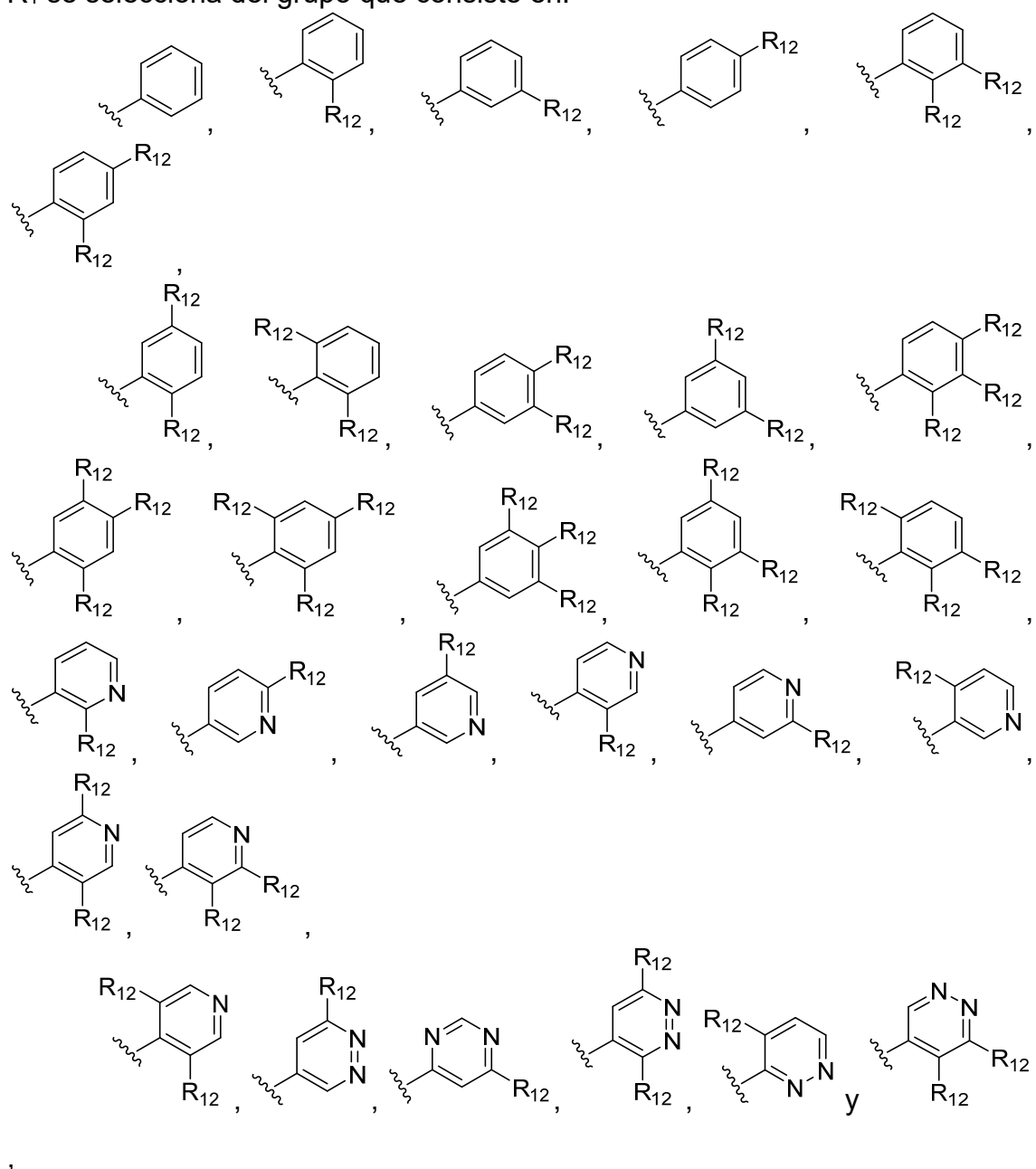
[0151] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R_1 es piridil y es opcionalmente sustituido con 1-3 R_{12} , cada uno de los cuales es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y aminoalquilo C_{1-4} y OR_{14} . En algunas realizaciones, R_1 es piridil y es opcionalmente sustituido con 1-3 R_{12} , cada uno

de los cuales se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y

alcoxi C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₁ es piridil y es opcionalmente sustituido con 1-3 R₁₂, cada uno de los cuales se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y

alcoxi C₁₋₄.

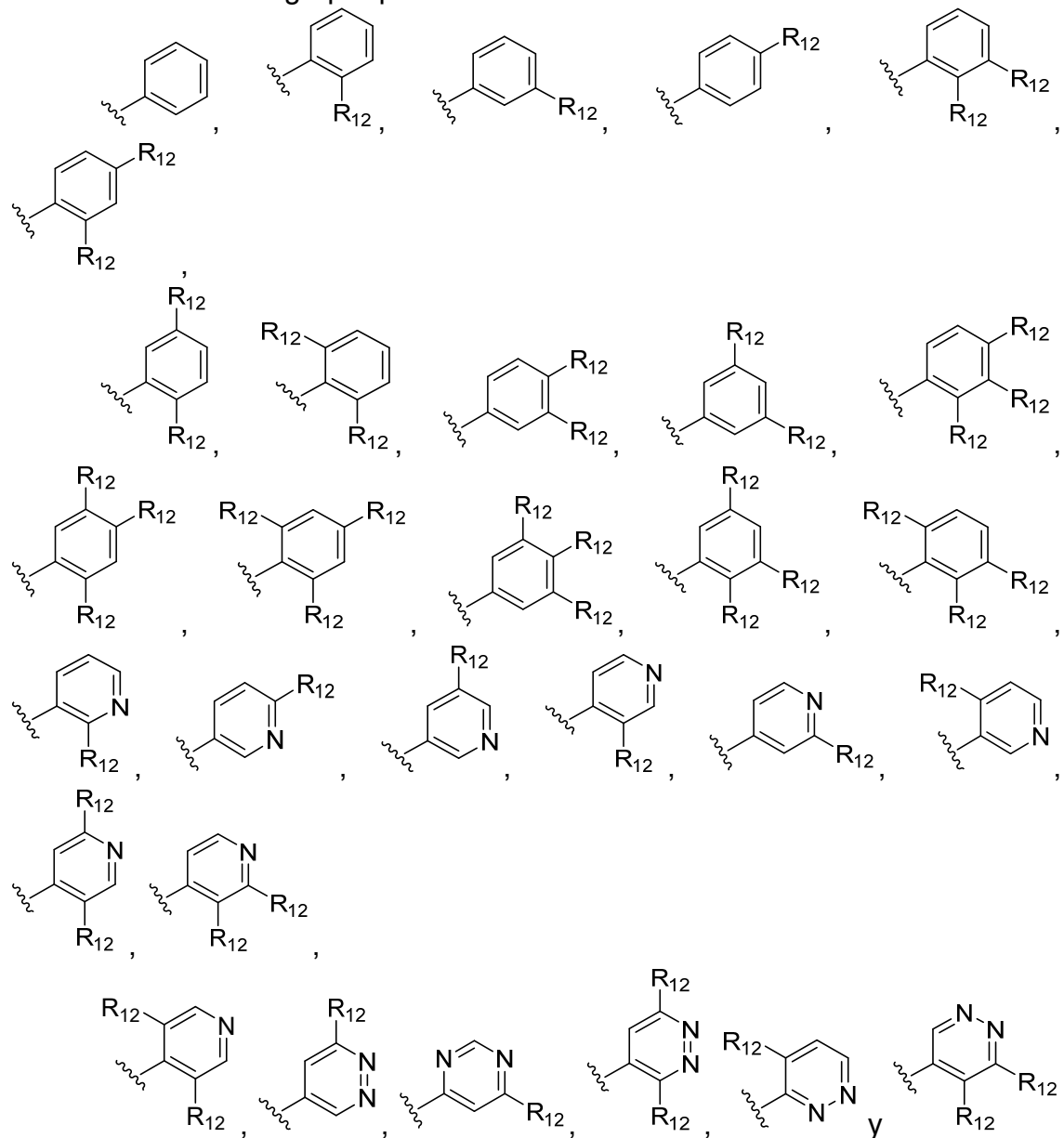
[0152] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R₁ se selecciona del grupo que consiste en:



donde cada R_{12} es como se define y describe en el presente documento.

[0153] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II,

R_1 se selecciona del grupo que consiste en:



; y

cada R_{12} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxi, amino,

alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, alquilo C_{1-4} ,

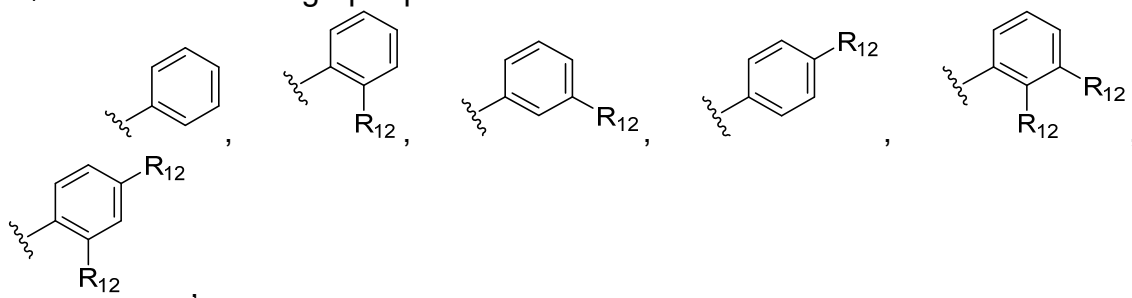
alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} y OR_{14} , donde R_{14} es como se define y describe en el presente documento.

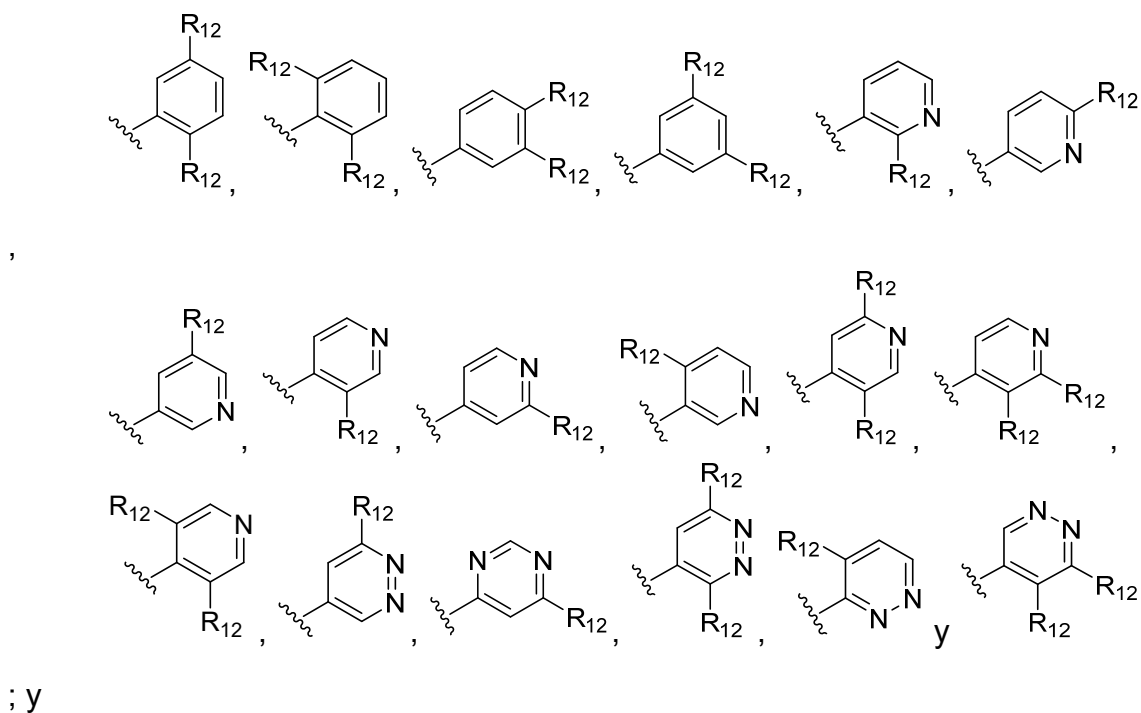
R_1 se selecciona del grupo que consiste en:



alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄.

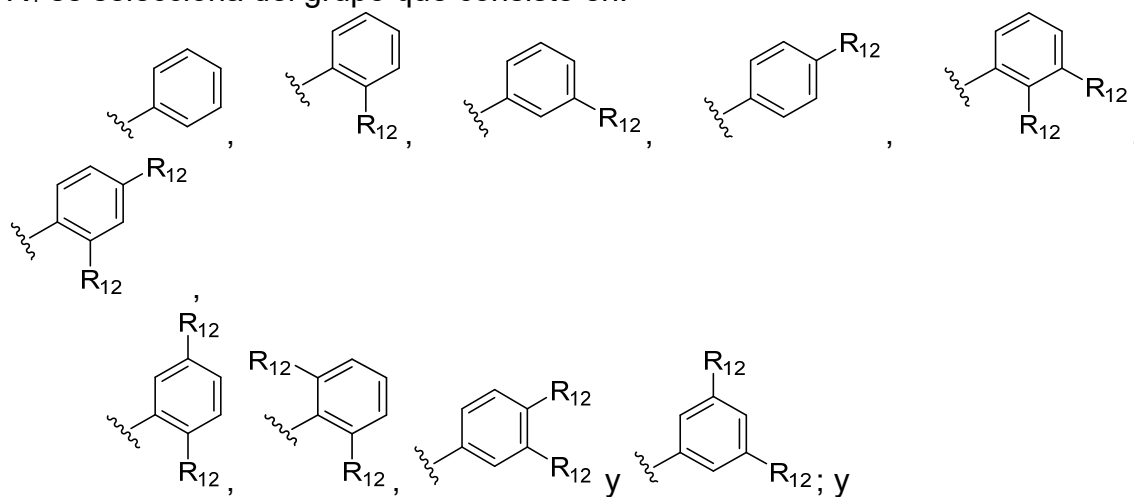
R_1 se selecciona del grupo que consiste en:





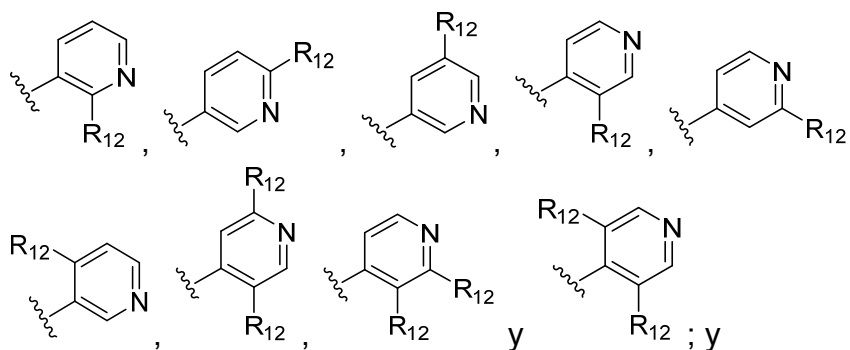
cada R₁₂ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

[0156] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R₁ se selecciona del grupo que consiste en:



cada R₁₂ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

[0157] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R₁ se selecciona del grupo que consiste en:

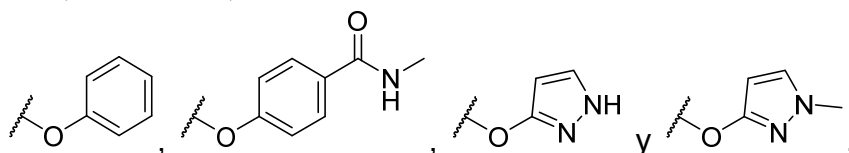


cada R₁₂ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

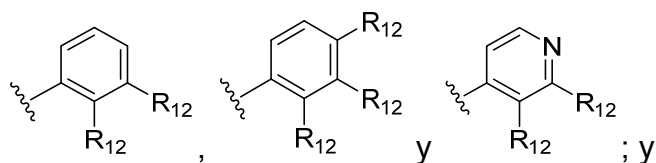
[0158] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R₁₂ es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄,

alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄ y OR₁₄. En algunas realizaciones, cada R₁₂ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄ y OR₁₄. En algunas realizaciones, cada R₁₂ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄. En algunas realizaciones, cada R₁₂ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, cada R₁₂ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en F, Cl, Br, CH₃, OCH₃ y CF₃.

[0159] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, cada R₁₂ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en F, Cl, Br, CH₃, OCH₃ CF₃,



[0160] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R₁ se selecciona del grupo que consiste en:

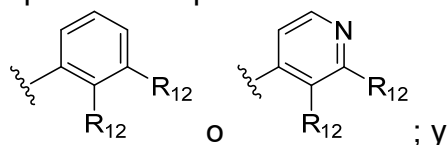


cada R_{12} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino,

alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, alquilo C_{1-4} ,

alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} y OR_{14} , donde R_{14} es como se define y describe en el presente documento.

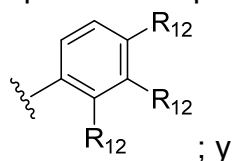
[0161] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R_1 es representado por:



cada R_{12} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y

haloalquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, cada R_{12} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en F, Cl, Br, CH_3 , OCH_3 y CF_3 . En algunas realizaciones, cada R_{12} es Cl.

[0162] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R_1 es representado por:



cada R_{12} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y

haloalquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, cada R_{12} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en F, Cl, Br, CH_3 , OCH_3 y CF_3 . En algunas realizaciones, cada R_{12} es Cl o Br de manera independiente.

[0163] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R_{14} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en arilo C_{6-10}

y un heteroaril de entre 5 y 10 miembros, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C₁₋₄, amino, halo, hidroxí, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄

haloalcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₁₄ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₀ y un heteroaril de entre 5 y 10 miembros, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C₁₋₄, halo, hidroxí, ciano y alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₁₄ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₀ y un heteroaril de entre 5 y 10 miembros, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxí, ciano y alquilo C₁₋₄.

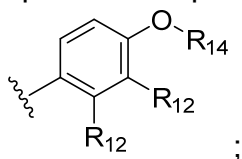
[0164] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R₁₄ es de manera independiente fenilo o un heteroaril de entre 5 y 6 miembros con entre 1 y 4 heteroátomos como vértices de anillo seleccionados de manera independiente de N, O y S, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C₁₋₄, amino, halo, hidroxí, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄

haloalcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₁₄ es de manera independiente fenilo y un heteroaril de entre 5 y 6 miembros con entre 1 y 4 heteroátomos como vértices de anillo seleccionados de manera independiente de N, O y S, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C₁₋₄, halo, hidroxí, ciano y alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₁₄ es de manera independiente fenilo y un heteroaril de entre 5 y 6 miembros con entre 1 y 4 heteroátomos como vértices de anillo

seleccionados de manera independiente de N, O y S, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano y alquilo C₁₋₄.

[0165] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R₁₄ es fenilo o pirazolil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C₁₋₄, halo, hidroxilo, ciano y alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₁₄ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C₁₋₄, halo, hidroxilo, ciano y alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₁₄ es fenilo sustituido con alquilamido C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₁₄ es fenilo sustituido con -C(O)NHMe. En algunas realizaciones, R₁₄ es fenilo. En algunas realizaciones, R₁₄ es pirazolil opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C₁₋₄, halo, hidroxilo, ciano y alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₁₄ es pirazolil sustituido por alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₁₄ es pirazolil sustituido con metilo. En algunas realizaciones, R₁₄ es *N*-metilpirazolilo. En algunas realizaciones, R₁₄ es pirazolil.

[0166] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R₁ es representado por:



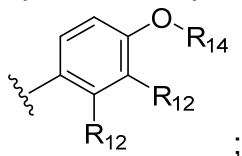
cada R₁₂ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino,

alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄,

alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄; y R₁₄ es fenilo o un heteroaril de entre 5 y 6 miembros con entre 1 y 4 heteroátomos como vértices de anillo seleccionados de manera independiente de N, O y S, cada uno de los

cuales es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C₁₋₄, amino, halo, hidroxilo, ciano y alquilo C₁₋₄.

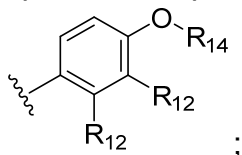
[0167] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R₁ es representado por:



cada R₁₂ es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄,

haloalquilo C₁₋₄ y OR₁₄; y R₁₄ es fenilo y un heteroaril de entre 5 y 6 miembros con entre 1 y 4 heteroátomos como vértices de anillo seleccionados de manera independiente de N, O y S, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C₁₋₄, halo, hidroxilo, ciano y alquilo C₁₋₄.

[0168] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II, R₁ es representado por:

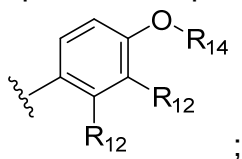


cada R₁₂ es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄,

haloalquilo C₁₋₄ y OR₁₄; y R₁₄ es seleccionado del grupo que consiste en fenilo o pirazolil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C₁₋₄, halo, hidroxilo, ciano y alquilo C₁₋₄.

