

PCT



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

11-36947

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036947 - 00000-0000

Fecha: 2011-03-25 18:51:37 Dep: 2020 DIR. NUEVAS CREA
Tra: 11 PATENTE VII Evt: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 191

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Q.R

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: NUEVOS COMPUESTOS QUÍMICOS

SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DIRECCIÓN: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein

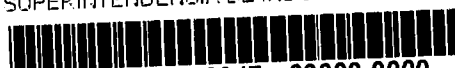
APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 25 de marzo de 2011

P2011/000069

Cw
29-04-2011

W. E. -



No. 11-036947- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 16:51:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTE/II Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 191

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000069

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**Dirección: **Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim Am Rhein**Nacionalidad o Domicilio: **Alemania**Lugar de Constitución: **Alemania**

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **CARLOS R. OLARTE**Dirección: **Diagonal 34 No. 5-23 Bogotá,
Colombia**Teléfono: **601-7700** Fax: **601-7799**E-mail: **office@olartemoure.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número **79.782.747Bta**
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: **1. Steffen STEUPER. 2. Peter ETTMAYER. 3. Andreas MAITTOULIDIS**Dirección: **Boehringer Ingelheim International GmbH, CD Patents, Binger
Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania**Nacionalidad o Domicilio: **1 y 3. Alemana, 2. Austriaca**

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2009/062551**

Fecha

Septiembre 28, 2009Publicación Internacional No. **WO 2010/034838**

Fecha

Abril 1, 2010

6

Título (54) **NUEVOS COMPUESTOS QUÍMICOS**Clasificación Internacional (51) **C07D 401/14, C07D 413/14, C07D 417/14, C07D
467/04, A61P 31/4439, A61P 35/00**

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Septiembre 29, 2008

(31) Número de Solicitud

08165437.8

9

Comprobante de pago No. **11-**Fecha **Marzo de 2011**

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver expediente No. 11-009.242

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

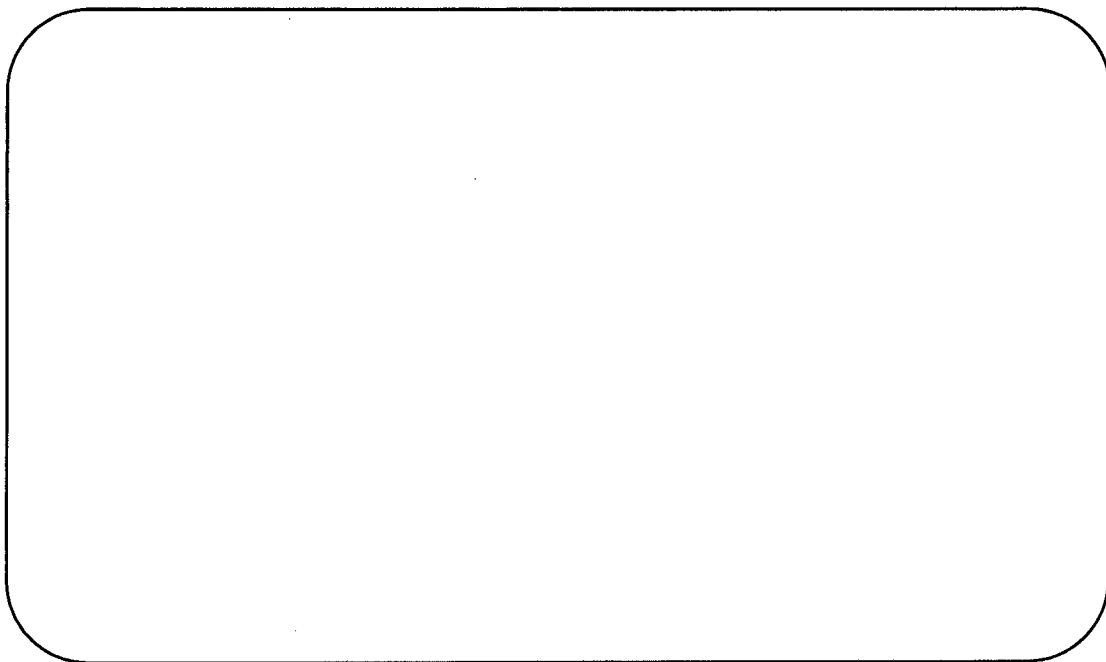
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS F. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