[0169] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas I, Ia-Ic y II,

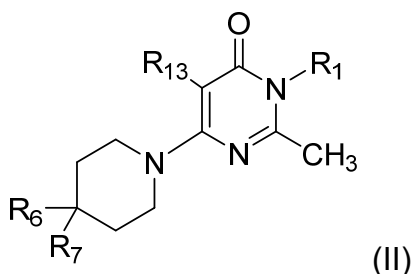
R₁ es representado por:



cada R₁₂ es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄,

haloalquilo C₁₋₄ y OR₁₄; y R₁₄ es seleccionado del grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido con alquilamido C₁₋₄, pirazolil y pirazolil sustituido con alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, cada R₁₂ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en F, Cl, Br, CH₃, OCH₃ y CF₃; y R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, fenilo MeNHC(O), pirazolil y *N*-metilpirazolilo. En algunas realizaciones, cada R₁₂ es Cl; y R₁₄ es seleccionado del grupo que consiste en fenilo, fenilo MeNHC(O), pirazolil y *N*-metilpirazolilo.

[0170] En determinadas realizaciones, el compuesto es representado por la Fórmula II:



o una sal, éster o profármaco de esta, donde:

R₁ es fenilo o piridil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 R₁₂;

Cada R₁₂ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄,

alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y OR₁₄.

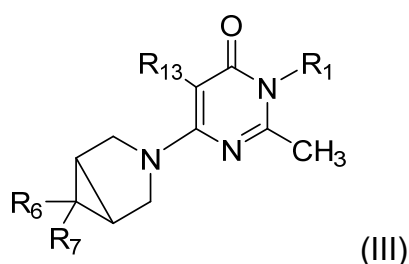
R₆ se selecciona del grupo que consiste en amino, aminoalquilo C₁₋₄, y alquilaminoC₁₋₄;

R_7 es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, amido, halo e hidroxil, o es seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y un heteroaril de entre 5 y 6 miembros, cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustitutos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en amino, halo, hidroxil, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ;

R_{13} es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , dihidroxialquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ; y

R_{14} es fenilo o pirazolil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C_{1-4} , halo, hidroxil, ciano y alquilo C_{1-4} .

[0171] En determinadas realizaciones, el compuesto es representado por la Fórmula III:



o una sal, éster o profármaco de esta, donde:

R_1 es fenilo o piridil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 R_{12} ;

Cada R_{12} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} ,

alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y OR_{14} .

R_6 se selecciona del grupo que consiste en amino, aminoalquilo C_{1-4} , y alquilamino C_{1-4} ;

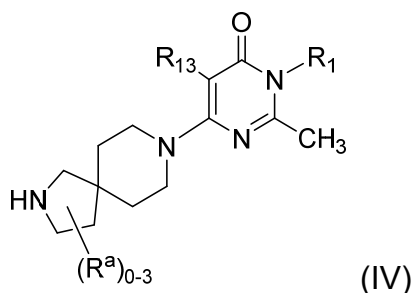
R_7 es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, amido, halo e hidroxil, o es seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y un heteroaril de entre 5 y 6 miembros,

cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustitutos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R₁₃ es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, dihidroxialquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈; y

R₁₄ es fenilo o pirazolil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C₁₋₄, halo, hidroxilo, ciano y alquilo C₁₋₄.

[0172] En determinadas realizaciones, el compuesto es representado por la Fórmula IV:



o una sal, éster o profármaco de esta, donde:

R₁ es fenilo o piridil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 R₁₂;

Cada R₁₂ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄,

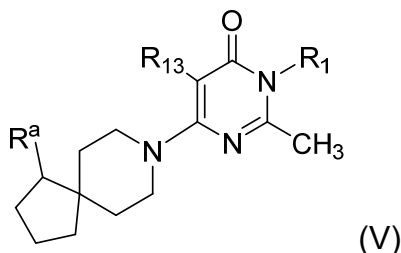
alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y OR₁₄.

R₁₃ es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, dihidroxialquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈;

R₁₄ es fenilo o pirazolil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C₁₋₄, halo, hidroxilo, ciano y alquilo C₁₋₄; y

Cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} y aminoalquilo C_{1-4} .

[0173] En determinadas realizaciones, el compuesto es representado por la Fórmula V:



o una sal, éster o profármaco de esta, donde:

R_1 es fenilo o piridil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 R_{12} ;

Cada R_{12} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} ,

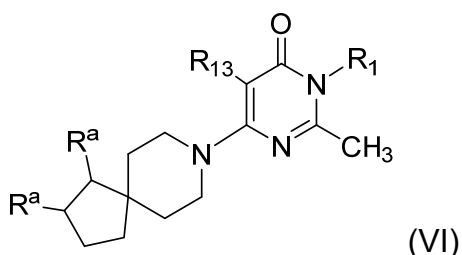
alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y OR_{14} ; y

R_{13} es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , dihidroxialquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ;

R_{14} es fenilo o pirazolil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C_{1-4} , halo, hidroxilo, ciano y alquilo C_{1-4} ; y

R^a se selecciona del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} .

[0174] En determinadas realizaciones, el compuesto es representado por la Fórmula VI:



o una sal, éster o profármaco de esta, donde:

R_1 es fenilo o piridil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 R_{12} ;

Cada R_{12} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} ,

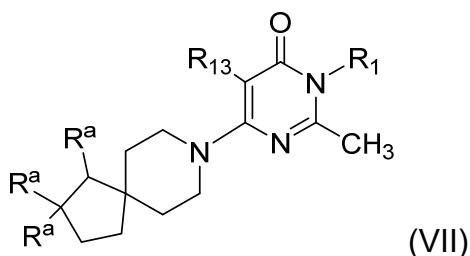
alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y OR_{14} ; y

R_{13} es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , dihidroxialquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ;

R_{14} es fenilo o pirazolil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C_{1-4} , halo, hidroxil, ciano y alquilo C_{1-4} ; y

Cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en amino, halo, hidroxil, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} .

[0175] En determinadas realizaciones, el compuesto es representado por la Fórmula VII:



o una sal, éster o profármaco de esta, donde:

R_1 es fenilo o piridil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 R_{12} ;

Cada R_{12} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} ,

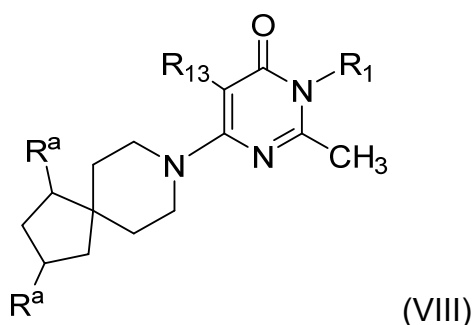
alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y OR_{14} ; y

R_{13} es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , dihidroxialquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ;

R_{14} es fenilo o pirazolil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C_{1-4} , halo, hidroxilo, ciano y alquilo C_{1-4} ; y

Cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} .

[0176] En determinadas realizaciones, el compuesto es representado por la Fórmula VIII:



o una sal, éster o profármaco de esta, donde:

R_1 es fenilo o piridil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 R_{12} ;

Cada R_1 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} ,

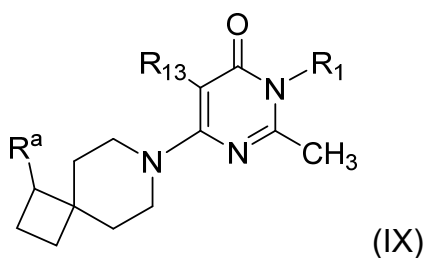
alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y OR_{14} ; y

R_{13} es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , dihidroxialquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ;

R_{14} es fenilo o pirazolil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C_{1-4} , halo, hidroxilo, ciano y alquilo C_{1-4} ; y

Cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} .

[0177] En determinadas realizaciones, el compuesto es representado por la Fórmula IX:



o una sal, éster o profármaco de esta, donde:

R_1 es fenilo o piridil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 R_{12} ;

Cada R_{12} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} ,

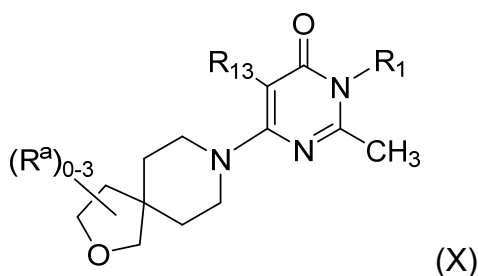
alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y OR_{14} ; y

R_{13} es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , dihidroxialquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ;

R_{14} es fenilo o pirazolil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C_{1-4} , halo, hidroxil, ciano y alquilo C_{1-4} ; y

R^a se selecciona del grupo que consiste en amino, halo, hidroxil, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} .

[0178] En determinadas realizaciones, el compuesto es representado por la Fórmula X:



o una sal, éster o profármaco de esta, donde:

R_1 es fenilo o piridil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 R_{12} ;

Cada R_{12} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} ,

alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y OR₁₄; y

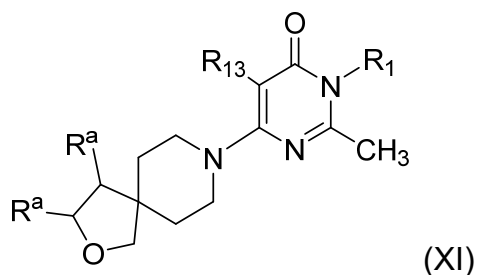
R₁₃ es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, dihidroxialquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈;

R₁₄ es fenilo o pirazolil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C₁₋₄, halo, hidroxil, ciano y alquilo C₁₋₄; y

Cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en amino, halo, hidroxil, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y

aminoalquilo C₁₋₄.

[0179] En determinadas realizaciones, el compuesto es representado por la Fórmula XI:



o una sal, éster o profármaco de esta, donde:

R₁ es fenilo o piridil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 R₁₂;

Cada R₁₂ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄,

alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y OR₁₄; y

R₁₃ es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, dihidroxialquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈;

R₁₄ es fenilo o pirazolil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C₁₋₄, halo, hidroxil, ciano y alquilo C₁₋₄; y

Cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en amino, halo, hidroxil, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄.

[0180] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas II-XI, R₁, R₆, R₇, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ pueden tener los significados establecidos en una o más de una de las realizaciones seleccionadas descritas anteriormente.

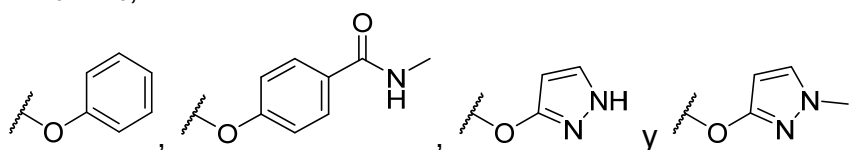
[0181] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas II-XI, R₁₃ es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, dihidroxialquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈. En algunas realizaciones, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, Cl, Br, metilo, y CF₃. En algunas realizaciones, R₁₃ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R₁₃ es Cl. En algunas realizaciones, R₁₃ es Br. En algunas realizaciones, R₁₃ es metilo. En algunas realizaciones, R₁₃ es CF₃.

[0182] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas II-XI, R₁ es fenilo o piridil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 R₁₂. En algunas realizaciones, R₁ es fenilo o piridil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 2 o 3 R₁₂. En algunas realizaciones, R₁ es fenilo sustituido con 2 o 3 R₁₂. En algunas realizaciones, R₁ es fenilo sustituido con 2 R₁₂. En algunas realizaciones, R₁ es fenilo sustituido con 3 R₁₂. En algunas realizaciones, R₁ es piridil sustituido con 2 R₁₂.

[0183] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas II-XI, cada R₁₂ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄ y OR₁₄. En algunas realizaciones, cada R₁₂ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, hidroxil, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y

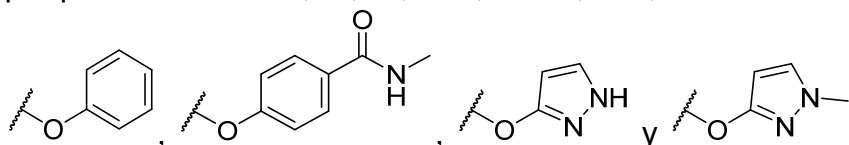
alcoxi C₁₋₄. En algunas realizaciones, cada R₁₂ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, cada R₁₂ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en F, Cl, Br, CH₃, OCH₃ y CF₃.

[0184] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas II-XI, cada R₁₂ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en F, Cl, Br, CH₃, OCH₃ CF₃,

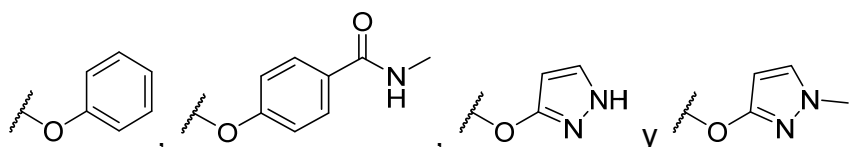


[0185] En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas II-XI, cada R₁ es fenilo sustituido con 2 R₁₂; y cada R₁₂ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en F, Cl, Br, CH₃, OCH₃ y CF₃. En algunas realizaciones, R₁ es fenilo sustituido con 2 R₁₂; y cada R₁₂ es Cl.

[0186] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas II-XI, R₁ es fenilo sustituido con 3 R₁₂; y cada R₁₂ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en F, Cl, Br, CH₃, OCH₃, CF₃,



En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas II-XI, R₁ es fenilo sustituido con 3 R₁₂; el primer y el segundo R₁₂ son cada uno Cl; y el tercer R₁₂ es Br. En algunas realizaciones, R₁ es fenilo sustituido con 3 R₁₂; el primer y segundo R₁₂ son cada uno Cl; y el tercer R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en:



[0187] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas II-XI, R₁₄ es fenilo, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C₁₋₄, halo, hidroxilo,

ciano y alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₁₄ es fenilo sustituido con alquilamido C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₁₄ es fenilo sustituido con -C(O)NHMe. En algunas realizaciones, R₁₄ es fenilo. En algunas realizaciones, R₁₄ es pirazolil opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilamido C₁₋₄, halo, hidroxilo, ciano y alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₁₄ es pirazolil sustituido por alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₁₄ es pirazolil sustituido con metilo. En algunas realizaciones, R₁₄ es *N*-metilpirazolilo. En algunas realizaciones, R₁₄ es pirazolil.

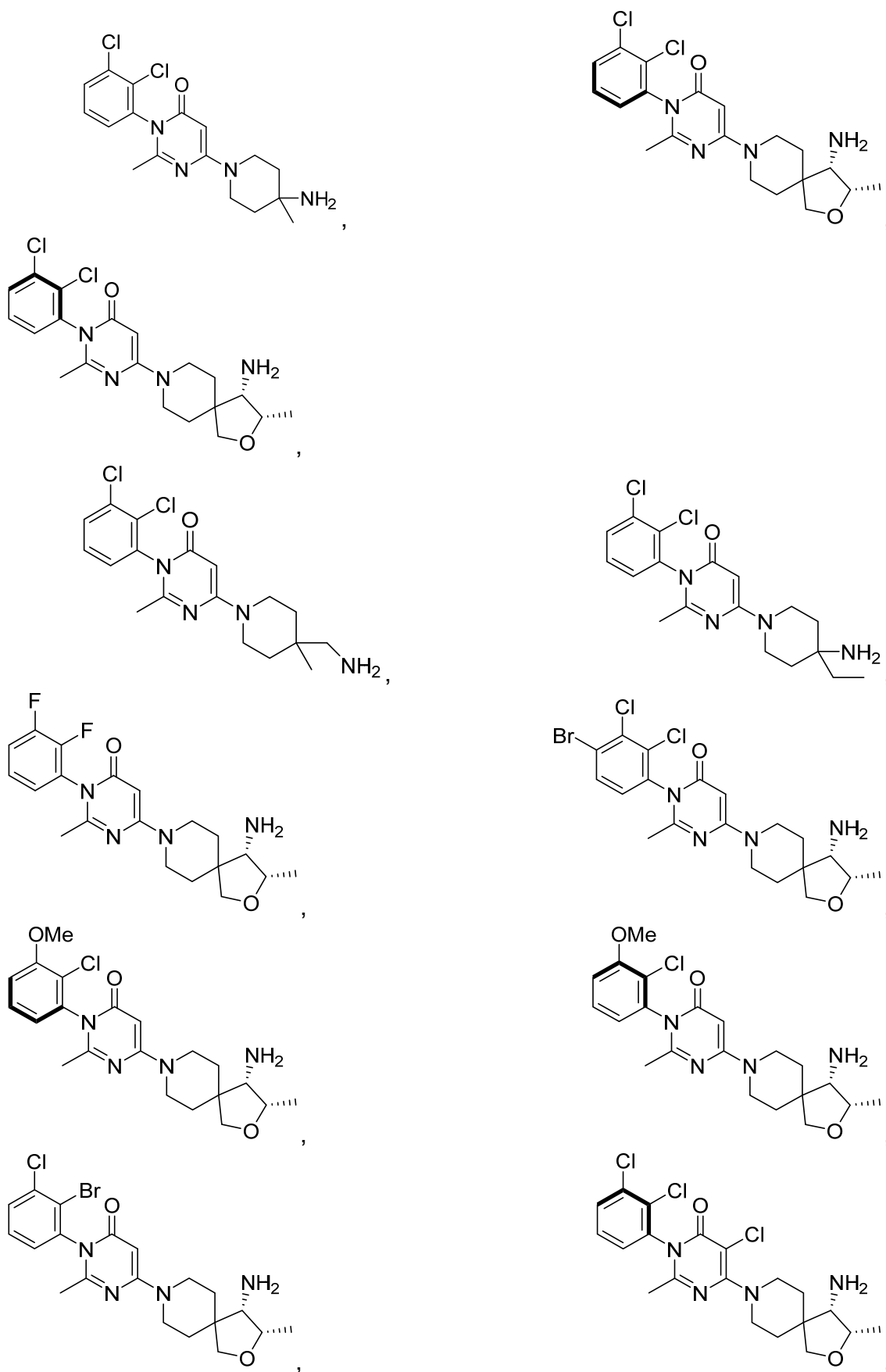
[0188] En algunas realizaciones de la fórmula II o III, R₆ es amino o aminoalquilo C₁₋₄. En determinadas realizaciones, R₆ es amino o aminometilo. En determinadas realizaciones, R₆ es amino. En determinadas realizaciones, R₆ es aminometilo.

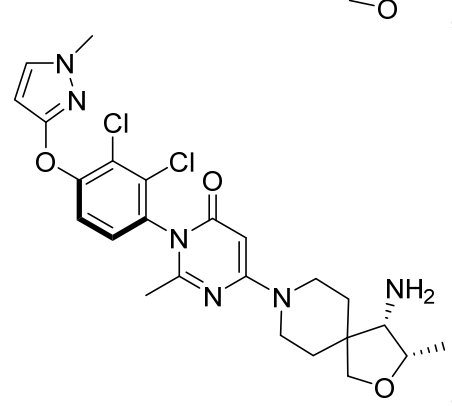
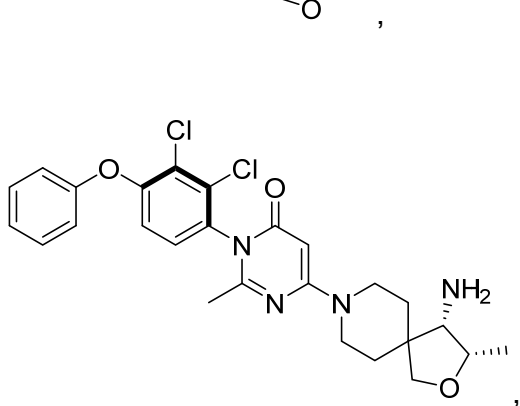
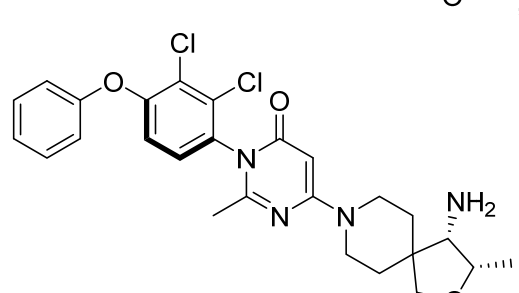
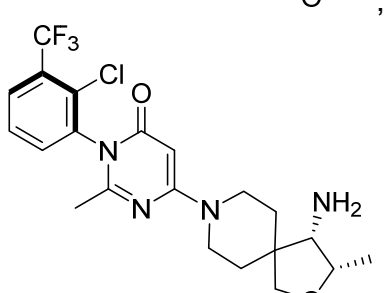
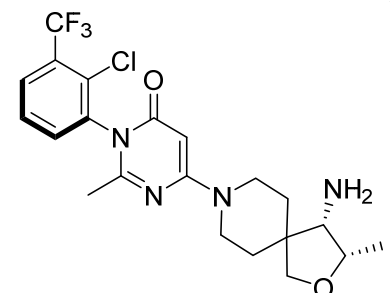
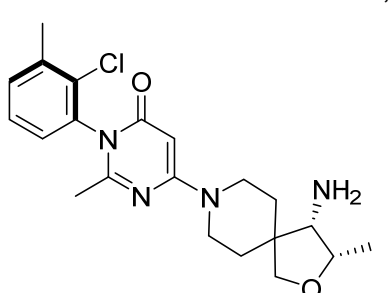
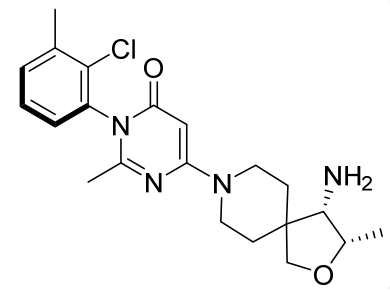
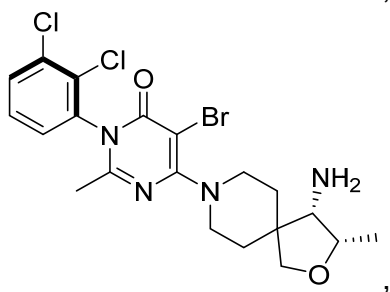
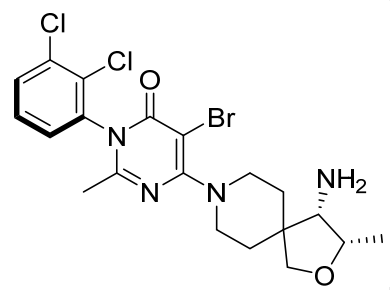
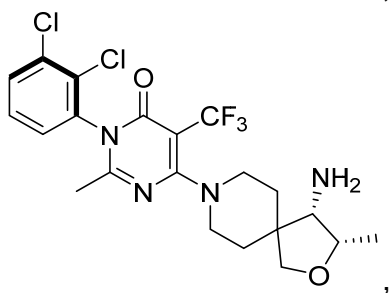
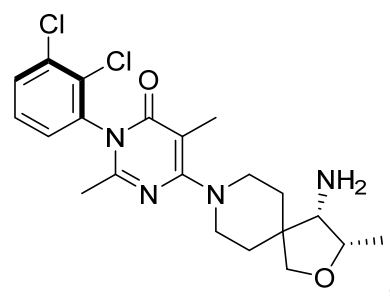
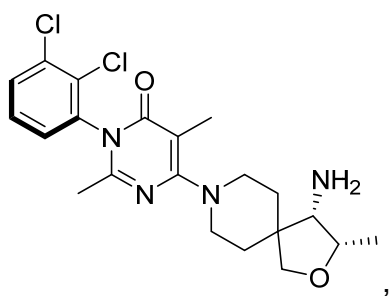
[0189] En algunas realizaciones de la fórmula II o III, R₇ es hidroxilo, o alquilo C₁₋₄ o hidroxialquilo C₁₋₄. En determinadas realizaciones, R₇ es alquilo C₁₋₄. En determinadas realizaciones, R₇ es metilo. En determinadas realizaciones, R₇ es etilo.