ESCRITURA: 001416
MINUTA: 000657

K: 007735

DELEGACION DE PODER
QUE OTORGA
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
REPRESENTADO POR
JANIE IVETTE LUQUE CARDENAS
A FAVOR DE
CARLOS REINALDO OLARTE

INTRODUCCION =====
EN LA CIUDAD DE LIMA AL VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, ANTE MI; MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, NOTARIO DE
ESTA CAPITAL. =====

COMPARECEN: JUANNE IVETTE LUQUE CARDENAS, QUIEN MANIFIESTA SER DE NACIONALIDAD: PERUANA, DE ESTADO CIVIL CASADA, DE PROFESION U OCUPACION: ABOGADA Y DOMICILIAR EN AVENIDA REPUBLICA DE PANAMA 3531, OFICINA 1203, DISTRITO DE SAN ISIDRO PROVINCIA Y DEPARTAMENTO DE LIMA, DEBIDAMENTE IDENTIFICADA CON DOCUMENTO NACIONAL DE IDENTIDAD NUMERO 29562321, QUIEN PROCEDE EN REPRESENTACION DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, CUYAS FACULTADES CONSTAN EN EL PODER OTORGADO CON FECHA QUINCE DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, QUE SE INSERTA. LA COMPARECIENTE ES INTELIGENTE EN EL IDIOMA CASTELLANO, QUIEN SE OBLIGA CON CAPACIDAD, LIBERTAD Y CONOCIMIENTO SUFICIENTE DE CONFORMIDAD CON EL EXAMEN QUE LE HE EFECTUADO DE LO QUE DOY FE; Y ME ENTREGO UNA MINUTA QUE ARCHIVO EN SU LEGAJO RESPECTIVO BAJO EL NUMERO DE ORDEN CORRESPONDIENTE Y CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE:

MINUTA: _____
SEÑOR NOTARIO: _____

SIRVASE EXTENDER EN SU REGISTRO DE ESCRITURAS PÚBLICAS UNA DE DELEGACION DE PODER QUE OTORGA LA SEÑORA IVETTE LUQUE CARDENAS, IDENTIFICADA CON DNI N° 29562321, DE NACIONALIDAD PERUANA, ESTADO CIVIL CASADA, OCUPACIÓN ABOGADO Y CON DOMICILIO EN AV. REPÚBLICA DE PANAMÁ N° 3531, OFICINA 1203, SAN ISIDRO, QUIEN ACTÚA EN REPRESENTACIÓN DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, SEGÚN PODER OTORGADO CON FECHA 13 DE OCTUBRE DE 2009, Y A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL PODERDANTE; A FAVOR DEL SEÑOR CARLOS REINALDO OLARTE, IDENTIFICADO CON CÉDULA N° 79.782.747, A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL APODERADO; EN LOS SIGUIENTES TÉRMINOS Y CONDICIONES: =====
PRIMERO: CON FECHA 15 DE JULIO DE 2010, LA EMPRESA BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, OTORGÓ PODER A FAVOR DE EL PODERDANTE, EL CUAL USTED SEÑOR NOTARIO SE SERVIRÁ INSERTAR. ==
SEGUNDO: POR EL PRESENTE DOCUMENTO, EL PODERDANTE DELEGA PODER A FAVOR DE EL APODERADO PARA QUE REPRESENTE EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA A LA SOCIEDAD BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, TAL COMO CONSTA EN EL PODER ADJUNTO, ANTE CUALQUIER AUTORIDAD ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, INCLUYENDO LA SECRETARÍA Y TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, PARA EL INICIO, TRAMITACIÓN, OBTENCIÓN, DEFENSA Y HACER RESPETAR TODAS Y CUALQUIERA DE LAS PATENTES DE INVENCION, MODELOS DE UTILIDAD, DISEÑOS INDUSTRIALES, MARCAS, LEMAS COMERCIALES, NOMBRES COMERCIALES, PROTECCIÓN DE DATOS DE PRUEBA, PROTECCIÓN DE SECRETOS EMPRESARIALES, DERECHOS DE AUTOR, REGISTRO DE NOMBRES DE DOMINIO, O SEGUIMIENTO DE PROCEDIMIENTOS EN MATERIAS TALES COMO PROPIEDAD INTELECTUAL. =====

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa – San Isidro
 Central: 719 – 1667 / 719 – 1668 / 719 – 1669 / Telefax.: 717 – 1031
 www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

AUTENTICACION DE COPIA DE ORIGINAL
 LA SUSCRITA NOTARIA BENVENTO CERTIFICA
 QUE LA PRESENTE COPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON
 EL DOCUMENTO ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

27 EN 2011

MONICA P. BENVENUTO
 Notaria del C. de la U. de P.

107

Página 1 de 8

10 A.

Mario Gino Benvenuto Murguía
ABOGADO NOTARIO DE LIMA

TESTIMONIO

EL APODERADO ACTUANDO EN FORMA INDIVIDUAL PODRÁ DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE SOLICITUDES, RECURSOS, RESPUESTAS U OPOSICIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE RECURSOS DE IMPUGNACIÓN, PRESENTAR DECLARACIONES, JURADAS O NO, PRESENTAR CUALQUIER OTRO RECURSO O REMEDIO PROCESAL PERMITIDO POR LEY, PAGAR IMPUESTOS Y ANUALIDADES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RENUNCIAR A LOS DERECHOS DE REGISTRO SOBRE UN ELEMENTO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSIÓN, ALLANARSE A LA PRETENSIÓN, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SOLICITAR Y EJECUTAR MEDIDAS CAUTELARES ASÍ COMO VISITAS INSPECTIVAS, RATIFICAR LOS ACTOS JURÍDICOS PROCESALES SUSCRITOS CON ANTERIORIDAD AL OTORGAMIENTO Y/O PRESENTACIÓN DEL PRESENTE PODER, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN, REVOCAR LOS PODERES OTORGADOS, RECIBIR NOTIFICACIONES EN NOMBRE DE LA COMPAÑÍA Y LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. =====

AGREGUE USTED SEÑOR NOTARIO, LAS CLÁUSULAS DE LEY, E INSERTE EL PODER AL QUE SE HA HECHO REFERENCIA. =====
LIMA, 21 DE JULIO DE 2010. =====

FIRMADO.- UNA FIRMA ILEGIBLE. =====

ABOGADO QUE AUTORIZA, UN SELLO QUE DICE.- JURGEN STROBACH FLORIAN.- ABOGADO.- C.A.L. 30548.- UNA FIRMA ILEGIBLE.-

INSERTO UNO: TRADUCCIÓN OFICIAL

MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, ABOGADO NOTARIO DE LIMA, CERTIFICO QUE HE TENIDO A LA VISTA LA TRADUCCIÓN OFICIAL DEL PODER ESPECIAL, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE: =====

TRADUCCIÓN OFICIAL

TRA. N° TOL.0077.10

Primera página del documento original:

PODER ESPECIAL de fecha 15 de julio de 2010 redactado en idioma castellano e inglés

Segunda página del documento original:

UR. Nr. 1445/2010

Por la presente se certifica que las firmas que anteceden de:

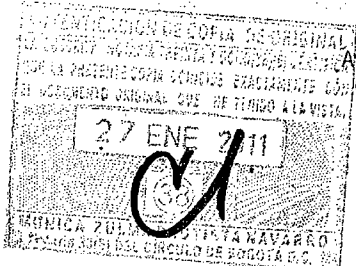
- Dr. Michael Kompter, nacido el 11 de mayo de 1955, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.
- Dr. Christian Hauke, nacido el 31 de agosto de 1947, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.

a quienes he conocido en persona, han sido estampadas en mi presencia

Asimismo, certifico que Boehringer Ingelheim International GmbH es una sociedad debidamente constituida bajo las leyes de la República Federal de

Estados Unidos USA - Lima (P) Perú - Tel.: (511) 463-1455 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548
muenm@peru.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com



TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Alemania, con domicilio en Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim am Rhein, Alemania.