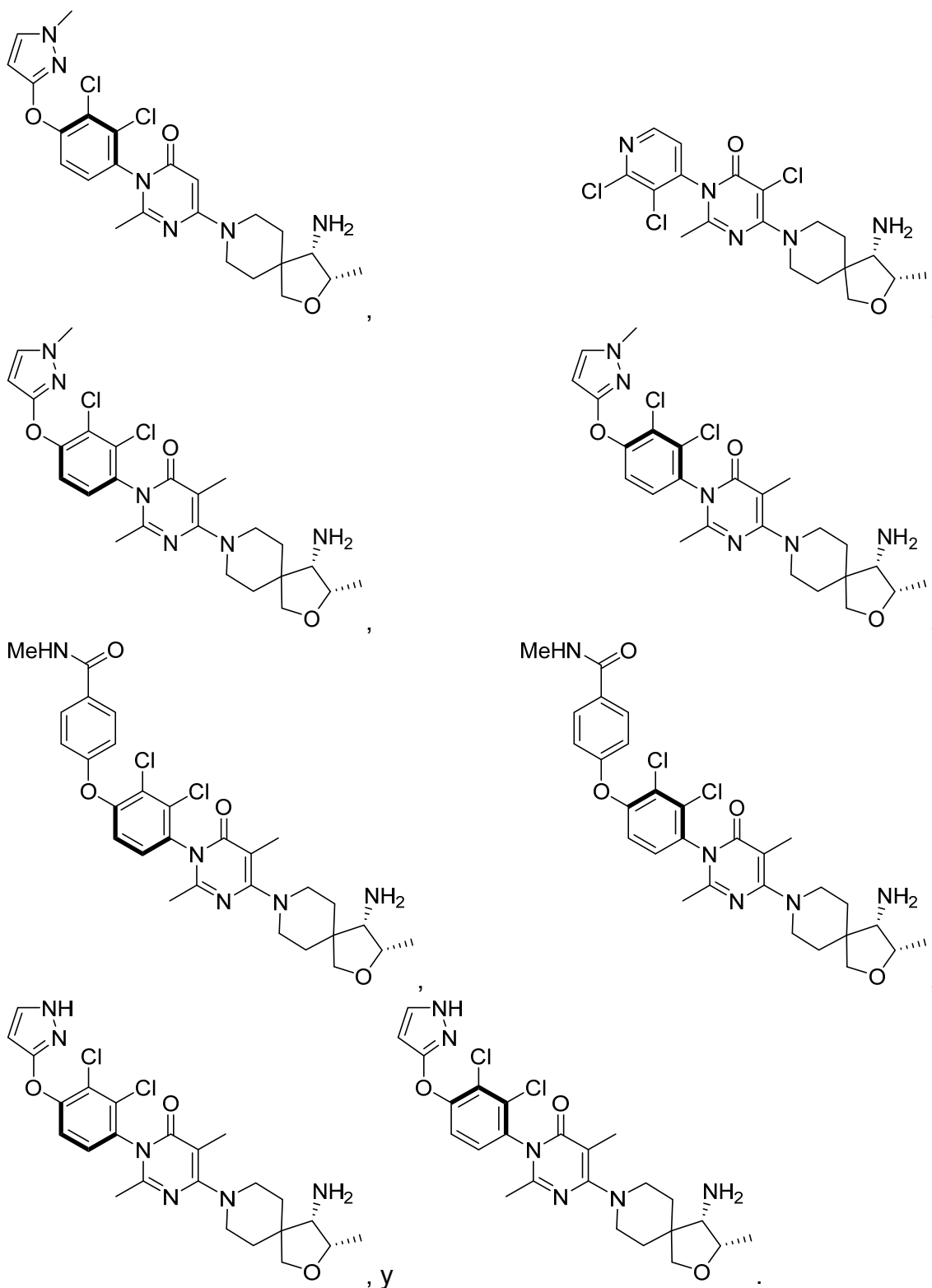
[0190] En algunas realizaciones de la fórmula II o III, R₆ es amino; y R₇ es alquilo C₁₋₄. En determinadas realizaciones, R₆ es amino y R₇ es metilo. En algunas realizaciones, R₆ es amino o; y R₇ es etilo. En algunas realizaciones, R₆ es aminometilo y R₇ es alquilo C₁₋₄. En determinadas realizaciones, R₆ es aminometilo y R₇ es metilo.

[0191] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas IV-XI, cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en amino, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, cada R^a es de manera independiente un amino o un alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, cada R^a es amino o metilo de manera independiente.

[0192] En algunas realizaciones, el compuesto está representado por la fórmula seleccionada del grupo que consiste en:







[0193] También se proporcionan las realizaciones, donde cualquiera de las realizaciones anteriormente mencionadas puede combinarse con una o más de una de estas realizaciones, siempre que la combinación no sea mutuamente excluyente.

[0194] Según como se usa en el presente documento, dos realizaciones son “mutuamente excluyentes” cuando una se define como algo diferente de la otra. Por ejemplo, una realización, donde dos grupos se combinan para formar un cicloalquilo, es mutuamente excluyente con una realización donde un grupo es etilo y el otro grupo es hidrógeno. De un modo parecido, una realización, donde un grupo es CH_2 , es mutuamente excluyente con una realización donde el mismo grupo es NH .

[0195] También se proporciona un compuesto seleccionado de los ejemplos divulgados en el presente documento.

IV. COMPOSICIONES

[0196] También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto, conforme se divulga en el presente documento, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0197] En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para su administración oral.

[0198] En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para su administración parenteral.

[0199] En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para su administración intravenosa.

[0200] En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para su administración subcutánea.

[0201] En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica oral se selecciona de un comprimido y una cápsula.

[0202] Si bien existe la posibilidad de que los compuestos de la invención en cuestión se administren como el compuesto químico en bruto, también es posible presentarlos en forma de formulación farmacéutica. Por consiguiente, se proporcionan, en el presente documento, formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de un compuesto determinado divulgado en el presente documento, o una o más sales, ésteres, profármacos, amidas o solvatos

farmacéuticamente aceptables de estos, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables de estos y opcionalmente uno o más de un principio terapéutico diferente. Cada uno de los vehículos debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros principios de la formulación y no ser perjudicial para el receptor de esta. La formulación adecuada depende de la vía de administración seleccionada. Puede usarse cualquier método, vehículo y excipiente conocido siempre que sea en la forma apropiada y entendida en la técnica. Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden fabricarse de una manera conocida en la técnica, p. ej., por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión.

[0203] Las formulaciones incluyen las que son adecuadas para la administración oral, parenteral (incluidas la subcutánea, la intradérmica, la intramuscular, la intravenosa, la intraarticular y la intramedular), intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, rectal y tópica (incluida la dérmica, la bucal, la sublingual y la intraocular) aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, de la afección y el trastorno del receptor. Las formulaciones pueden presentarse de manera conveniente en forma farmacéutica por unidad y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. Por lo general, estos métodos incluyen el paso de poner en asociación un compuesto de la invención en cuestión o una sal, éster, amida, profármaco o solvato de este, farmacéuticamente aceptable ("principio activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima los principios activos con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, dándole forma al producto hasta obtener la formulación deseada.

[0204] Las formulaciones de los compuestos divulgados en el presente documento, apropiadas para la administración oral pueden presentarse como unidades diferenciadas, tales como cápsulas, sellos o comprimidos, cada uno de

los cuales contiene una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

[0205] Las preparaciones farmacéuticas que pueden administrarse por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas duras hechas de gelatina, así como también cápsulas blandas selladas hechas de gelatina con un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos se pueden hacer por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos elaborados por compresión pueden prepararse al comprimirse en una máquina apropiada el principio activo en una forma exenta de flujo, tales como el polvo o los gránulos, opcionalmente se mezcla con aglutinantes, diluyentes inertes o lubricante, agentes de superficie activos o dispersantes. Los comprimidos moldeados se fabrican mediante el moldeo de una mezcla del compuesto en polvo, humedecida con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada. Los comprimidos pueden recubrirse o rayarse, opcionalmente, y pueden formularse de tal modo que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo en estos. Todas las formulaciones para administración oral deben presentarse en dosificaciones aptas para tal administración. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos en una mezcla con relleno, tal como lactosa, ligantes, tales como almidones y/o lubricantes, tal como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos apropiados, tales como aceites fijos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar estabilizantes. Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos apropiados. Para tal fin, pueden usarse soluciones de azúcar concentradas que, opcionalmente, pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de

titanio, soluciones de lacas y solventes orgánicos o mezclas de solventes apropiados. Se puede agregar colorantes o pigmentos a los comprimidos y a los recubrimientos de las grageas para identificar o caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

[0206] Los compuestos pueden formularse para la administración parenteral por inyección, p. ej., por inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma farmacéutica por unidad; p. ej., en ampollas o en envases con dosis variadas con un conservante agregado. Las composiciones pueden presentarse en formas variadas, tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos, y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes suspensores, estabilizadores y/o dispersantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases de dosis por unidad o de dosis variadas, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en forma de polvo o en condiciones de secado por congelamiento (lío filizado) que solamente requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, una solución salina o agua estéril sin pirógenos, inmediatamente antes de su administración. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles y de comprimidos del tipo descrito anteriormente.

[0207] Las formulaciones para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas (aceitosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los solventes o vehículos lipófilos apropiados incluyen aceites fijos, tal como el aceite de sésamo; o bien ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como el oleato de etilo, los triglicéridos o los liposomas. Las suspensiones para inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales

como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

[0208] Además de las formulaciones descritas con anterioridad, los compuestos también pueden formularse como una preparación de depósito. Estas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales de polímeros o de hidrófobos apropiados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

[0209] Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, grageas, pastillas o geles formulados de una manera convencional. Tales composiciones pueden comprender el principio activo sobre una base aromatizada, tal como la sacarosa y la acacia o el tragacanto.

[0210] Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contienen bases convencionales para supositorios, tales como manteca de cacao, polietilenglicol u otros glicéridos.

[0211] Hay determinados compuestos divulgados en el presente documento que pueden administrarse de manera tópica; es decir, mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto divulgado en el presente documento externamente a la epidermis o a la cavidad bucal y la instilación de tal compuesto en el oído, el ojo y la nariz, de tal manera que el compuesto no ingrese de manera significativa al torrente sanguíneo. Contrario a lo expresado anteriormente, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

[0212] Las formulaciones apropiadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas que son apropiadas para penetrar a través de la piel hasta la zona de la inflamación, tales como geles, linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas adecuadas para la administración por el ojo, el oído o la nariz. El principio activo para la administración tópica puede comprender, por ejemplo, de 0,001% a 10% en peso (por masa) de la formulación. En determinadas realizaciones, el principio activo comprende tanto como el 10% en peso. En otras realizaciones, puede comprender menos del 5% en peso. En determinadas realizaciones, el principio activo puede comprender de 2% en peso a 5% en peso. En otras realizaciones, puede comprender de 0,1% a 1% en peso de la formulación.

[0213] Para su administración por inhalación, los compuestos pueden administrarse de manera conveniente a partir de un insuflador, de envases presurizados para nebulizador o mediante otros medios convenientes usados para administrar un aerosol. Los envases presurizados pueden incluir un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas apropiado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede estar determinada mediante la colocación de una válvula que suministre una cantidad medida. Alternativamente, para la administración por inhalación o insuflación, los compuestos según la invención, pueden adoptar la forma de una composición de polvo seco, por ejemplo, una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo apropiada, tal como la lactosa o el almidón. La composición en polvo puede presentarse en forma farmacéutica por unidad, por ejemplo, en cápsulas, cartuchos, gelatina o blísteres, a partir de los cuales el polvo puede administrarse con la ayuda de un inhalador o insuflador.

[0214] Las formulaciones de dosis por unidad pretendidas son aquellas que contienen una dosis eficaz, conforme se listan a continuación en el presente documento, o una fracción apropiada de esta, del principio activo.

[0215] Debe entenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados con anterioridad, las formulaciones descritas anteriormente pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, las que son apropiadas para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

[0216] Los compuestos pueden administrarse por vía oral o vía inyectable a una dosis de 0,1 mg/kg a 500 mg/kg por día. El margen de la dosis en seres humanos adultos es generalmente de 5 mg a 2 g por día. Los comprimidos u otras formas de presentación suministradas en unidades diferenciadas pueden contener, de manera conveniente, una cantidad de uno o más de un compuesto que sea eficaz para tal dosis o como un múltiplo de esta, por ejemplo, unidades que contienen de 5 mg a 500 mg, normalmente alrededor de 10 mg a 200 mg.

[0217] La cantidad de principio activo, que se puede combinar con los materiales que sirven de vehículo para producir una forma farmacéutica única, variará dependiendo del huésped que se esté tratando y de un determinado modo de administración.

V. MÉTODO

[0218] La presente invención también se refiere a un método de inhibir al menos una función PTPN11 que comprende el paso de poner en contacto PTPN11 con un compuesto, conforme se describe en el presente documento. Se puede monitorizar el fenotipo celular, la proliferación celular, la actividad de PTPN11, el cambio en la producción bioquímica producida por PTPN11 activo, la expresión de PTPN11 o la unión de PTPN11 con un socio de unión natural. Tales métodos pueden ser modos de tratamiento de la enfermedad, ensayos biológicos, ensayos celulares, ensayos bioquímicos, o similares.

[0219] También se proporciona en el presente documento un método de tratamiento de una enfermedad mediada por PTPN11, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto,

conforme se divulga en el presente documento, o una sal o tautómero de este, a un paciente que lo necesite.

[0220] En determinadas realizaciones, la enfermedad es cáncer.

[0221] En determinadas realizaciones, el cáncer se selecciona del cáncer de mama, del cáncer de colon, de la leucemia o del melanoma.

[0222] También se proporciona en el presente documento un método de tratamiento de una enfermedad mediada por PTP que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, conforme se divulga en el presente documento, o una sal o un tautómero de este, a un paciente que lo necesita.

[0223] En determinadas realizaciones, la enfermedad se selecciona del Síndrome de Noonan y del Síndrome Leopard.

[0224] En determinadas realizaciones, la enfermedad es cáncer.

[0225] En determinadas realizaciones, el cáncer se selecciona del cáncer de mama, del cáncer de colon, de la leucemia o del melanoma.

[0226] También se proporciona en el presente un compuesto, conforme se divulga en el presente documento, para su uso como medicamento.

[0227] También se proporciona en la presente un compuesto, conforme se divulga en el presente documento, para su uso como medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por PTPN11.

[0228] También se proporciona en la presente un compuesto, conforme se divulga en el presente documento, para su uso como medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por PTP.

[0229] También se proporciona el uso de un compuesto, conforme se describe en el presente documento, como medicamento.

[0230] También se proporciona el uso de un compuesto, conforme se describe en el presente documento, como medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por PTPN11.

[0231] También se proporciona un compuesto, conforme se divulga en el presente documento, destinado a la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por PTPN11.

[0232] También se proporciona un compuesto, conforme se divulga en el presente documento, para el tratamiento de una enfermedad mediada por PTPN11.

[0233] También se proporciona en la presente un compuesto, conforme se divulga en el presente documento, para el tratamiento de una enfermedad mediada por PTP.

[0234] También se proporciona en el presente documento un método de inhibición de PTPN11 que comprende el contacto de PTPN11 con un compuesto, conforme se divulga en el presente documento, o una sal o tautómero de este.

[0235] También se proporciona en el presente documento un método de inhibición de PTP que comprende poner en contacto PTP con un compuesto, conforme se divulga en el presente documento, o una sal o tautómero de este.

[0236] También se proporciona en el presente documento un método para lograr un efecto en un paciente que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, conforme se divulga en el presente documento, o una sal o tautómero de este, a un paciente, donde el efecto es la mejora de la cognición.

[0237] En determinadas realizaciones, la enfermedad mediada por PTPN11 se selecciona del Síndrome de Noonan y del Síndrome Leopard.

[0238] En determinadas realizaciones, la enfermedad mediada por PTPN11 es cáncer.

[0239] En determinadas realizaciones, la enfermedad mediada por PTPN11 se selecciona del cáncer de mama, del cáncer de colon, de la leucemia o del melanoma.

[0240] También se proporciona un método de modulación de una función mediada por PTPN11 en un sujeto que comprende la administración de una

cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, conforme se divulga en el presente documento.

Tratamiento de administración y combinación

[0241] Los compuestos pueden administrarse de varios modos, p. ej., de forma oral, de forma tópica o por inyección. La cantidad precisa de un compuesto administrada a un paciente será responsabilidad del médico de cabecera. La cantidad de dosis específica para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la edad, la masa corporal, la salud general, el sexo, las dietas, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, el trastorno preciso que se está tratando y la severidad de la indicación o la afección que se está tratando. Asimismo, la vía de administración puede variar dependiendo de la afección y su severidad.

[0242] En determinadas circunstancias, puede ser apropiado administrar al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento (o una sal, un éster, un tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de este) en combinación con otro agente terapéutico. A título de ejemplo solamente, si uno de los efectos colaterales experimentados por un paciente tras recibir uno de los compuestos en el presente documento es la hipertensión, entonces puede resultar apropiado administrar un agente antihipertensivo en combinación con el agente terapéutico inicial. O, solamente a título de ejemplo, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en el presente documento puede mejorarse mediante la administración de un adyuvante (es decir, por sí solo el adyuvante puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global para el paciente aumenta). O, solamente a título de ejemplo, el beneficio que experimenta un paciente puede aumentar con la administración de uno de los compuestos descritos en el presente documento en conjunto con otro agente terapéutico (que también incluye un esquema posológico terapéutico) que también tiene beneficio

terapéutico. Solamente a modo de ejemplo, en un tratamiento para la diabetes que implique la administración de uno de los compuestos descritos en el presente documento, se puede obtener un mayor beneficio terapéutico si también se proporciona al paciente otro agente terapéutico para tratar la diabetes. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, el trastorno o la afección que se trate, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente una suma de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

[0243] Los ejemplos específicos no limitantes de posibles terapias de combinación incluyen el uso de ciertos compuestos de la invención con fármacos anticancerosos (quimioterapéuticos). Las clases de medicamentos contra el cáncer incluyen, a mero título enunciativo: agentes alquilantes, antimetabolitos, antimitóticos, inhibidores de puntos de control, alcaloides y terpenoides vegetales, inhibidores de topoisomerasa, antibióticos citotóxicos, inhibidores de aromatasa, inhibidores de angiogénesis, antiesteroides y antiandrógenos, inhibidores de mTOR, inhibidores de tirosina cinasa y otros.