Dicha sociedad se encuentra inscrita en el Registro
Mercantil del Juzgado de Distrito de Bingen, bajo el
número HR B 1063 desde el 14 de mayo de 1968. Dicha
inscripción ha sido transferida por ley al Registro
Mercantil del Juzgado de Distrito de Mainz, donde se
encuentra inscrita bajo el número HR B 21063 desde el 28
de diciembre de 2005.

Asimismo, certifico que los doctores Michael Kompter y
Christian Hauke, han sido autorizados para firmar el
documento que antecede y actualmente se encuentran
debidamente autorizados para firmar a nombre de
Boehringer Ingelheim International GmbH en calidad de
apoderados.

Ingelheim am Rhein, 15 de julio de 2010

(firmado ilegible)

Notario Público

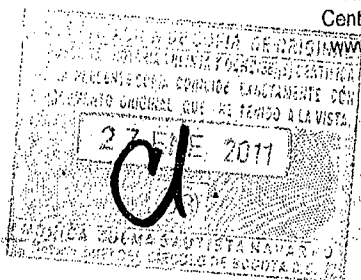
Mary Ann Montecarlo Medina
Traductora Pública - Interlingua
Registro AT 14105

2

Estados Unidos 468 - Lima 11 - Perú - Tel.: (511) 463-1059 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4542
maem@cierra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Página 3 de 8



TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Reverso de la segunda página del documento original:

(sello en idioma extranjero distinto al inglés, de fecha 16 de julio de 2010)

(sello en idioma castellano del Consulado del Perú, de fecha 20 de julio de 2010)

(sello) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR

Legalización N° 092720

Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)
Alfredo Arecco-Sablich sin juzgar el contenido
del documento

Lima, 23 de julio de 2010

(fdo.) Maribel del Rosario LUYO JAVIER
Departamento de Legalizaciones

Dirección de Trámites Consulares/sello

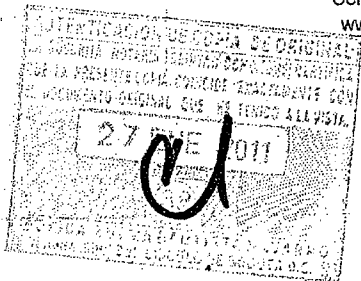
La infrascrita, Traductora Pública Juramentada,
certifica que la presente traducción es fiel y
correcta del texto original en idioma Castellano.....
adjunto. Esta traducción no debe interpretarse
como reconocimiento de la autenticidad
del documento traducido.

En fe de lo cual, firmo y sello en Lima.....
a los 26 días del mes de Julio de 2010.

Mary Ann Montenegro Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro JVT N° 105

Estados Unidos 868 - Lima 11 - Perú - Telfs.: (511) 460-1859 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548.
maemmo@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización N°
Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)

SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO



Julie F. de la Motte de Duques
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA 27 JUL 2010

TESTIMONIO

FERNÁNDEZ - DÁVILA & BUENO
ABOGADOS

PODER ESPECIAL

Consta por el presente documento el Poder Especial que otorga [insertar nombre de poderdante], domiciliada en [insertar domicilio] constituida de acuerdo a las leyes de [insertar país de constitución], representada por su [insertar cargo en la cla.] Sr.(a) [insertar nombre del representante de la cla.], a favor de FERNÁNDEZ DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DÁVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TUERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS y/o CLARISA SILES VASCONES, domiciliados en Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, para que la representen en la República de Perú, República de Bolivia, República de Chile, República de Colombia, República de Ecuador y República Bolivariana de Venezuela, ante cualquier autoridad administrativa o judicial, incluyendo la Secretaría y Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, para el inicio, tramitación, obtención, defensa y hacer respetar todas y cualquiera de las patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas, lemas comerciales, nombres comerciales, protección de datos de prueba, protección de secretos empresariales, derechos de autor, registro de nombres de dominio, o seguimiento de procedimientos en materias tales como Propiedad Intelectual.