[0244] Para uso en cáncer y enfermedades neoplásicas, un inhibidor de PTPN11 (SHP2) se puede usar de manera óptima junto con uno o más de uno de los siguientes ejemplos no limitantes de agentes anticancerígenos:

(1) agentes alquilantes, incluidos, a mero título enunciativo, carmustina, clorambucilo (LEUKERAN), cisplatino (PLATIN), carboplatino (PARAPLATIN), oxaliplatino (ELOXATIN), estreptozocina (ZANOSAR), busulfán (MYLERAN), dacarbazina, ifosfamida (CCNU), melfalán (ALKERAN), procarbazona (MATULAN), temozolomida (TEMODAR), tiotepa y ciclofosfamida (ENDOXAN);

(2) antimetabolitos, incluidos, a mero título enunciativo, cladribina (LEUSTATIN), mercaptopurina (PURINETHOL), tioguanina, pentostatina (NIPENT), citosina arabinósido (citarabina, ARA-C), gemcitabina (GEMZAR), fluorouracilo (5-FU, CARAC), capecitabina (XELODA), leucovorina (FUSILEV), metotrexato (RHEUMATREX), raltitrexed;

(3) antimitóticos, que a menudo son alcaloides y terpenoides vegetales, o derivados de estos, incluidos, a mero título enunciativo, taxanos como docetaxel (TAXITERE) y paclitaxel (ABRAXANE, TAXOL); alcaloides de la vinca tales como vincristina (ONCOVIN), vinblastina, vindesina y vinorelbina (NAVELBINE);

(4) inhibidores de puntos de control, tales como anticuerpos anti-PD-1 o PD-L1 pembrolizumab (KEYTRUDA), nivolumab (OPDIVO), MEDI4736 y MPDL3280A; anticuerpo anti-CTLA-4 ipilimumab (YERVOY); y aquellos que se dirigen a LAG3 (proteína del gen 3 de activación de linfocitos), KIR (receptor similar a la inmunoglobulina de linfocitos citolíticos), 4-1BB (miembro 9 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral), TIM3 (inmunoglobulina de células T y dominio de mucina que contiene-3) y OX40 (miembro 4 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral);

(5) inhibidores de la topoisomerasa, incluidos, a mero título enunciativo, camptotecina (CTP), irinotecán (CAMPTOSAR), topotecán (HYCAMTIN), tenipósido (VUMON) y etopósido (EPOSIN);

(6) Antibióticos citotóxicos, incluidos, a mero título enunciativo, actinomicina D (dactinomicina, COSMEGEN), bleomicina (BLENOXANE), doxorubicina (ADRIAMYCIN), daunorrubicina (CERUBIDINE), epirubicina (ELLENCE), fludarabina (FLUDARA), idarrubicina, mitomicina (MITOSOL), mitoxantrona (NOVANTRONE), plicamicina;

(7) inhibidores de aromatasa, incluidos, a mero título enunciativo, aminoglutetimida, anastrozol (ARIMIDEX), letrozol (FEMARA), vorozol (RIVIZOR), exemestano (AROMASIN);

(8) inhibidores de la angiogénesis, incluidos, a mero título enunciativo, genisteína, sunitinib (SUTENT) y bevacizumab (AVASTIN);

(9) antiesteroides y antiandrógenos como aminoglutetimida (CYTADREN), bicalutamida (CASODEX), ciproterona, flutamida (EULEXIN), nilutamida (NILANDRON);

(10) inhibidores de la tirosina cinasa, incluidos, a mero título enunciativo, imatinib (GLEEVEC), erlotinib (TARCEVA), lapatinib (TYKERB), sorafenib (NEXAVAR) y axitinib (INLYTA);

(11) inhibidores de mTOR como everolimus, temsirolimus (TORISEL) y sirolimus;

(12) anticuerpos monoclonales tales como trastuzumab (HERCEPTIN) y rituximab (RITUXAN);

(13) otros agentes, como amsacrina; vacuna contra el Bacillus Calmette-Guérin (B-C-G); buserelina (ETILAMIDA); cloroquina (ARALEN); clodronato, pamidronato y otros bifosfonatos; colchicina; demetoxviridina; dicloroacetato; estramustina; filgrastim (NEUPOGEN); fludrocortisona (FLORINEF); goserelina (ZOLADEX); interferón; leucovorina; leuprolida (LUPRON); levamisol; lonidamina; mesna; metformina; mitotano (o,p'-DDD, Lysodren); nocodazol; octreotida (SANDOSTATIN); perifosina; porfímero (particularmente en combinación con foto y radioterapia); suramina; tamoxifeno; dicloruro de titanoceno; tretinoína; esteroides anabólicos tales como fluoximesterona (HALOTESTIN); estrógenos tales como estradiol, dietilestilbestrol (DES) y dienestrol; progestinas tales como acetato de medroxiprogesterona (MPA) y megestrol; y testosterona.

[0245] En cualquier caso, los múltiples agentes terapéuticos (al menos uno de los cuales es un compuesto descrito en el presente documento) pueden administrarse en cualquier orden o, incluso, simultáneamente. Si es simultáneamente, los agentes terapéuticos múltiples se pueden proporcionar en una forma única, unificada, o en formas múltiples (solo a título de ejemplo, ya sea como una sola píldora o como dos píldoras separadas). Uno de los agentes terapéuticos se puede administrar en múltiples dosis, o ambos se pueden administrar en múltiples dosis. Si no es simultáneo, el tiempo entre las múltiples dosis puede ser de cualquier duración que oscile desde unos pocos minutos hasta cuatro semanas.

[0246] Por lo tanto, en otro aspecto, determinadas realizaciones proporcionan métodos para tratar trastornos mediados por PTPN11 en un sujeto humano o animal que necesita dicho tratamiento, que comprende administrarle a dicho sujeto una concentración de un compuesto descrito en el presente documento que sea eficaz para reducir o prevenir dicho trastorno en el sujeto, en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento de dicho trastorno que se conoce en la técnica. En un aspecto relacionado, determinadas realizaciones proporcionan composiciones terapéuticas que comprenden al menos un compuesto descrito en el presente documento en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de trastornos mediados por PTPN11.

[0247] En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento se utilizan para tratar una enfermedad que comprende administrarle a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la enfermedad es cáncer que ha desarrollado resistencia a fármacos quimioterapéuticos. y/o radiación ionizante.

[0248] En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento se utilizan para tratar una enfermedad que comprende administrarle a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la enfermedad es cáncer que ha desarrollado resistencia a fármacos quimioterapéuticos. y/o radiación ionizante.

[0249] Los compuestos, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento son útiles para el tratamiento de enfermedades. En determinadas realizaciones, la enfermedad es de proliferación celular desregulada, incluido el cáncer. El cáncer puede ser hormonodependiente o hormonorresistente, tal como en el caso de los cánceres de mama. En determinadas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En otras realizaciones,

el cáncer es un linfoma o leucemia. En determinadas realizaciones, el cáncer es un fenotipo de un cáncer resistente a fármacos descrito en el presente documento o conocido en la técnica. La invasión tumoral, el crecimiento tumoral, la metástasis tumoral y la angiogénesis también pueden tratarse usando las composiciones y los métodos descritos en el presente documento. Las neoplasias precancerosas también se tratan usando las composiciones y los métodos descritos en el presente documento.

[0250] Los cánceres que se tratarán mediante los métodos descritos en el presente documento incluyen cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón y cáncer de próstata; cánceres de cavidad oral y faringe (labio, lengua, boca, laringe, faringe), esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, colon, recto, hígado y vías biliares; páncreas, hueso, tejido conectivo, piel, cuello uterino, útero, cuerpo endometrio, testículo, vejiga, riñón y otros tejidos urinarios, incluido el carcinoma de células renales (RCC); cánceres de ojo, cerebro, médula espinal y otros componentes de los sistemas nerviosos central y periférico, así como estructuras asociadas tales como las meninges; y tiroides y otras glándulas endocrinas. El término “cáncer” también abarca cánceres que no necesariamente forman tumores sólidos, incluida la enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, mieloma múltiple y neoplasias malignas hematopoyéticas, incluidas leucemias (leucemia linfocítica crónica [CLL], leucemia linfocítica aguda [ALL], leucemia mielógena crónica [CML], leucemia mielógena aguda [AML]) y linfomas, incluidos los linfocíticos, granulocíticos y monocíticos. Los tipos adicionales de cánceres que pueden tratarse usando los compuestos y métodos de la invención incluyen, a mero título enunciativo, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, neuroma acústico, astrocitoma anaplásico, carcinoma de células basales, blastoglioma, condrosarcoma, coriocarcinoma, cordoma, craneofaringioma, melanoma cutáneo, cistadenocarcinoma, endoteliosarcoma, carcinoma embrionario, ependimoma, tumor de Ewing, carcinoma epitelial, fibrosarcoma, cáncer

gástrico, cánceres del tracto genitourinario, glioblastoma multiforme, cáncer de cabeza y cuello, hemangioblastoma, carcinoma hepatocelular, hepatoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células grandes, leiomiosarcoma, leucemias, liposarcoma, cáncer del sistema linfático, linfomas, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, carcinoma medular de tiroides, meduloblastoma, meningioma, mesotelioma, mielomas, mixosarcoma, neuroblastoma, neurofibrosarcoma, oligodendroglioma, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario epitelial, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, paraganglioma, tumores paratiroides, feocromocitoma, pinealoma, plasmacitomas, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cánceres de piel, melanoma, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células escamosas, carcinoma de glándulas sudoríparas, sinovioma, cáncer de tiroides, melanoma uveal y tumor de Wilm.

[0251] En determinadas realizaciones, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento son útiles para prevenir o reducir la invasión tumoral y la metástasis tumoral.

[0252] Además de ser útiles para el tratamiento humano, ciertos compuestos y formulaciones descritos en el presente documento también pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluidos mamíferos, roedores y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

VI. MÉTODOS DE PREPARACIÓN

[0253] La quiralidad de la molécula se describe especificando su configuración mediante la convención de Cahn-Ingold-Prelog, usando los descriptores R y S para quiralidad central y R_a y S_a para quiralidad axial. PAC, 1996, 68, 2193, Basic terminology of stereochemistry (IUPAC Recommendations 1996), doi:10.1351/pac199668122193; Preferred IUPAC Names Chapter 9, Septiembre, 2004. Cahn, C.K. Ingold y V. Prelog, *Angew. Chem. Internat. Ed.*

Eng.5, 385-415, 511 (1966); V. Prelog y G. Helmchen, *Angew.Chem. Internat. Ed. Eng. 21*, 567-583 (1982).

ESQUEMAS DE SÍNTESIS

[0254] Los siguientes esquemas pueden usarse para poner en práctica la presente invención.

Métodos sintéticos generales para preparar compuestos

[0255] El siguiente esquema se puede utilizar como guía general para preparar compuestos de la presente invención.

[0256] Lista de abreviaciones: Pd₂dba₃ = Tris(dibencilidenacetona)dipaladio;

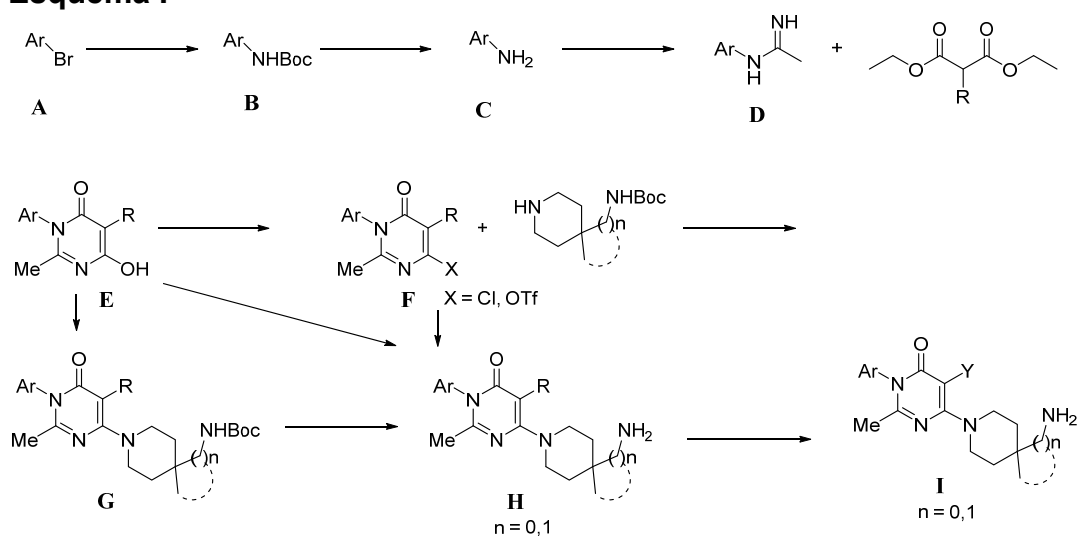
Xantfos □ 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; HCl = cloruro de hidrógeno; TFA = ácido trifluoroacético; POCl₃ = oxicloruro de fósforo (V); Tf₂O = anhídrido trifluorometanosulfónico; DIEA = diisopropiletilamina; DCM = diclorometano; BOP □ (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio);

DBU □ 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; NBS = N-bromoosuccinimida;

y

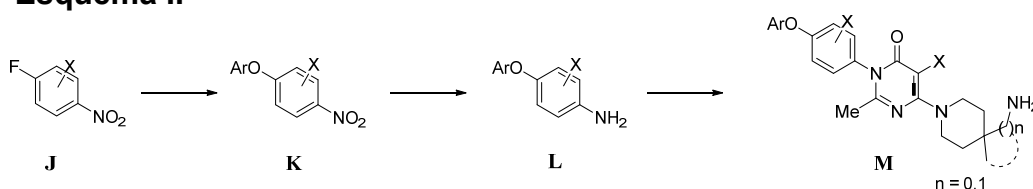
NCS □ N-clorosuccinimida.

Esquema I



[0257] El haluro de arilo **A** se puede transformar en la amina **B** protegida correspondiente usando un catalizador “Pd” y un ligando tal como Pd₂dba₃ y Xantphos. La amina **B** se puede desproteger para producir **C** y la acetimidamida **D** correspondiente se puede formar mediante el tratamiento de la amina **C** con acetonitrilo y un ácido tal como HCl. El arilo sustituido-6-hidroxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona **E** se forma haciendo reaccionar a **D** con el malonato deseado para producir **E**. **E** puede transformarse en el haluro correspondiente mediante tratamiento con reactivo, por ejemplo, POCl₃ o triflato con Tf₂O y DIEA en DCM. La siguiente reacción de S_NAr puede proporcionar la amina **G** protegida que se puede transformar en la amina no protegida **H**. **F** se puede transformar directamente en **H** en una reacción de S_NAr. La conversión directa de **E** en **H** se puede realizar aplicando reactivos tales como BOP y DBU. El **H** puede funcionalizarse adicionalmente al bromuro, cloruro o derivado CF₃ (**I**) correspondiente aplicando reactivos tales como NBS, NCS o bis(((trifluorometil)sulfinil)oxi)zinc en presencia de hidroperóxido de *tert*-butilo.

Esquema II



[0258] El derivado de fluoronitrobenceno **J** se puede transferir al correspondiente éter **K** usando un alcohol o fenol y una base tal como hidruro de sodio en las condiciones de reacción de S_NAr. El derivado nitro se puede reducir a la amina **L** usando un agente reductor tal como SnCl₂·2H₂O. Posteriormente, el compuesto **L** se puede transformar en el derivado de pirimidinona **M** deseado como se describe en el Esquema I.

[0259] Se apreciará que pueden estar disponibles otras rutas sintéticas para la práctica de la presente invención.

[0260] La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que pueden sintetizarse y aislarse como bases libres o como sales, por ejemplo, sales de TFA o HCl.

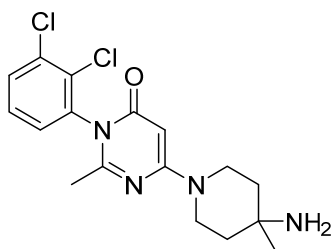
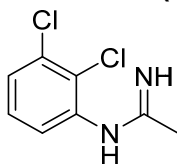
VII. EJEMPLOS

Lista de abreviaciones

[0261] mg = miligramo; mL = mililitro; uL = microlitro; M = molar; mmol = milimol; h = hora; min = minuto; Rt: temperatura ambiente; N₂ = nitrógeno; HCl = cloruro de hidrógeno; H₂O = agua; MS = espectrometría de masas; ES⁺ = ionización positiva por electropulverización; ¹H-NMR = resonancia magnética nuclear de protones; MHz = megahercios; DMSO-d₆ = dimetilsulfóxido deuterado-6; H = hidrógeno; rt = temperatura ambiente; °C = grados Celsius; Br₂ = bromo; NaOH = hidróxido de sodio; NaHSO₃ = bisulfito de sodio; K₂CO₃ = carbonato de potasio; NMP = N-metil-2-pirrolidona; BOP □ (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio); DBU □ 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DIEA = diisopropiletilamina; MW = microondas; KF = fluoruro de potasio; Pd(dppf)Cl₂ = dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II); Pd₂dba₃ = Tris(dibencilidenacetona)dipaladio; POCl₃ = oxiclорuro de fósforo (V); PE = éter de petróleo; EA = acetato de etilo; CDCl₃ = cloroformo deuterado; MeOH = metanol; D₂O = agua deuterada; HPLC = cromatografía líquida de alta presión; DMSO = dimetilsulfóxido; MeCN (o ACN) = acetonitrilo; NIS = N-yodosuccinimida; DMF = dimetilformamida; K₃PO₄ = fosfato de potasio, tribásico; Et₂O = éter dietílico; EtOAc = acetato de etilo; EtOH - etanol; NaOMe = metóxido de sodio; NaOEt = etóxido de sodio; NCS: N-clorosuccinimida; TBDMS = TBS = *tert*-butildimetilsililo; TFA = ácido trifluoroacético; DCM = diclorometano; Xantfos □ 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno.

EJEMPLO 1

Sal de TFA de 6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona

**Paso 1: N-(2,3-diclorofenil)acetimidamida****Método A**

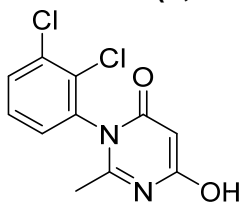
[0262] A una mezcla de 2,3-dicloroanilina (1,6 g, 10 mmol) y MeCN (615 mg, 15,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se le añadió AlCl_3 (1,46 g, 1,10 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y, luego, se calentó a 100 °C durante 18 h en un tubo sellado. La reacción se enfrió a rt, se añadió agua helada (30 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 mL $\times$ 2). Posteriormente, se añadió NaOH 2M para ajustar el pH a 10, y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite beige (950 mg, 47%). MS (ES+) $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2$ demanda: 202, hallado: 203[M+H]⁺. Se usó el producto en el siguiente paso sin purificación adicional.

Método B

[0263] En un recipiente de reacción de alta presión, se burbujeó MeCN (123 mL) con gas HCl durante 15 segundos a 0 °C para obtener una solución saturada. Se añadió 2,3-dicloroanilina (7,30 mL, 61,7 mmol) y se formó un precipitado sólido blanco. El recipiente se selló y la mezcla se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a rt y el precipitado blanco se recogió mediante filtración al vacío. El sólido se enjuagó con Et_2O (20 mL $\times$ 3) y se secó al vacío para producir el compuesto del título (14,5 g, 98% de

rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (ES⁺) C₈H₈Cl₂N₂ demanda: 202, hallado: 203 [M+H]⁺.

Paso 2: 3-(2,3-diclorofenil)-6-hidroxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona



Método A

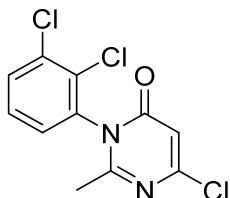
[0264] A una solución de N-(2,3-diclorofenil)acetimidamida (950 mg, 4,68 mmol) en 2-metoxietan-1-ol (10 mL) se le añadió malonato de dietilo (2,99 g, 18,7 mmol) y NaOMe en MeOH (4M, 4,7 mL, 18 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a rt, se vertió sobre agua (50 mL) y se extrajo con Et₂O (50 mL). La capa acuosa se acidificó a pH~2 con HCl (6M, acuoso) y el precipitado sólido se recogió por filtración para producir el compuesto del título (1 g, 77%) como un sólido blanco. MS (ES⁺) C₁₁H₈Cl₂N₂O₂ demanda: 270, hallado: 271 [M+H]⁺.

Método B

[0265] A una suspensión de N-(2,3-diclorofenil)acetimidamida (30 g, 125 mmol) en EtOH (125 mL) se le añadieron malonato de dietilo (38,2 mL, 250 mmol) y NaOEt (20% en EtOH) (140 mL, 376 mmol), y la mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a 120 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se eliminaron los volátiles a presión reducida. Se añadió agua (30 mL) al residuo, la mezcla se enfrió a 0 °C y, luego, se acidificó a pH~2 con HCl (6M, acuoso). Se dejó que la mezcla se calentara a rt y se agitó durante 1 h. El sólido se recogió mediante filtración al vacío, se enjuagó con Et₂O (20 mL × 2) y se secó a presión reducida para producir el compuesto del título (26,3 g, 77%) como un sólido de color tostado (mezcla de enantiómeros). MS (ES⁺) C₁₁H₈Cl₂N₂O₂ demanda: 270, hallado: 271 [M+H]⁺.

[0266] El compuesto del Paso 2 puede existir como una mezcla de 3-(*S_a*)-(2,3-diclorofenil)-6-hidroxi-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona y 3-(*R_a*)-(2,3 -diclorofenil)-6-hidroxi-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona

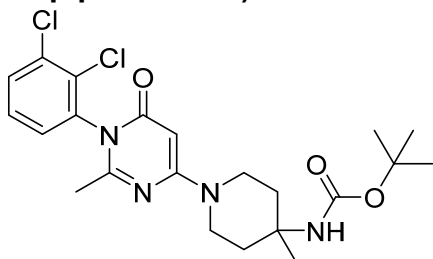
Paso 3: 6-cloro-3-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona



[0267] Una mezcla de 1-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4,6 (1*H*, 5*H*)-diona (250 mg, 0,92 mmol) se calentó en POCl₃ (5 mL) a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a rt, se concentró a presión reducida y se añadió lentamente a agua helada. La mezcla se extrajo con EtOAc (15 mL × 3). La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (EtOAc en PE, 20 a 50%) para producir el compuesto del título como un sólido beige (100 mg, 37,5%) (mezcla de enantiómeros). MS (ES⁺) C₁₁H₇Cl₃N₂O demanda: 288, hallado: 289[M+H]⁺.

[0268] El compuesto del Paso 3 puede existir como una mezcla de 6-cloro-3-(*S_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona y 6-cloro-3-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona.

Paso 4: (1-(1-(2,3-diclorofenil)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



[0269] Una mezcla de 6-cloro-3-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona (100 mg, 0,35 mmol), (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (89 mg, 0,42 mmol) y DIEA (134 mg, 1,04 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc

(15 mL × 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título. MS (ES+) C₂₂H₂₈Cl₂N₄O₃ demanda: 466, hallado: 467[M+H]⁺. Se usó el producto en el siguiente paso sin purificación adicional.

[0270] El compuesto del Paso 4 puede existir como una mezcla de (1-(1-(S_a)-(2,3-diclorofenil)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il) carbamato de *tert*-butilo y (1-(1-(R_a)-(2,3-diclorofenil)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il) carbamato de *tert*-butilo.

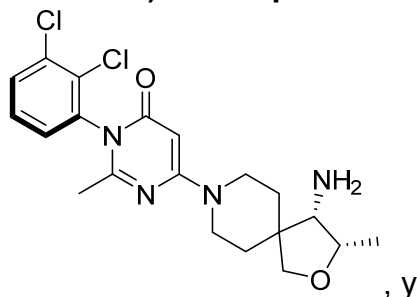
Paso 5: Sal de TFA de 6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona

[0271] A una solución de (1-(1-(2,3-diclorofenil)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il) carbamato de *tert*-butilo (0,35 mmol, crudo) en DCM (3 mL) se añadió TFA (1 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: A = 0,01% TFA/H₂O, B = MeCN; gradiente: B = 60% - 95% en 18 min; columna: Venusil CBP C18 (L) C18, 10 µm, 21,2 mm × 250 mm, cat. N.º : VX902520-L) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (110 mg, 86%); MS (ES+) C₁₇H₂₀Cl₂N₄O demanda: 366, hallado: 367 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,03 (s, 3H), 7,80 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,61 – 7,46 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,08 – 3,82 (m, 2H), 3,34 – 3,29 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,71 (t, J = 5,5 Hz, 4H), 1,37 (s, 3H).

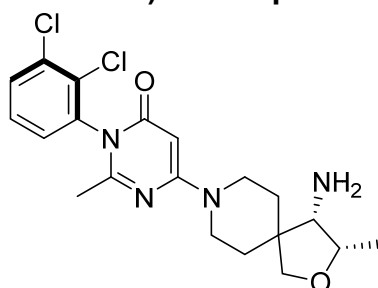
[0272] El compuesto del Ejemplo 1 puede existir como una mezcla de sal de TFA 6 de-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3-(S_a)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona y sal de TFA de 6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3-(R_a)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona.

EJEMPLO 2a y 2b

6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(S_a)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 2a):



6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 2b):



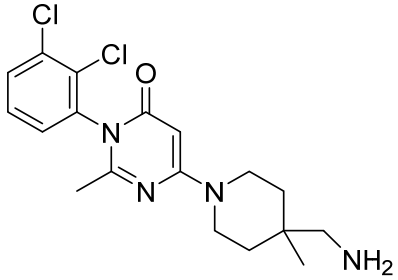
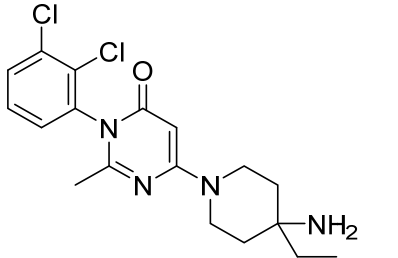
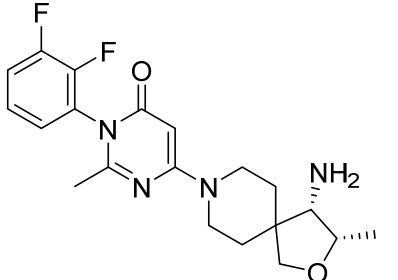
[0273] A una suspensión de 3-(2,3-diclorofenil)-6-hidroxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 1, Paso 2, 3,50 g, 12,9 mmol) y diclorhidrato de (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (3,45 g, 14,2 mmol) en MeCN (43 mL) se agregaron DBU (6,23 mL, 41,3 mmol) y BOP (6,85 g, 15,5 mmol), y la mezcla resultante se agitó a rt durante 24 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2 - MeOH al 15% con NH₄OH al 2% en DCM) para producir los compuestos del título como una mezcla de diastereómeros (4,2 g, 77% de rendimiento) como un sólido blanquecino. La mezcla de diastereoisómeros se separó mediante SFC quiral (fase móvil: CO₂/metanol (isopropilamina al 0,25%) = 60/40; tasa de flujo: 80 g/min; 5 minutos; temperatura de la columna: 25 °C; contrapresión: 100 bar; columna: ES Industries ChromegaChiral CCS, 2,0 × 25,0 cm) para producir los compuestos del título, Ejemplo **2a** (19,7 g, 48%) como un sólido blanco y Ejemplo **2b** (11,6 g, 28%) como un sólido blanco.

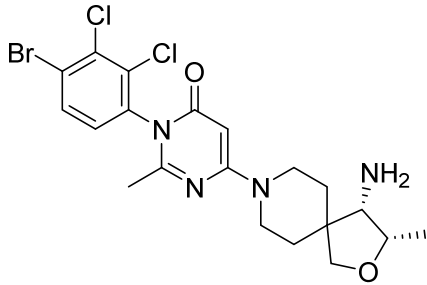
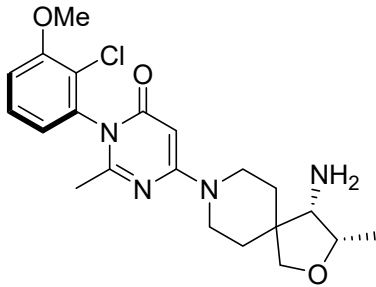
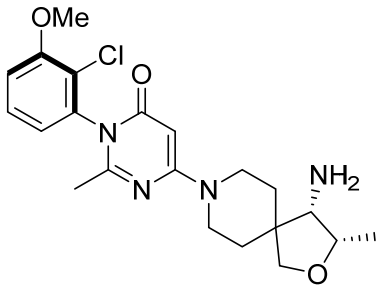
[0274] Ejemplo 2a 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(*S_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona: MS (ES⁺) C₂₀H₂₄Cl₂N₄O₂ requiere: 422, hallado: 423 [M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,21 – 4,16 (m, 1H), 3,86 (br s, 2H), 3,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,40 (ddd, J = 13,1, 9,1, 3,8 Hz, 1H), 3,31 (ddd, J = 13,3, 9,4, 3,2 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,84 (ddd, J = 13,4, 9,4, 3,9 Hz, 1H), 1,75 – 1,60 (m, 3H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

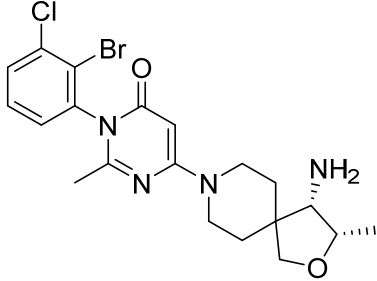
[0275] Ejemplo 2b 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona: MS (ES⁺) C₂₀H₂₄Cl₂N₄O₂ requiere: 422, hallado: 423 [M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,22 – 4,14 (m, 1H), 3,95 – 3,82 (m, 2H), 3,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,45 – 3,36 (m, 1H), 3,29 (ddd, J = 13,3, 9,5, 3,3 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,84 (ddd, J = 13,4, 9,4, 3,9 Hz, 1H), 1,77 – 1,70 (m, 1H), 1,70 – 1,61 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

[0276] Los siguientes Ejemplos se sintetizaron con métodos de síntesis que eran similares a los usados para el Ejemplo 1 y 2, y se pueden preparar en general por medio de los métodos descritos en el presente documento. Los Ejemplos se pueden preparar como bases o como sales de TFA.

Tabla 1: Ejemplos 3-8

j. N.º	Estructura y nombre IUPAC	alc. Masa	Masa [M+H] +
	 6-[4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il]-3-(2,3-diclorofenil)-2-metil-3,4-dihidropirimidin-4-ona	80	81
	 6-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)-3-(2,3-diclorofenil)-2-metil-3,4-dihidropirimidin-4-ona	80	81
	 6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(2,3-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidropirimidin-4-ona	90	91

j. N.º	Estructura y nombre IUPAC	alc. Masa	Masa [M+H] +
	 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona	00/50 2	01/50 3
a	 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(<i>S_a</i>)-(2-cloro-3-metoxifenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona	18	19
b	 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(<i>R_a</i>)-(2-cloro-3-metoxifenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona	18	19

j. N.º	Estructura y nombre IUPAC	alc. Masa	Masa [M+H] +
	 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2-bromo-3-clorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona	66	67

[0277] El compuesto del Ejemplo 3 puede existir como una mezcla de 6-[4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il]-3-(*S_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metil-3,4-dihidropirimidin-4-ona y 6-[4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il]-3-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metil-3,4-dihidropirimidin-4-ona.

[0278] El compuesto del Ejemplo 4 puede existir como una mezcla de 6-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)-3-(*S_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metil-3,4-dihidropirimidin-4-ona y 6-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)-3-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metil-3,4-dihidropirimidin-4-ona.

[0279] El compuesto del Ejemplo 5 puede existir como una mezcla de 6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(*S_a*)-(2,3-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidropirimidin-4-ona y 6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(*R_a*)-(2,3-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidropirimidin-4-ona.

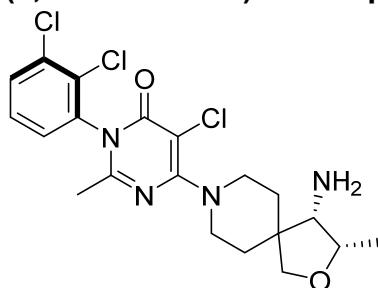
[0280] El compuesto del Ejemplo 6 puede existir como una mezcla de 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*S_a*)-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona y 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-

8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona.

[0281] El compuesto del Ejemplo 8 puede existir como una mezcla de 6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*S_a*)-(2-bromo-3-clorofenil)-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona y 6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2-bromo-3-clorofenil)-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona.

EJEMPLO 9

6-((3*S*,4*S*)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-cloro-3-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona

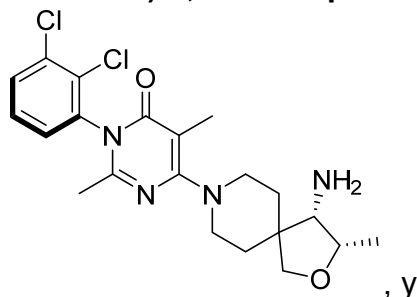


[0282] A una solución de 6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona (Ejemplo 2b; 2,5 g, 5,9 mmol) en DCM (30 mL) se añadió NCS (946 mg, 7,09 mmol) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 10 min. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (2 - 15 % de MeOH con 2% de NH₄OH en DCM) para obtener el compuesto del título (2,1 g, 78% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (ES⁺) C₂₀H₂₃Cl₃N₄O₂ requiere: 456, hallado: 457 [M+H]⁺;

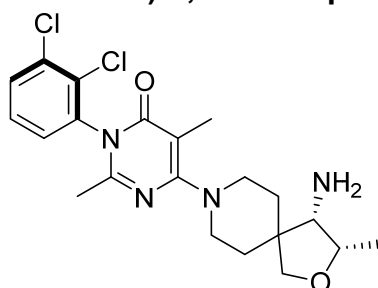
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,09 – 4,01 (m, 1H), 3,96 – 3,87 (m, 2H), 3,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,53 – 3,46 (m, 2H), 3,40 (ddd, *J* = 12,9, 9,3, 3,1 Hz, 1H), 2,91 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,81 (ddd, *J* = 13,2, 9,3, 3,6 Hz, 1H), 1,71 – 1,65 (m, 1H), 1,59 – 1,54 (m, 1H), 1,54 – 1,48 (m, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

EJEMPLO 10a y 10b

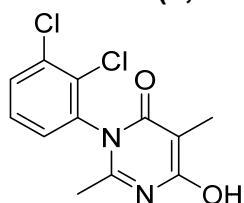
6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(S_a)-(2,3-diclorofenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 10a):



6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2,3-diclorofenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 10b):

**Método A**

Paso 1: 3-(2,3-Diclorofenil)-6-hidroxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



[0283] A una suspensión de N-(2,3-diclorofenil)acetimidamida clorhidrato (Ejemplo 1, paso 1) (44 g, 184 mmol) en EtOH (184 mL) se añadieron 2-metilmalonato de dietilo (62,6 ml, 367 mmol) y EtONa (206 ml, 551 mmol) y la mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a 120 °C durante 18h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se eliminaron los volátiles a presión reducida. El agua (200 mL) se añadió, la mezcla se enfrió hasta 0 °C, y HCl (6 M) se añadió para ajustar el pH a 2. La reacción se dejó calentar hasta y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de papel de fibra de vidrio, el sólido se enjuagó con Et₂O, se recogió y se secó a presión reducida

para obtener el compuesto del título (44,6 g, 156 mmol, 85% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (ES⁺) C₁₂H₁₀Cl₂N₂O₂ requiere: 284, hallado: 285 [M+H]⁺.

[0284] El compuesto del paso 1 puede existir como una mezcla de 3-(S_a)-(2,3-diclorofenil)-6-hidroxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona y 3-(R_a)-(2,3-diclorofenil)-6-hidroxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona.

Paso 2: 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(S_a)-(2,3-diclorofenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 10a) y 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2,3-diclorofenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 10b)

[0285] A una suspensión de 3-(2,3-diclorofenil)-6-hidroxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (30 g, 105 mmol) y (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina diclorhidrato (28,1 g, 116 mmol) en acetonitrilo (351 mL) se añadieron DBU (50,8 mL, 337 mmol) y BOP (51,2 g, 116 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 24h. (3S,4S)-3-Metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina diclorhidrato (12,8 g, 52,5 mmol) y DBU (15,8 mL, 105 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a ta durante 24 h más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se dividió en DCM (200 mL) y agua (200 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (2 - 15 % de MeOH con 2% de NH₄OH en DCM) para obtener los compuestos del título en forma de una mezcla de diastereómeros como un sólido blanquecino. La mezcla de diastereoisómeros se separó mediante SFC quiral (fase móvil: CO₂/metanol (isopropilamina al 0,25%) = 60/40; tasa de flujo: 80 g/min; 5 minutos; temperatura de la columna: 25 °C; contrapresión: 100 bar; columna: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 2.1 x 25,0 cm) para obtener los compuestos del título del Ejemplo **10a** (19,51 g, 42%, 98% ee) en forma de un sólido blanco (un diastereómero simple) y del Ejemplo **10b**

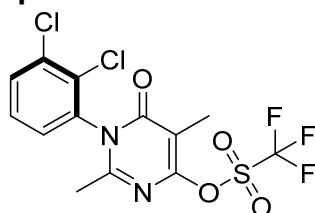
(19,25 g, 42%, >99% ee) en forma de un sólido blanco (un diastereómero simple).

[0286] Ejemplo 10a 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*S_a*)-(2,3-diclorofenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona:
MS (ES⁺) C₂₁H₂₆Cl₂N₄O₂ requiere: 436, hallado: 437 [M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 – 7,77 (m, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,58 – 3,51 (m, 2H), 3,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,21 (ddd, J = 12,9, 9,3, 3,2 Hz, 1H), 3,13 (ddd, J = 12,9, 9,4, 3,0 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,78 (ddd, J = 13,3, 9,5, 3,6 Hz, 1H), 1,66 (ddd, J = 13,1, 9,1, 3,7 Hz, 1H), 1,57 – 1,52 (m, 1H), 1,52 – 1,47 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

[0287] Ejemplo 10b 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona:
MS (ES⁺) C₂₁H₂₆Cl₂N₄O₂ requiere: 436, hallado: 437 [M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 – 7,77 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,57 – 7,50 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,58 – 3,51 (m, 2H), 3,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,22 (ddd, J = 13, 9,5, 2,5 Hz, 1H), 3,12 (ddd, J = 13,0, 9,5, 2,5 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,78 (ddd, J = 13,2, 9,5, 3,7 Hz, 1H), 1,66 (ddd, J = 13,2, 9,5, 3,7 Hz, 1H), 1,58 – 1,46 (m, 2H), 1,28 (bs, 2H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Método B

Paso 1: 1-(*R_a*)-(2,3-Diclorofenil)-2,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il trifluorometanosulfonato



[0288]A una mezcla de 3-(*S_a*)-(2,3-diclorofenil)-6-hidroxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona y 3-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-6-hidroxi-2,5-

dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona (Ejemplo 10, Método A, Paso 1) (100 g, 351 mmol) y DIPEA (183 mL, 1,05 mol,) en DCM (1,00 L) se añadió Tf₂O (116 mL g, 701 mmol, 116 mL) gota a gota a -25 °C. La mezcla resultante se agitó a -25 °C ~ -20 °C durante 1 h y a 20 °C durante 18 h. Se combinaron dos lotes de la mezcla de reacción. A la mezcla de reacción se añadió agua (1 L), la mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (1 L × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1M HCl (1 L, ac), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc en PE, 20%) para obtener una mezcla de diastereómeros (144 g, 336 mmol, 47,8% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. La mezcla de diastereómeros se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*50mm,10um); fase móvil: [Neu-IPA]; B%: 15%-15%,2.9min,1100min) para obtener el compuesto del título (56,4 g, 18%, ee = 99,5%) en forma de un sólido marrón. MS (ES⁺) C₁₃H₉Cl₂F₃N₂O₄S requiere: 416, hallado: 417 [M+H]⁺.

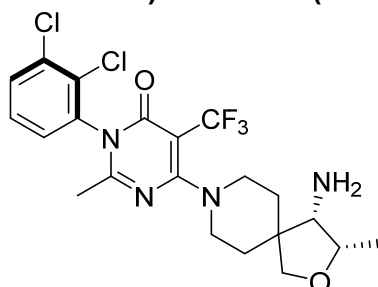
Paso 2: 6-((3*S*,4*S*)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R*_a)-(2,3-diclorofenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona (Ejemplo 10b)

[0289] A una solución de (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (23,3 g, 95,6 mmol, 1,05 eq, 2HCl) en DMF (50,0 mL) se añadió DIPEA (47,1 g, 364 mmol, 63,5 mL) y una solución de 1-(*R*_a)-(2,3-diclorofenil)-2,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il trifluorometanosulfonato (38,0 g, 91,1 mmol, 1,00 eq) en DMF (200 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 18 h y se añadió (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (1,11 g, 4,55 mmol, 2HCl). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. K₂CO₃ (15%, 500 mL, ac.) se añadió y la fase acuosa se extrajo con DCM (200 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH en DCM, 5 al 20%) seguido por cromatografía en columna de fase inversa (0,1% de NH₃•H₂O, MeCN: H₂O

(65:35). El residuo se disolvió en MeOH caliente (250 mL), a la solución resultante se añadió carbono activado (2,70 g) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 min. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título del Ejemplo **10b** (26,5 g, 66,5%) en forma de un sólido blanquecino.

EJEMPLO 11

6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4(3*H*)-ona, sal de TFA

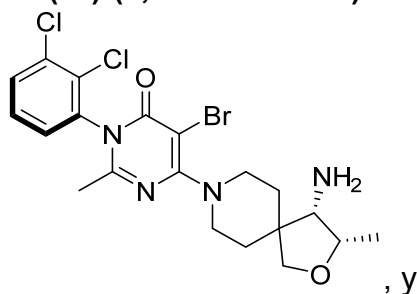


[0290] Una suspensión de 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-cloro-3-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona (Ejemplo 9) (35 mg, 0,083 mmol), TFA (9,6 µL, 0,12 mmol) y bis(((trifluorometil)sulfinil)oxi)zinc (55 mg, 0,16 mmol) en DCE (591 µL) se sonicó para dar una suspensión uniforme, luego se enfrió hasta °C y se añadió hidropéroxido de *ter*-butilo (34 µL, 0,25 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se calentó hasta ta y se agitó durante 2 h. El agua (1 mL) se añadió, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (1 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa accionada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% de TFA/MeCN; gradiente: B = 20 - 50%; 20 min; columna: XBridge C18, 5 µm, 19 mm x 150 mm) para obtener el compuesto del título (15 mg , 30% de rendimiento) en forma de un sólido blanco (diastereómero simple): MS (ES⁺) C₂₁H₂₃Cl₂F₃N₄O₂ requiere: 490, hallado: 491 [M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,90 (s, 3H), 7,84 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 4,24 – 4,17 (m, 1H), 3,96 (d, J = 14,0 Hz,

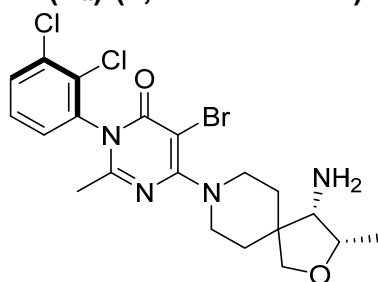
1H), 3,91 – 3,83 (m, 2H), 3,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,50 – 3,44 (m, superposición H₂O, 1H), 3,32 – 3,16 (m, superposición H₂O, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,78 (d, J = 13,8 Hz, 3H), 1,61 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

EJEMPLO 12a y 12b

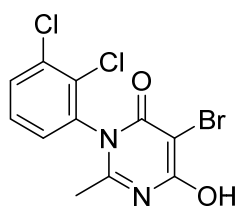
6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-bromo-3-(S_a)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 12a):



6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-bromo-3-(R_a)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 12b):



Paso 1: 5-Bromo-(2,3-diclorofenil)-6-hidroxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona



[0291] A una solución de 3-(2,3-diclorofenil)-6-hidroxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 1, paso 2) (540 mg, 2 mmol) en DCM (8 mL) se añadió una solución de NBS (356 mg, 2 mmol) en DCM (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (680 mg, 97,1%). MS (ES+) C₁₁H₇BrCl₂N₂O₂ requiere: 350, hallado: 351[M+H]⁺.