Los poderados podrán ejercer el presente poder actuando en forma individual e indistinta, y gozarán de las siguientes facultades, tales como demandar, reconvenir, contestar demandas y reconveniones, presentar todo tipo de solicitudes, recursos, respuestas u oposiciones, presentar todo tipo de recursos de impugnación, presentar declaraciones, juradas o no, presentar cualquier otro recurso o remedio procesal permitido por ley, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, renunciar a los derechos de registro sobre un elemento de la propiedad industrial, desistirse del proceso y de la pretensión, allanarse a la pretensión, conciliar, transigir, someter a arbitraje las pretensiones controvertidas en el proceso, solicitar y ejecutar medidas cautelares así como visitas inspectivas, ratificar los actos jurídicos procesales suscitados con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal, revocar los poderes otorgados, recibir notificaciones en nombre de la compañía y los demás actos que exprese la ley.

Suscrito en..... el de de 2010

ESTE PODER REQUIERE DE LEGALIZACIÓN NOTARIAL (PRECISANDO QUE EL REPRESENTANTE TIENE LAS FACULTADES PARA OTORGARLO Y QUE ESTUVO PRESENTE AL MOMENTO DE HACERLO) Y DE CONSUL PERUANO (CUANDO ES OTORGADO EN EL EXTRANJERO)

SPECIAL POWER OF ATTORNEY

By means of this Special Power of Attorney Boehringer Ingelheim International GmbH with address in Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany and incorporated under the laws of Germany is hereby represented by its Authorized Signatories Dr. Michael KOMPTER and Dr. Christian HAUKE, grants to FERNÁNDEZ DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DÁVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TUERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS and/or CLARISA SILES VASCONES, with address at Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, the powers to represent in the Republic of Perú, the Republic of Bolivia, Republic of Chile, Republic of Colombia, Republic of Ecuador and the Bolivarian Republic of Venezuela before any administrative or judicial authority of any class, including the Andean Secretariat and the Andean Court of Justice to initiate, prosecution, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Invention, Utility Models, Industrial Designs, Trademarks, Trade Names, Commercial Emblems, Test Data Protection, Protection of Trade Secrets, Copyrights, Registration of Domain names and handle proceedings related to Intellectual Property.

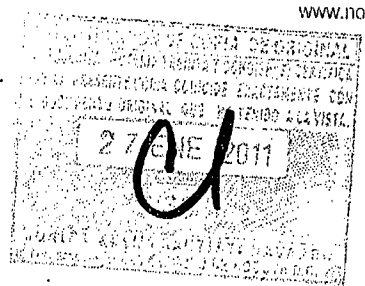
The empowered representatives will exert this power of attorney acting individually and indistinctly with the following powers, having authority to claim, to counter-claim, to answer complaints and counter-claims, to file petitions, recourses, replies and oppositions, to withdraw the registration of an industrial property element, to abandon the action and the requested relief, to defend a suit, to file standard or sworn declarations, to file all sort of petitions, appeal and motions permitted by law, pay taxes and annuities, request testimonies, to accept in total or part the demanded pretensions, conciliate, settle, submit to arbitration the contradicted pretensions in the process, to require and execute precautionary measures and inspections among others, to ratify all the acts in regular procedures and proceedings entered into before the granting and/or presentation of this document, substitute or delegate the representation, revoke such substitutions, receive notifications on behalf of the Company and for the rest of the acts which the law provides.