[0292] El compuesto de Paso 1 puede existir como una mezcla de 5-bromo- (S_a) -(2,3-diclorofenil)-6-hidroxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona y 5-bromo- (R_a) -(2,3-diclorofenil)-6-hidroxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona.

Paso 2: 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-bromo-3- (R_a) -(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 12a) y 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-bromo-3- (S_a) -(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 12b)

[0293] 5-Bromo-3-(2,3-diclorofenil)-6-hidroxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (80 mg, 0,23 mmol), (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (67 mg, 0,27 mmol), BOP (121 mg, 0,27 mmol) y DBU (174 mg, 1,14 mmol) en MeCN (2 mL) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC prep (NH_4HCO_3) para obtener un sólido. La mezcla de diastereoisómeros se separó mediante SFC quiral (fase móvil: CO_2 / metanol (0,2% de MEA) = 30 / 70; tasa de flujo: 80 g/min; 5 minutos; temperatura de la columna: 35 °C; contrapresión: 100 bar; columna: AD 20*250mm, 10um (Daicel) para obtener el Ejemplo 12a en forma de sólido blanco (18 mg, 16%) y el Ejemplo 12b en forma de un sólido blanco (15 mg, 13%).

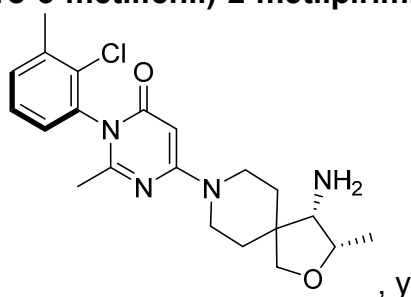
[0294] Ejemplo 12a 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-bromo-3- (S_a) -(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona: MS (ES+) $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ requiere: 500, 502, hallado: 501, 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,83 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,93 – 3,82 (m, 2H), 3,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,50 – 3,36 (m, 3H), 2,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,86 – 1,78 (m, 1H), 1,68 – 1,59 (m, 1H), 1,61 – 1,47 (m, 2H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

[0295] Ejemplo 12b 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-bromo-3- (R_a) -(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona: MS (ES+) $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ requiere: 500, 502, hallado: 501, 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,83 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J

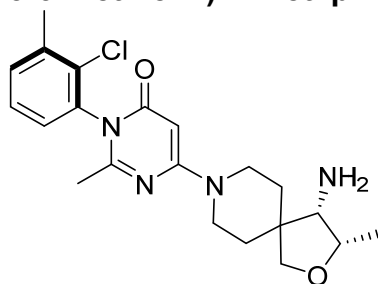
= 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,10 – 4,00 (m, 1H), 3,94 – 3,82 (m, 2H), 3,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,53 – 3,36 (m, 3H), 2,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,81 (ddd, J = 13,0, 9,3, 3,4 Hz, 1H), 1,69 (ddd, J = 12,9, 9,1, 3,6 Hz, 1H), 1,61 – 1,46 (m, 2H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

EJEMPLO 13a y 13b

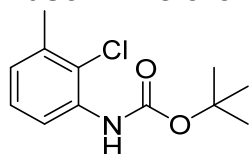
6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(S_a)-(2-cloro-3-metilfenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona, sal de TFA (Ejemplo 13a):



6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2-cloro-3-metilfenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona, sal de TFA (Ejemplo 13b):



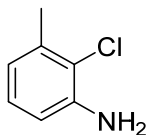
Paso 1: 2-cloro-3-metilfenilcarbamato de ter-butilo



[0296] Una mezcla de 1-bromo-2-cloro-3-metilbenceno (4,0 g, 19,6 mmol), Pd₂dba₃ (1014 mg, 0,98 mmol), Xantphos (566 mg, 0,98 mmol), carbamato de ter-butilo (3,41 g, 29,4 mmol) y Cs₂CO₃ (9,58 g, 29,4 mmol) en dioxano (120 mL) se agitó a 110 °C durante 2 h y luego se enfrió hasta ta. El agua (150 mL) se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc (150 mL × 2). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (PE ,

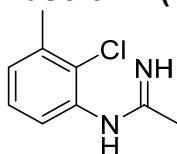
100%) para obtener el compuesto del título (4,2 g, 89%). MS (ES⁺)C₁₂H₁₆ClNO₂ requiere: 241, hallado: 187 [M-55+H]⁺.

Paso 2: 2-Cloro-3-metilanilina



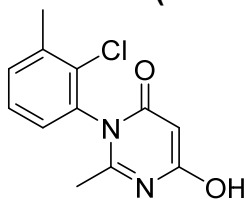
[0297] Una mezcla de 2-cloro-3-metilfenilcarbamato de ter-butilo (4,2 g, 17,4 mmol) en 2M HCl (40 mL en MeOH) se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró, se lavó con Et₂O (40 mL), y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,3 g, 93%). MS (ES⁺) C₇H₈ClN requiere: 141, hallado: 142 [M+H]⁺.

Paso 3: N-(2-Cloro-3-metilfenil)acetimidamida



[0298] Una mezcla de 2-cloro-3-metilanilina (1,4 g, 9,93 mmol) en HCl (1N en CH₃CN, 15 ml) se calentó a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta, se filtró y la torta filtrante se lavó con Et₂O (15 mL). La torta filtrante se secó al vacío para obtener el compuesto del título (1,2 g, 66%). MS (ES⁺) C₉H₁₁ClN₂ requiere: 182, hallado: 183 [M+H]⁺.

Paso 4: 3-(2-Cloro-3-metilfenil)-6-hidroxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona



[0299] A una solución de N-(2-cloro-3-metilfenil)acetimidamida (1,2 g, 6,6 mmol) en 2-metoxietan-1-ol (12 mL) se añadió malonato de dietilo (4,22 g, 26,36 mmol) y CH₃ONa/CH₃OH (4M, 6,6 mL, 26 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta ta, se vertió en agua (50 mL) y la fase acuosa se lavó con Et₂O (50 mL). La capa acuosa se acidificó hasta pH~2 con HCl 6 N y se extrajo con EtOAc (50 mL × 3). La capa orgánica se secó y se

concentró. El residuo se lavó con EtOAc para obtener el compuesto del título (300 mg, 18%) en forma de un sólido blanco. MS (ES+) $C_{12}H_{11}ClN_2O_2$ requiere: 250, hallado: 251[M+H]⁺.

[0300] El compuesto del Paso 4 puede existir como una mezcla de 3-(S_a) (2-cloro-3-metilfenil)-6-hidroxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona y 3-(R_a) (2-cloro-3-metilfenil)-6-hidroxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona.

Paso 5: 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(S_a)-(2-cloro-3-metilfenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona, sal de TFA (Ejemplo 13a) y 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2-cloro-3-metilfenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona, sal de TFA (Ejemplo 13b)

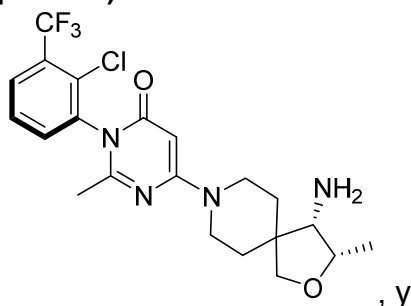
[0301] A una suspensión de 3-(2-cloro-3-metilfenil)-6-hidroxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (150 mg, 0,6 mmol) y (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina diclorhidrato (173 mg, 0,72 mmol) en MeCN (3 ml) se añadieron DBU (183 mg, 1,2 mmol) y BOP (318 mg, 0,72 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep (A:agua (0,05% de TFA), B:ACN), 18-28% de B en 10 min, detención a 15 min. Columna: Sunfire prep C18 10 µm, OBD 19*250mm) para obtener el compuesto del título sal de TFA del Ejemplo **13a** (40 mg, 25%) y el compuesto del título sal de TFA del Ejemplo **13b** (60 mg, 38%).

[0302] Ejemplo 13a 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(S_a)-(2-cloro-3-metilfenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona, sal de TFA: MS (ES+) $C_{23}H_{28}ClF_3N_4O_4$ requiere: 402, hallado: 403 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,92 (s, 3H), 7,49–7,48 (m, 1H), 7,41–7,38 (m, 1H), 7,29–7,28 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,21–4,19 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,70-3,68(m, 1H), 3,41 – 3,39 (m, 2H), 3,05 – 3,02 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,69-1,68 (m, 3H), 1,55-1,53 (m, 1H), 1,21-1,20 (d, J= 7 Hz, 3H).

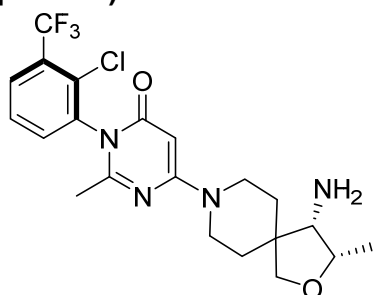
[0303]Ejemplo 13b 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2-cloro-3-metilfenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona, sal de TFA: MS (ES+) $C_{23}H_{28}ClF_3N_4O_4$ requiere: 402, hallado: 403 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,01(s, 3H), 7,49–7,47 (m, 1H), 7,41–7,38 (m, 1H), 7,29–7,28 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,22–4,19 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 2H), 3,69 – 3,68 (m, 1H), 3,42 – 3,40 (m, 1H), 3,06 – 3,00 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,71-1,68 (m, 3H), 1,54-1,51 (m, 1H), 1,22-1,21 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

EJEMPLO 14a y 14b

6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*S_a*)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona, sal de TFA (Ejemplo 14a):



6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona, sal de TFA (Ejemplo 14b):



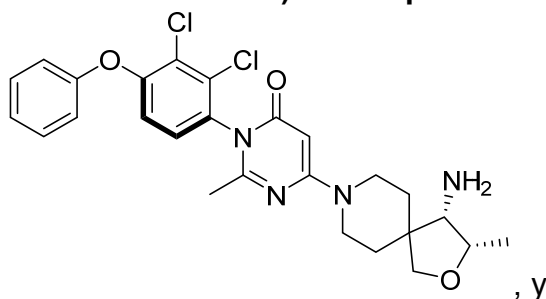
[0304] Los Ejemplos 14a y 14b se sintetizaron con métodos de síntesis que eran similares a los usados para los Ejemplos 13a y 13b, y se pueden preparar en general por medio de los métodos descritos en el presente documento. Los Ejemplos se pueden preparar como bases o como sales de TFA.

[0305] Ejemplo 14a 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*S_a*)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona, sal de TFA: MS (ES+) $C_{21}H_{24}ClF_3N_4O_2$ requiere: 456, hallado: 457 [M+H]⁺.

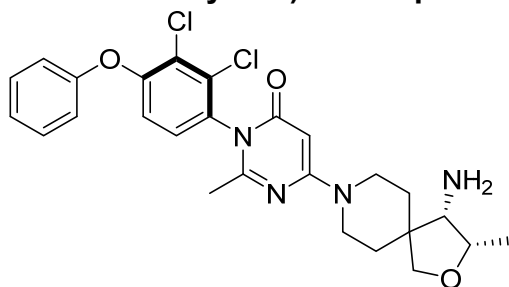
[0306] Ejemplo 14b 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona, sal de TFA: MS (ES+) $C_{21}H_{24}ClF_3N_4O_2$ requiere: 456, hallado: 457 [M+H]⁺.

EJEMPLO 15a y 15b

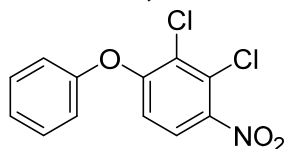
6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*S_a*)-(2,3-dicloro-4-fenoxifenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 15a):



6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(*R_a*)-(2,3-dicloro-4-fenoxifenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 15b):



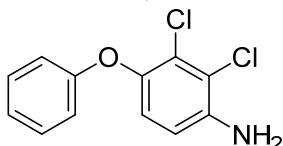
Paso 1: 2,3-dicloro-1-nitro-4-fenoxibenceno



[0307] A una solución de fenol (1,1 g, 12 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (15 mL) se añadió NaH (520 mg, 13 mmol, 60%) en pequeñas porciones a 0° y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min. Se añadió 2,3-dicloro-1-

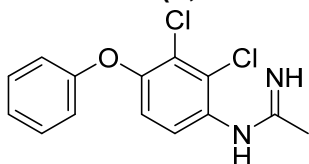
fluoro-4-nitrobenceno (2,1 g, 10 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc en PE, 0 to 15%) para obtener el compuesto del título (2,0 g, 67%) como un jarabe amarillo. MS (ES+) $C_{12}H_7Cl_2NO_3$ requiere de 282; hallado: 283.

Paso 2: 2,3-dicloro-4-fenoxianilina



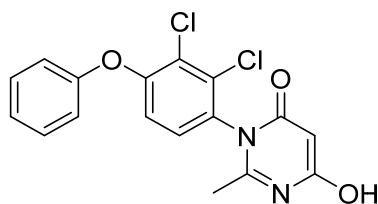
[0308] 2,3-dicloro-1-nitro-4-fenoxibenceno (1,8 g, 6,4 mmol) y $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (14,3 g, 64 mmol) en EtOH (20 mL) se agitó a 85 °C durante 5 h. La mezcla resultante se ajustó a un pH > 9 con agua saturada. $NaHCO_3$, el sólido se filtró y se lavó con EtOAc (50 mL × 3). La fase orgánica se secó, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en PE, 0 a 40%) para obtener el compuesto del título (1,2 g, 73%) como un sólido de color tostado. MS (ES+) $C_{12}H_9Cl_2NO$ requiere de 252; hallado: 253.

Paso 3: N-(2,3-dicloro-4-fenoxifenil)acetimidamida



[0309] 2,3-dicloro-4-fenoxianilina (1,0 g, 3,9 mmol) en HCl/MeCN (1M, 20 mL) se calentó en un tubo sellado a 120 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se filtró y se lavó con MeCN (5 mL) para obtener el compuesto del título (0,9 g, 70%) como un sólido blanco. MS (ES+) $C_{14}H_{12}Cl_2N_2$ requiere de 293, hallado: 294.

Paso 4: 3-(2,3-dicloro-4-fenoxifenil)-6-hidroxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona



[0310] La reacción se llevó a cabo tal y como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 2, Método B para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 54 %) como un sólido de color tostado. MS (ES+) $C_{17}H_{12}Cl_2N_2O_3$ requiere de 361; hallado 362.

[0311] El compuesto de la etapa 4 puede existir como una mezcla de 3-(*S_a*)-(2,3-dicloro-4-fenoxifenil)-6-hidroxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona y 3-(*R_a*)-(2,3-dicloro-4-fenoxifenil)-6-hidroxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona.

Paso 5: 6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(*S_a*)-(2,3-dicloro-4-fenoxifenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 15a) y 6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2,3-dicloro-4-fenoxifenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 15b)

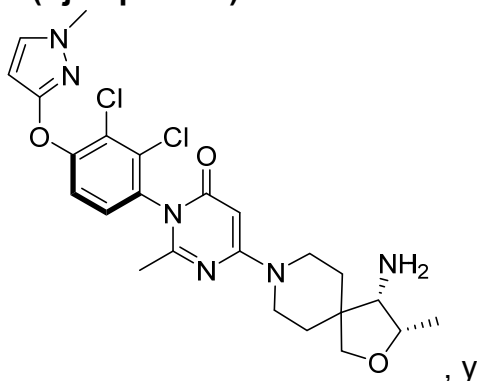
[0312] La reacción se llevó a cabo tal y como se describe en el Ejemplo 2, Etapa 1. La mezcla de diastereómeros se separó mediante HPLC quiral SFC (co-solvente: MeOH (0,2% metanol-amonio), Columna: AD-H, 4,6 x 100 mm) para proporcionar los compuestos del título. Ejemplo **15a** (25 mg, 18%) y **15b** (27 mg, 19%).

[0313] **Ejemplo 15a** 6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(*S_a*)-(2,3-dicloro-4-fenoxifenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona: MS (ES+) $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_3$ requiere: 514, hallado: 515 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,44 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 9, 1 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 5,51 (s, 1 H), 4,25 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,88 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,73 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,03 (d, J = 5 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,83-1,67 (m, 4H), 1,23 (d, J = 6 Hz, 3H).

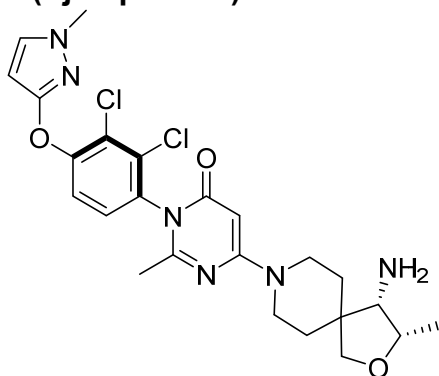
[0314]Ejemplo 15b 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2,3-dicloro-4-fenoxifenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona: MS (ES+) C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₃ requiere de 514; hallado: 515 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 2H), 7,07 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,30 – 4,21 (m, 1H), 4,07 (d, J = 4,8 Hz, 1H,) 4,07 (m, 1H), 3,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,42 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 1,89 – 1,61 (m, 4H), 1,23 (dd, J = 11,7, 6,4 Hz, 3H).

EJEMPLO 16a y 16b

6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(*S_a*)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona sal TFA (Ejemplo 16a):



6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona sal TFA (Ejemplo 16b):



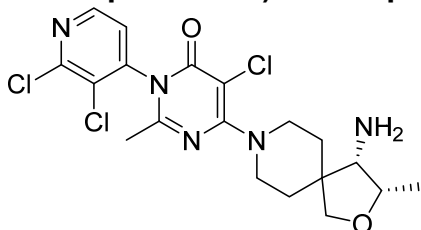
[0315] Los Ejemplos 16a y 16b se sintetizaron con métodos de síntesis que eran similares a los usados para los Ejemplos 15a y 15b, y se pueden preparar en general por medio de los métodos descritos en el presente documento. Los Ejemplos se pueden preparar como bases o como sales de TFA.

[0316] Ejemplo 16a 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(S_a)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona sal TFA: MS (ES⁺) C₂₄H₂₈Cl₂N₆O₃ requiere: 518, hallado: 519 [M+H]⁺.

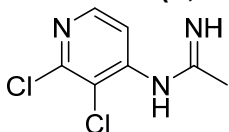
[0317] Ejemplo 16b 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona sal TFA: MS (ES⁺) C₂₄H₂₈Cl₂N₆O₃ requiere: 518, hallado: 519 [M+H]⁺.

EJEMPLO 17

6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-5-cloro-3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona

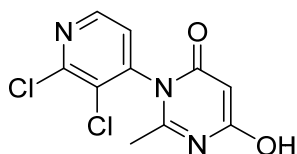


Paso 1: N-(2,3-dicloropiridin-4-il)acetimidamida



[0318] A una solución de 2,3-dicloro-4-yodopiridina (1 g mg, 3,6 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron clorhidrato de acetimidamida (345 mg, 3,65 mmol), Cs₂CO₃ (2,4 g, 7,4 mmol) y Cu(I)I (70 mg, 0,36 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN (20 mL), se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris (0,83 g, 100%).

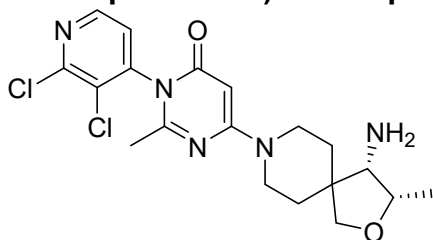
Paso 2: 3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-6-hidroxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona



[0319] A una suspensión de N-(2,3-dicloropiridin-4-il)acetimidamida(1) (500 mg, 2,45 mmol) en THF (5 mL) se añadió malonato de bis(2,4,6-triclorofenilo) (1,2 g mg, 2,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (5 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 20 % MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (280 mg, 42% de rendimiento) como un sólido de color naranja claro. MS (ES+) C₁₀H₇Cl₂N₃O₂ requiere: 271, hallado: 272 [M+H]⁺.

[0320] El compuesto de la etapa 2 puede existir como una mezcla de 3-(*R_a*)-(2,3-dicloropiridin-4-il)-6-hidroxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona y 3-(*S_a*)-(2,3-dicloropiridin-4-il)-6-hidroxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona.

Paso 3: 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona



[0321] A la 3-(2,3-dicloropiridina-4-il)-6-hidroxi-2-metilpirimidina-4(3H)-ona (100 mg, 0,37 mmol), el dihidrocloruro de (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (89 mg, 0,37 mmol), BOP (244 mg, 0,551 mmol) en DMF (2 mL) se añadió DBU (0,11 mL, 0,73 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo se purificó por HPLC preparativa

accionada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% de TFA/MeCN; gradiente: B = 10 - 50%; 20 min; columna: C18) para proporcionar el compuesto del título (92 mg, 0,22 mmol, 59% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) C₁₉H₂₃Cl₂N₅O₂ requiere: 423, hallado: 424 [M+H]⁺.

[0322] El compuesto de la etapa 3 puede existir como una mezcla de 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona y 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(S_a)-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona.

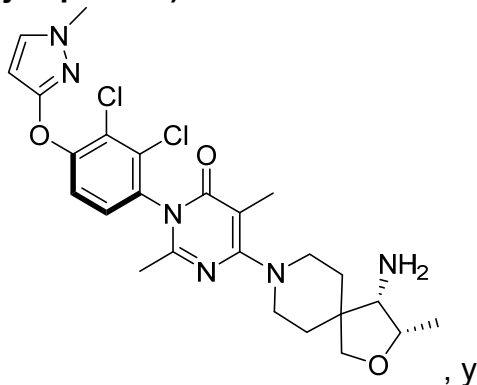
Paso 4: 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-5-cloro-3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona

[0323] Se cargó un vial con 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (40 mg, 0,047 mmol), NCS (15 mg, 0,11 mmol) y DCM (1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa accionada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% de TFA/MeCN; gradiente: B = 10 - 40%; 20 min; columna: C18) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 0,026 mmol, 11% de rendimiento) como un polvo blanco. MS (ES+) C₁₉H₂₂Cl₃N₅O₂ requiere: 457, hallado: 458 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1 H); 7,94 (m, 2 H); 7,82 (m, 1 H); 4,16 - 4,26 (m, 2 H); 3,86 (m, 1 H); 3,71 (d, J = 10 Hz, 1 H); 3,17 - 3,26 (m, 3 H); 2,81 (d, J = 10,68 Hz, 1 H), 2,06 (s, 3H), 1,73 - 1,81 (m, 3 H), 1,62 (m, 1 H), 1,22 (d, J = 5,0 Hz, 3 H).

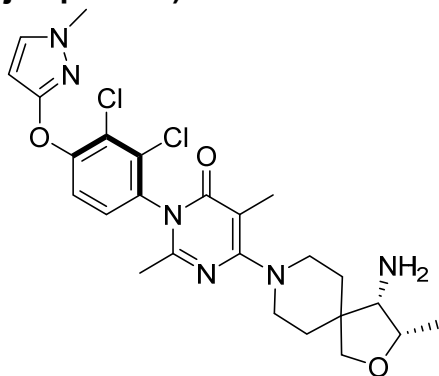
[0324] El compuesto del Ejemplo 17 puede existir como una mezcla de 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-5-cloro-3-(S_a)-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona y 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-5-cloro-3-(R_a)-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona.

EJEMPLO 18a y 18b

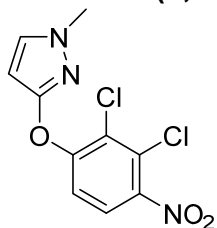
6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(S_a)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 18a):



6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 18b):



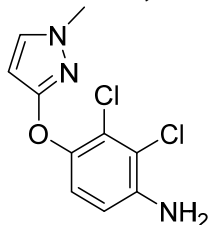
Paso 1: 3-(2,3-dicloro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1H-pirazol



[0325] Una mezcla de 2,3-dicloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (1,3 g, 6,2 mmol), 1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (729 mg, 7,4 mmol), K₂CO₃ (1,7 g, 12,4 mmol) en MeCN (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL × 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice

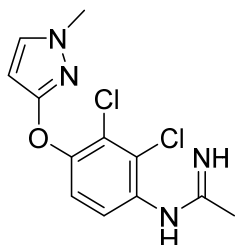
(EtOAc en PE, 10%) para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 84%) como un sólido blanco. MS (ES⁺) C₁₀H₇Cl₂N₃O₃ requiere: 287, hallado: 288 [M+H]⁺.

Paso 2: 2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)anilina



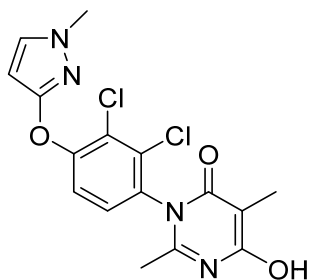
[0326] A una solución de 3-(2,3-dicloro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1H-pirazol (1,5 g, 5,2 mmol) en AcOH (10 mL) se añadió Fe (1,4 g, 26 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (60 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL × 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc en PE, 50%) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 90%) como un sólido amarillo. MS (ES⁺) C₁₀H₉Cl₂N₃O demanda: 257, hallado: 258[M+H]⁺.

Paso 3: N-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)acetimidamida



[0327] Una mezcla de 2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)anilina (1,2 g, 4,7 mmol) en HCl/CH₃CN (1 M, 10 mL) se agitó en un tubo de cierre a 120 °C durante 24 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se lavó con Et₂O (10 mL). El precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 86%) como un sólido blanco. MS (ES⁺) C₁₂H₁₂Cl₂N₄O demanda: 298, hallado: 299[M+H]⁺.

Paso 4: 3-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-6-hidroxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



[0328] A una solución de 2-metilmalonato de dietilo (1,4 g, 8,0 mmol) en EtOH (6 mL) se añadió CH₃ONa/CH₃OH (4 M, 2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. N-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)acetimidamida (600 mg, 2 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con Et₂O (30 mL × 2). El pH de la capa acuosa ajustó a un pH 5 con AcOH y se extrajo con EtOAc (80 mL × 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron. El producto bruto se lavó con Et₂O (10 mL) para proporcionar el compuesto del título (320 mg, 42%) como un sólido blanco. MS (ES⁺) C₁₆H₁₄Cl₂N₄O₃ requiere: 380, hallado: 381 [M+H]⁺.

[0329] El compuesto de la etapa 4 puede existir como una mezcla de 3-(S_a)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-6-hidroxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona y 3-(R_a)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-6-hidroxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona.

Paso 5: 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(S_a)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 18a) y 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 18b)

[0330] A una suspensión de 3-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-6-hidroxi-2,5-dimetilpirimidina-4(3H)-ona (100 mg, 0,26 mmol) y (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina (126 mg, 0,52 mmol) en MeCN (8 mL) se añadió DBU (395 mg, 2,6 mmol) y BOP (230 mg, 0,52 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla

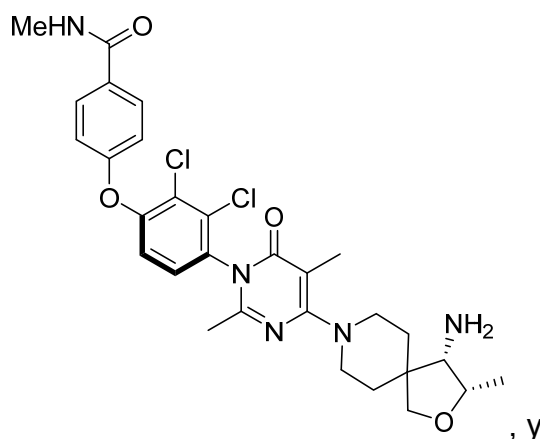
se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: A = 0,05% TFA/H₂O, B = MeCN; gradiente: B = 21 - 31%; 10 min; columna: C18) y los diastereómeros se separaron mediante una columna Chiralpak OZ (20 × 250 mm) con CO₂ y 0,2% de metanol amoníaco (45:55) como un eluyente, un flujo de 80 g/min y detección UV (214 nm) para proporcionar el Ejemplo **18a** (7 mg, 5%) y Ejemplo **18b** (9 mg, 7%) como un sólido blanco.

[0331]Ejemplo 18a 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(S_a)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona: MS (ES⁺) C₂₅H₃₀Cl₂N₆O₃ requiere: 532 hallado: 533 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,14-7,23 (m, 2H), 5,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,12-4,15 (m, 1H), 3,71-3,78 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 6H), 3,17-3,20 (m, 3H), 2,95-2,96 (m, 1H), 1,99 (s, 3 H), 1,90 (s, 3 H), 1,57-1,78 (m, 4H), 1,18 (s, 1 H), 1,12 (d, J = 6 Hz, 3H).

[0332]Ejemplo 18b 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona: MS (ES⁺) C₂₅H₃₀Cl₂N₆O₃ requiere: 532 hallado: 533 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,26-7,36 (m, 2H), 5,96 (d, J = 3 Hz, 1H), 4,24-4,26 (m, 1H), 3,83-3,89 (m, 1H), 3,74-3,80 (m, 6H), 3,18-3,29 (m, 3H), 3,05-3,06 (m, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,66-1,88 (m, 4H), 1,23 (d, J = 7 Hz, 3H).

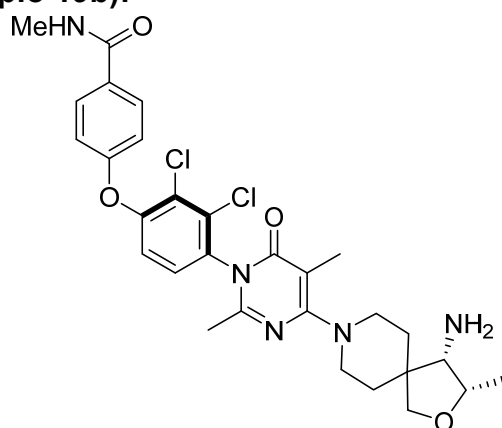
EJEMPLO 19a y 19b

4-(4-(4-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-2,5-dimetil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-(S_a)-(2,3-diclorofenoxi)-N-metilbenzamida (Ejemplo 19a):



4-(4-(4-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-2,5-dimetil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-(R_a)-(2,3-diclorofenoxi)-N-metilbenzamida

(Ejemplo 19b):



[0333] Los Ejemplos 19a y 19b se sintetizaron con métodos de síntesis que eran similares a los usados para los Ejemplos 15a y 15b, y se pueden preparar en general por medio de los métodos descritos en el presente documento. Los Ejemplos se pueden preparar como bases o como sales de TFA.

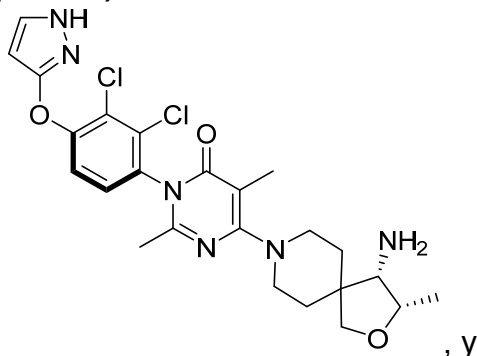
[0334] Ejemplo 19a 4-(4-(4-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-2,5-dimetil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-(S_a)-(2,3-diclorofenoxi)-N-metilbenzamida: MS (ES+) C₂₉H₃₃Cl₂N₅O₄ requiere: 585, hallado: 586 [M+H]⁺.

[0335] Ejemplo 19b 4-(4-(4-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-2,5-dimetil-6-oxopirimidin-1(6H)-yl)-(R_a)-(2,3-diclorofenoxi)-N-metilbenzamida: MS (ES+) C₂₉H₃₃Cl₂N₅O₄ requiere: 585, hallado: 586 [M+H]⁺.

EJEMPLO 20a y 20b

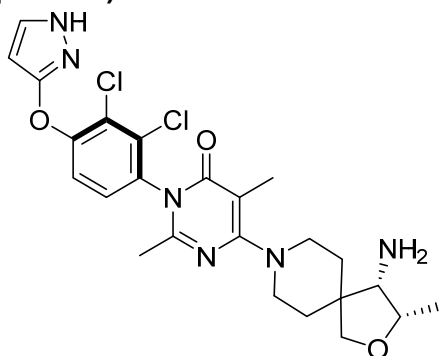
3-(4-((1H-Pirazol-3-il)oxi)-(S_a)-2,3-diclorofenil)-6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

(Ejemplo 20a):

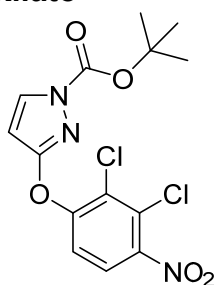


3-(4-((1H-pirazol-3-il)oxi)-(R_a)-2,3-diclorofenil)-6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

(Ejemplo 20b):



Paso 1: *tert*-Butilo 3-(2,3-dicloro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato

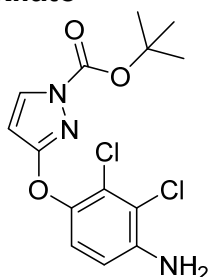


[0336] Una mezcla de 3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (687 mg, 3,73 mmol), 2,3-dicloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (650 mg, 3,11 mmol) y K₂CO₃ (858 mg, 6,22 mmol) en DMSO (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua (20 mL) y la mezcla se

extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc en PE; 20% a 50%) para obtener el compuesto del título (800 mg, 67%) como un sólido amarillo. MS (ES⁺) C₁₄H₁₃Cl₂N₃O₅ requiere: 373, hallado:

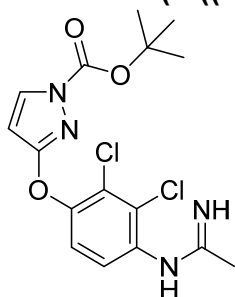
318 [M-56+H]⁺.

Paso 2: *tert*-butilo 3-(4-amino-2,3-diclorofenoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato



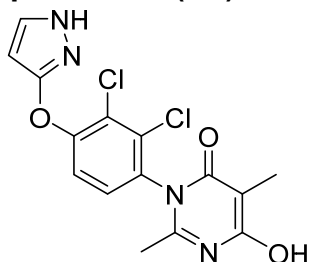
[0337] Una suspensión de 3-(2,3-dicloro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,2 g, 3,2 mmol), Pt/C (200 mg) en EtOH (100 mL) se agitó bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (1,1 g, 100%) como un sólido beige. MS (ESI⁺) C₁₄H₁₅Cl₂N₃O₃ requiere: 343, hallado: 288 [M-56+H]⁺.

Paso 3: N-(4-((1H-Pirazol-3-il)oxi)-2,3-diclorofenil)acetimidamida



[0338] Una mezcla de 3-(4-amino-2,3-diclorofenoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,1 g, 3,2 mmol) en HCl/CH₃CN(1 M, 20 mL) se agitó en un tubo sellado a 110 °C durante 4 h. La mezcla se concentró para dar N-(4-((1H-pirazol-3-il)oxi)-2,3-diclorofenil)acetimidamida como producto bruto. MS (ESI⁺) C₁₁H₁₀Cl₂N₄O requiere: 284, hallado: 285 [M+H]⁺.

Paso 4: 3-(4-((1H-pirazol-3-il)oxi)-2,3-diclorofenil)-6-hidroxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



[0339] Se añadió una mezcla de N-(4-((1H-pirazol-3-il)oxi)-2,3-diclorofenil)acetimidamida (600 mg, 2,11 mmol) dietil 2-metilmalonato (1,84 g, 10,6 mmol) en EtOH (10 mL) CH₃ONa/CH₃OH (4 M, 2,64 mL). La mezcla se agitó a 110 °C durante 5 h. La mezcla se concentró y se disolvió en agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL) y se ajustó el pH a 5 con HCl 6 N. Se precipitó el sólido, se recogió por filtración para dar el compuesto del título (300 mg, 38,7 %) como un sólido beige. MS (ESI+) C₁₅H₁₂Cl₂N₄O₃ requiere: 366, hallado: 367 [M+H]⁺.

[0340] El compuesto del paso 4 puede existir como una mezcla de 3-(4-((1H-pirazol-3-il)oxi)-(S_a)-2,3-diclorofenilo)-6-hidroxi-2,5-dimetilpirimidina-4(3H)-ona y 3-(4-((1H-pirazol-3-il)oxi)-(R_a)-2,3-diclorofenil)-6-hidroxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona.

Paso 5: 3-(4-((1H-pirazol-3-il)oxi)-(S_a)-2,3-diclorofenil)-6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 20a) y 3-(4-((1H-pirazol-3-il)oxi)-(R_a)-2,3-diclorofenil)-6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 20b)

[0341] El experimento se realizó tal y como se describe en los ejemplos 18a y 18b, paso 5. La mezcla se separó utilizando una columna Chiralpak OZ (20 × 250 mm) con CO₂ y 0,2% de metanol amoníaco (50:50) como eluyente, un flujo de 80 g/min y detección UV (214 nm) para proporcionar el Ejemplo **20a** (15 mg, 11%) y el Ejemplo **20b** (13 mg, 11%) como un sólido blanco.

[0342] Ejemplo 20a 3-(4-((1H-pirazol-3-il)oxi)-(S_a)-2,3-diclorofenil)-6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona: MS (ES⁺) C₂₄H₂₈Cl₂N₆O₃ demanda: 518, hallado: 519 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,57 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,12 – 3,99 (m, 1H), 3,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,60 – 3,52 (m, 2H), 3,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,23 – 3,07 (m, 2H), 2,93 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,81 – 1,74 (m, 1H), 1,70 – 1,63 (m, 1H), 1,59 – 1,47 (m, 2H), 1,23 (s, 1H), 1,09 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[0343] Ejemplo 20b 3-(4-((1H-pirazol-3-il)oxi)-(R_a)-2,3-diclorofenil)-6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona: MS (ES⁺) C₂₄H₂₈Cl₂N₆O₃ demanda: 518, hallado: 519 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,57 (s, 1H), 7,81 – 7,75 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,05 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,10 – 4,01 (m, 1H), 3,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,61 – 3,51 (m, 2H), 3,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,23 – 3,18 (m, 1H), 3,15 – 3,06 (m, 1H), 2,93 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,80 – 1,75 (m, 1H), 1,70 – 1,63 (m, 1H), 1,58 – 1,48 (m, 2H), 1,32 – 1,19 (m, 2H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

EJEMPLO 21: ENSAYO DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

[0344] La actividad de los compuestos de los Ejemplos divulgados en el presente documento como inhibidores de PTPN11 se ilustra en los siguientes ensayos.

Ensayo enzimático de PTPN11

[0345] Las proteínas PTPN11 humanas recombinantes de longitud completa de tipo salvaje y mutante E76K se clonaron, se expresaron (sistema *E. coli*) y se aislaron mediante una purificación en dos pasos de afinidad de Ni seguida de cromatografía de exclusión por tamaño S75.

[0346] Se midió la actividad fosfatásica de la PTPN11 de longitud completa (PTPN11-WT) o de la enzima mutante PTPN11-E76K mediante el fosfato fluorogénico 6,8-difluoro-4-metilumbeliferil (DiFMUP; Molecular Probes)

como el sustrato. La enzima (250 μ M) se incubó con o sin concentraciones crecientes de compuestos en el tampón de ensayo (62,5 mM HEPES, 125 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1,25 mM TECP, 0,1% BSA) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inició con la adición de DiFMUP (50 μ M) a temperatura ambiente en una placa negra de 384 pocillos con un volumen de reacción final de 20 μ L en tampón de ensayo. Después de 1 hora, se midió la señal de fluorescencia de DiFMUP (Ex:340/Em:460) utilizando el lector de placas Envision. Las curvas respuesta a las dosis se analizaron mediante el ajuste de la curva de regresión IC_{50} (GeneData Screener). Las curvas se normalizaron a un control alto sin inhibidor y a un control bajo sin sustrato. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Actividad biológica para la inhibición de la enzima mutante

PTPN11-E76K

Ejemplo n.º:	IC_{50}, nM
1	510
2a	7047
2b	122
3	310
4	480
5	1172
6	203
7a	>10000
7b	153
8	360
9	45
10a	2583
10b	28
11	366

Ejemplo n.º:	IC₅₀, nM
12a	3457
12b	20
13a	7500
13b	186
14a	>1000
14b	703
15a	>1000
15b	148
16a	9552
16b	92
17	618
18a	511
18b	3
19b	12
20b	5

Ensayo de fosforilación de ERK (fosfo-ERK)

[0347] Las células KYSE-520 (10k células/pocillo) se colocan en una placa de 384 pocillos en 20 uL de medio (RPMI-1640, sin rojo de fenol, conteniendo 10% de FBS) y se incuban a 37 °C, 5% de CO₂ durante 16 horas. Se diluye DMSO (control) o concentraciones crecientes de compuestos en el medio, se añaden a la placa de 384 pocillos (10 uL/pocillo, concentración final de DMSO del 1%) y se incuban las células con los compuestos durante 2 h. El contenido de fosfo-ERK se mide con un equipo de HTRF de fosfo-ERK1/2 basado en TR-FRET (CisBio, 64ERKPEH) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante, y la señal de fluorescencia se midió a 665 nm y 620 nm con el lector de placas Synergy Neo. Las curvas respuesta a las dosis se analizaron

mediante el ajuste de la curva de regresión IC_{50} (GeneData Screener). Las curvas se normalizaron con respecto a los controles altos sin inhibidor y los controles bajos con 1 μM de selumetinib. Algunos compuestos de esta invención mostraron $IC_{50} < 1 \mu M$.

Ensayo de formación de colonias

[0348] Las células KYSE-520 (2000 células/pozo) se colocan en una placa de 6 pozos con 2 mL de medio (RPMI-1640, que contiene 10% de FBS), en presencia de DMSO (control; 1% de concentración final) o de una concentración creciente del compuesto. Tras 14 días de cultivo a 37 °C en una incubadora humidificada al 5% de CO_2 , se fijan las colonias y se tiñen con violeta cristal al 0,1% y solución de etanol al 15%. Se toman imágenes de las placas y el área de las colonias se cuantifica y se normaliza a DMSO con ImageJ, Colony Area plugin. (Guzmán, Camilo, PloS one 2014). Algunos compuestos de esta invención mostraron $IC_{50} < 1 \mu M$

EJEMPLO 22: ESTUDIO *IN VIVO*

[0349] La eficacia antitumoral *in vivo* del Ejemplo 2b se evaluó en ratones NSG (NOD scid gamma) con xenoinjertos KYSE520 implantados subcutáneamente. El Ejemplo 2b se administró por vía oral una vez al día durante 21 días a niveles de dosificación de 300 mg/kg, 50 mg/kg, 15 mg/kg y 5 mg/kg. El Ejemplo 2b mostró una inhibición del crecimiento tumoral dependiente de la dosis en el modelo de xenoinjerto KYSE520 a la dosis tolerada, tal y como se muestra en la Figura. 1.

[0350] La eficacia antitumoral *in vivo* del Ejemplo 10b se evaluó en ratones NSG con xenoinjertos de KYSE520 implantados subcutáneamente. El Ejemplo 10b se administró por vía oral una vez al día durante 21 días a 200 mg/kg, 150 mg/kg, 100 mg/kg, 30 mg/kg, 10 mg/kg y 3 mg/kg. El Ejemplo 10b mostró una inhibición del crecimiento tumoral dependiente de la dosis en el modelo de xenoinjerto KYSE520 a la dosis tolerada, tal y como se muestra en la Figura. 2.

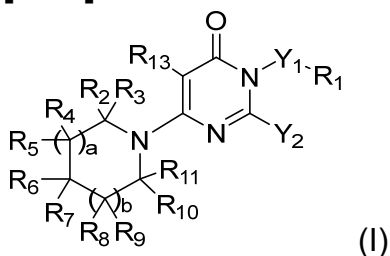
[0351] Todas las referencias, patentes o solicitudes, estadounidenses o extranjeras, citadas en la solicitud se incorporan a la presente como referencia como si estuvieran escritas en el presente documento en su totalidad. En caso de que surjan inconsistencias, prevalece el material divulgado en el presente documento.

[0352] A partir de la descripción anterior, un experto en la técnica puede determinar fácilmente las características esenciales de esta invención y, sin apartarse del alcance y alcance de esta, puede realizar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y afecciones.

VIII. REALIZACIONES

[0353] Para mayor ilustración, se exponen a continuación realizaciones no limitantes adicionales de la presente invención.

[0354] La realización **1** es un compuesto representado por la Fórmula I



o una sal, un éster, o un profármaco de este, donde:

el subíndice a es 0 o 1

el subíndice b es 0 o 1;

Y₁ es un enlace directo o CR₁₇R₁₈;

Y₂ se selecciona del grupo que consiste en alquiloC₁₋₄, amino, alquiloC₁₋₄C(O)O-,

alquilaminoC₁₋₄ y aminoalquiloC₁₋₄;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en ariloC₆₋₁₀, cycloalquiloC₃₋₈, cicloalqueniloC₃₋₈, y

un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos o grupos como vértices del anillo que se seleccionan independientemente de N, C(O), O y S; dicho arilo o heteroarilo de R₁ se sustituye opcionalmente con 1 a 5

grupos R_{12} que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, ciano,

alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , $NR_{15}C(O)R_{14}$, $NR_{15}C(O)OR_{14}$, $NR_{14}C(O)NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}S(O)R_{14}$, $NR_{15}S(O)_2R_{14}$, $C(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)_2NR_{15}R_{16}$, $C(O)R_{14}$, $C(O)OR_{14}$, OR_{14} , SR_{14} , $S(O)R_{14}$, y $S(O)_2R_{14}$;

R_2 , R_3 , R_{10} , y R_{11} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-8} ;

R_4 , R_5 , R_8 , y R_9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , amino, hidroxilo, cicloalquilo C_{3-8} , halo, y

alquilamino C_{1-4} ;

R_6 se selecciona del grupo que consiste en amino, aminoalquilo C_{1-4} , y alquilamino C_{1-4} ;

R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amido, ciano, halo e hidroxilo, o se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a cinco grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} y aminoalquilo C_{1-4} ;

o R_6 y R_7 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 3 a 7 miembros, que tiene de 0 a 3 heteroátomos o grupos como vértices del anillo que se seleccionan independientemente de N, C(O), O y S(O) $_m$;

el subíndice m es 0, 1 o 2;

dicho anillo saturado o insaturado formado por R_6 y R_7 no se sustituye o se sustituye con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que

consiste en amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} y aminoalquilo C_{1-4} ;

dos grupos cualquiera de R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} y R_{11} pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros, que tiene de 0 a 2 heteroátomos como vértices del anillo que se eligen de N, O y S;

dos grupos cualquiera de R_2 , R_4 , R_6 , R_8 y R_{10} pueden formar un enlace directo, o un puente de carbono de 1 o 2 átomos;

R_{13} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-6} ,

haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , dihidroxialquilo C_{1-6} , -NH-NHR $_{19}$, -NHR $_{19}$, -OR $_{19}$,

-NHC(O)R $_{19}$, -NHC(O)NHR $_{19}$, -NHS(O) $_2$ NHR $_{19}$, -NHS(O) $_2$ R $_{19}$, -C(O)OR $_{19}$, -C(O)NR $_{19}$ R $_{20}$, -C(O)NH(CH $_2$) $_q$ OH, -C(O)NH(CH $_2$) $_q$ R $_{21}$, -C(O)R $_{21}$, -NH $_2$, -OH,

-S(O) $_2$ NR $_{19}$ R $_{20}$, cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heterociclilo que tiene de 1 a 5 heteroátomos como vértices del anillo seleccionados entre N, O, S y P, heteroarilo que tiene de 1 a 5 heteroátomos como vértices del anillo seleccionados entre N, O, S y P; donde el subíndice q es un número entero de 0 a 6; y donde arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo están sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , -OH,

-NH $_2$, -OR $_{21}$, halo, ciano, y oxo;

R_{14} , R_{15} y R_{16} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,

alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en amido, amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ,

haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} y aminoalquilo C_{1-4} ;

cada R_{17} y R_{18} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,

alquilo C_{1-4} y CF_3 ;

cada R_{19} y R_{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,

alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} ; y

cada R_{21} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} .

[0355] La realización **2** es el compuesto de la realización **1**, donde:

el subíndice a es 0 o 1

el subíndice b es 0 o 1;

Y_1 es un enlace directo o $CR_{17}R_{18}$;

Y_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , amino, alquilo $C_{1-4}C(O)O-$,

alquilamino C_{1-4} y aminoalquilo C_{1-4} ;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{6-10} , cycloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , y

un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos o grupos como vértices del anillo que se seleccionan independientemente de N, C(O), O y S; dicho arilo o heteroarilo de R_1 se sustituye opcionalmente con 1 a 5 grupos R_{12} que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, ciano,

alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , $NR_{15}C(O)R_{14}$, $NR_{15}C(O)OR_{14}$,

$NR_{14}C(O)NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}S(O)R_{14}$, $NR_{15}S(O)_2R_{14}$, $C(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)_2NR_{15}R_{16}$, $C(O)R_{14}$, $C(O)OR_{14}$, OR_{14} , SR_{14} , $S(O)R_{14}$, y $S(O)_2R_{14}$;

R₂, R₃, R₁₀, y R₁₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₄ y cicloalquiloC₃₋₈;

R₄, R₅, R₈, y R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, amino, hidroxí, cicloalquiloC₃₋₈, halo, y

alquilaminoC₁₋₄;

R₆ se selecciona del grupo que consiste en amino, aminoalquilo C₁₋₄, y alquilaminoC₁₋₄;

R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo e hidroxí, o se selecciona del grupo que consiste en amido, alquiloC₁₋₄, hidroxialquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a cinco grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en amino, halo, hidroxí, ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄, haloalcoxiC₁₋₄, alquilaminoC₁₋₄ y aminoalquiloC₁₋₄;

o R₆ y R₇, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 3 a 7 miembros, que tiene de 0 a 3 heteroátomos o grupos como vértices del anillo que se seleccionan independientemente de N, C(O), O y S(O)_m;

el subíndice m es 0, 1 o 2;

dicho anillo saturado formado por R₆ y R₇ no se sustituye o se sustituye con 1 a 3 grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en amino, halo, hidroxí, ciano,

alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄, haloalcoxiC₁₋₄, alquilaminoC₁₋₄ y aminoalquiloC₁₋₄;

dos grupos cualquiera de R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros, que tiene de 0 a 2 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de N, O y S;

dos grupos cualquiera de R_2 , R_4 , R_6 , R_8 y R_{10} pueden formar un enlace directo, o un puente de carbono de 1 o 2 átomos;

R_{13} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-6} ,

haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , dihidroxialquilo C_{1-6} , -NH-NHR₁₉, -NHR₁₉, -OR₁₉,

-NHC(O)R₁₉, -NHC(O)NHR₁₉, -NHS(O)₂NHR₁₉, -NHS(O)₂R₁₉, -C(O)OR₁₉, -C(O)NR₁₉R₂₀, -C(O)NH(CH₂)_qOH, -C(O)NH(CH₂)_qR₂₁, -C(O)R₂₁, -NH₂, -OH,

-S(O)₂NR₁₉R₂₀, cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heterociclilo que tiene de 1 a 5 heteroátomos como vértices del anillo seleccionados entre N, O, S y P, heteroarilo que tiene de 1 a 5 heteroátomos como vértices del anillo seleccionados entre N, O, S y P; donde el subíndice q es un número entero de 0 a 6; y donde arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo están sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , -OH,

-NH₂, -OR₂₁, halo, ciano, y oxo;

cada R_{14} , R_{15} y R_{16} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,

alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o más grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} ;

cada R_{17} y R_{18} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,

alquilo C_{1-4} y CF₃;

cada R_{19} y R_{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,

alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y

cicloalquilo C₃₋₆; y

cada R₂₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆.

[0356] La realización **3** es el compuesto de la realización **1** o **2**, donde los subíndices a y b son cada uno 1.

[0357] La realización **4** es el compuesto de una cualquiera de las realizaciones **1** a **3**, donde Y₁ es un enlace directo.

[0358] La realización **5** es el compuesto de una cualquiera de las realizaciones **1** a **4**, donde Y₂ es

alquilo C₁₋₄.

[0359] La realización **6** es el compuesto de la realización **5**, donde Y₂ es metilo.

[0360] La realización **7** es el compuesto de una cualquiera de las realizaciones **1** a **6**, donde

R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,

hidroxialquilo C₁₋₆, dihidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, un heterociclilo de 3 o 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos como vértices del anillo seleccionados entre N, O y S; donde el heterociclilo y el cicloalquilo están sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -OH, -NH₂, -OR₂₁, halo, ciano y oxo.

[0361] La realización **8** es el compuesto de la realización **7**, donde R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆.

[0362] La realización **9** es el compuesto de la realización **8**, donde R₁₃ es hidrógeno, Cl, Br, metilo, o CF₃.

[0363] La realización **10** es el compuesto de una cualquiera de las realizaciones **1** a **9**, donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{6-10} y un grupo heteroarilo de 5 a 9 miembros que tiene de 1 a 4 grupos heteroátomos como vértices del anillo seleccionados independientemente entre N, C(O), O y S; y está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R_{12} seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4} ,

di(alquilo C_{1-4})amino, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} ,

aminoalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , $NR_{15}C(O)R_{14}$, $NR_{15}C(O)OR_{14}$, $NR_{14}C(O)NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}S(O)R_{14}$, $NR_{15}S(O)_2R_{14}$, $C(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)_2NR_{15}R_{16}$, $C(O)R_{14}$, $C(O)OR_{14}$, OR_{14} , SR_{14} , $S(O)R_{14}$, y $S(O)_2R_{14}$.

[0364] La realización **11** es el compuesto de la realización **10**, donde

R_1 es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo seleccionados independientemente entre N, O y S; y está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R_{12} seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , y OR_{14} .

[0365] La realización **12** es el compuesto de una cualquiera de las realizaciones **1** a **11**, donde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} y R_{11} son hidrógeno.

[0366] La realización **13** es el compuesto de una cualquiera de las realizaciones **1** a **12**, donde:

R_6 se selecciona del grupo que consiste en amino, aminoalquilo C_{1-4} , y alquilamino C_{1-4} ; y

R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amido, ciano, halo e hidroxilo, o se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del

grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₄, y alcoxi C₁₋₄alkoxy.

[0367] La realización **14** es el compuesto de la realización **13**, donde

R₆ es amino o aminometilo; y

R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄, e hidroxialquilo C₁₋₄.

[0368] La realización **15** es el compuesto de una cualquiera de las realizaciones **1** a **12**, donde

R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado o no saturado de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos o grupos como vértices del anillo seleccionados independientemente entre N, C(O), O y S(O)_m, y que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄.

[0369] La realización **16** es el compuesto de la realización **15**, donde

R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos como vértices del anillo seleccionados independientemente de N y O, y que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄.

[0370] La realización **17** es el compuesto de una cualquiera de las realizaciones **1** a **12**, donde

R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en amino, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄.

[0371] La realización **18** es el compuesto de una cualquiera de las realizaciones **1** a **17**, donde

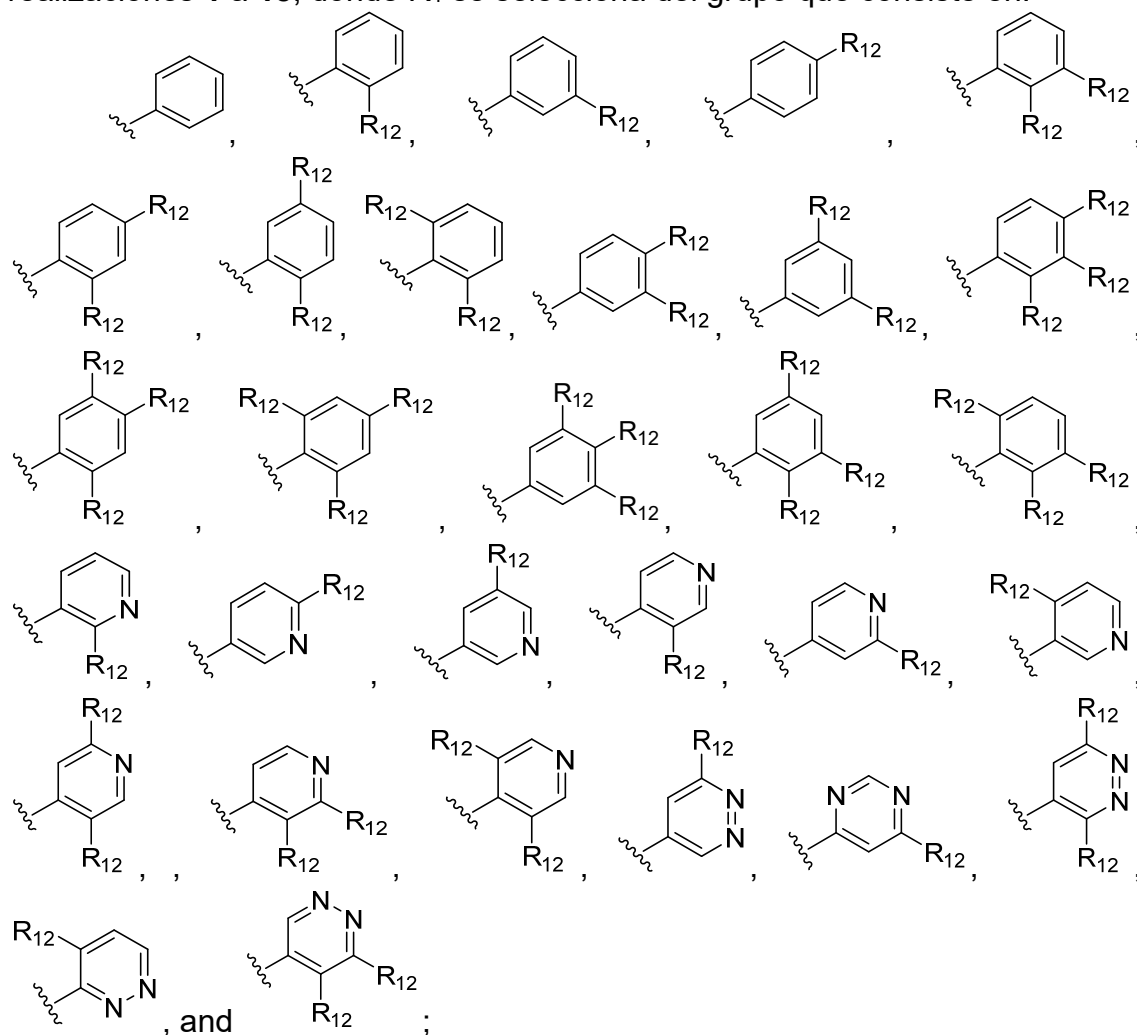
R_1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y 1,2,4-triazinilo; y está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_{12} seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, amino,

alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4}

aminoalquilo C_{1-4} y OR_{14} .

[0372] La realización **19** es el compuesto de la realización **18**, donde R_1 es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1 a 3 R_{12} .

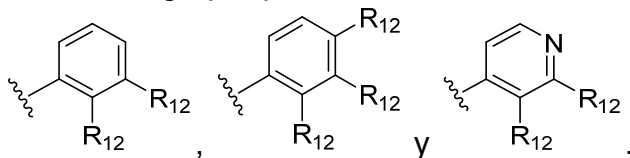
[0373] La realización **20** es el compuesto de una cualquiera de las realizaciones **1** a **18**, donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en:



cada R_{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, amino,

alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, y OR₁₄.

[0374] La realización **21** es el compuesto de la realización **20**, donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en:



[0375] La realización **22** es el compuesto de una cualquiera de las realizaciones **1** a **21**, donde R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₀ y un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano y alquilo C₁₋₄.

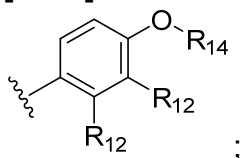
[0376] La realización **23** es el compuesto de la realización **22**, donde R₁₄ es fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo seleccionados independientemente de N, O y S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano y alquilo C₁₋₄.

[0377] La realización **24** es el compuesto de la realización **1**, donde R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₀ y un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en

alquilamido C₁₋₄, amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄,

haloalcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y aminoalquilo C₁₋₄.

[0378] La realización **25** es el compuesto de la realización **1**, donde R₁ es



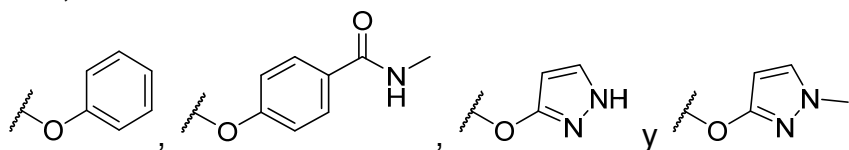
cada R_{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, amino,

alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , y

aminoalquilo C_{1-4} , y.

R_{14} es fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo seleccionados independientemente de N, O y S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilamido C_{1-4} , halo, hidroxi, ciano y alquilo C_{1-4} .

[0379] La realización **26** es el compuesto de la realización **1**, donde cada R_{12} selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, CH_3 , OCH_3 , CF_3 ,



[0380] La realización **28** es un compuesto de la realización **1** o **2**, para uso como medicamento.

[0381] La realización **29** es un compuesto de la realización **1** o **2**, para su uso en el tratamiento de una enfermedad producida por una o más mutaciones de PTPN11.

[0382] La realización **30** es un compuesto de la realización **1** o **2**, para su uso en el tratamiento del cáncer.

[0383] La realización **31** es el compuesto de la realización **30**, donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia, melanoma, cáncer de mama y cáncer de colon.

[0384] La realización **32** es un compuesto de la realización **1** o **2**, para su uso en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección aliviada por la inhibición de PTPN11.

[0385] La realización **33** es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la realización **1** o **2**, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

[0386] La realización **34** es un método de inhibición de PTPN11 que comprende el contacto de PTPN11 con un compuesto de realización **1** o **2**.

[0387] La realización **35** es un método de tratamiento de una enfermedad mediada por PTPN11 que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la realización **1** o **2**, a un paciente que lo necesita.

[0388] La realización **36** es el método de la realización **35**, donde la enfermedad es cáncer.

[0389] La realización **37** es el método de la realización **36**, donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de colon, leucemia y melanoma.

[0390] La realización **38** es un método de tratamiento de una enfermedad mediada por PTPN11 que comprende la administración de:

- a. una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la realización **1** o **2**; y
- b. otro agente terapéutico.

[0391] La realización **39** es el método de la realización **38**, donde la enfermedad es cáncer.

[0392] La realización **40** es el método de la realización **39**, donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de colon, leucemia y melanoma.