Executed in Ingelheim, on 15th July of 2010

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
ppa. [Signature] ppa. [Signature]
Dr. Michael KOMPTER Dr. Christian HAUKE
Authorized Signatory Authorized Signatory

THIS POWER OF ATTORNEY REQUIRES LEGALIZATION OF A NOTARY (STATING THAT THE REPRESENTATIVE HAS ENOUGH POWERS TO GRANT IT AND APPEARED AND EXECUTED IT PERSONALLY) AND OF A PERUVIAN CONSUL (WHEN GRANTED ABROAD)

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa -- San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1680 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com



Notario Gino Benvenuto Murguía
ABOGADO NOTARIO DE LIMA

TESTIMONIO

UR. Nr. 1446/2010

It is herewith certified that above signatures of:

- Dr. Michael **K o m p t e r**, born 11th day of May 1955, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
- Dr. Christian **H a u k e**, born 31st day of August 1947, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,

personally known,

were duly given in my presence.

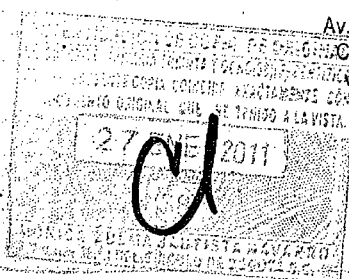
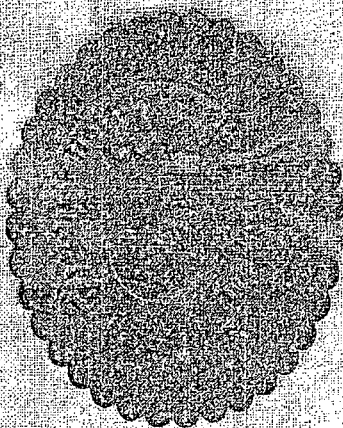
It is herewith certified that **Boehringer Ingelheim International GmbH** is a corporation duly organized and existing under the laws of the Federal Republic of Germany having its principal place of business at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

It had been entered into the Commercial Register of the District Court of Bingen under HR B 1063 as of 14th day of May 1968. This registration was transferred by law to the Commercial Register of the District Court of Mainz, where it has been registered under HR B 21063 since 28th day of December 2005.

Furthermore, I certify that Dr. Michael Kompter and Dr. Christian Hauke were authorized to sign the foregoing document and still are duly authorized to sign on behalf as procurists of **Boehringer Ingelheim International GmbH**.

Ingelheim am Rhein, the 15th day of July 2010/Ge

Notary public



Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Mario Carlo Benvenuto Marín
ABOGADO NOTARIO EN LIMA

TESTIMONIO

AL DORSO: =====

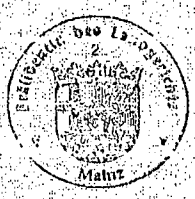
910 E 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Horst Heintzkill in Ingelheim am Rhein
und die Echtheit des beigedruckten Dienstsiegels
werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, dass der
Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.



Kostenrechnung:
Gebühr für die Erteilung
der Legalisation
Wert: 50.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 33,00 €
Mainz, 16.07.10
Matthias Schwarz
Amtsinspektorin

Mainz, den 16. Juli 2010
Die Präsidentin des Landgerichts
in Vertretung
Dr. Matthias Friedrich
Vorsitzender Richter am Landgericht



CONSULADO GENERAL DEL PERU
FRANCFORT DEL MENO

Se legaliza la firma de:
Dr. KATHIAS ARECO

Quien desempeña el cargo de:
**REPRESENTANTE DEL PRESIDENTE
DEL JUICIO DEL MENDO**

Nº de Orden: 0113
1º de Acuerdo: 1111
Nº de Fianza: 211
Derechos percibidos: S/ 0.00
Firma del Notario: *Alfredo Arecco Sablich*



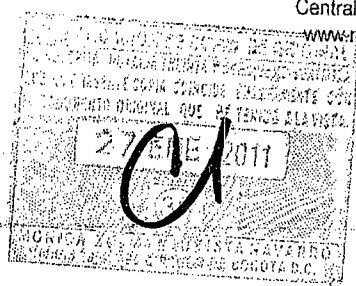
Alfredo Arecco Sablich
ALFREDO ARECCO-SABLICH
Cónsul General del Perú



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCION GENERAL DE POLITICA CONSULAR
Legalización Nº: 0113
Se legaliza la firma que aparece del Sr.(a)
Alfredo Arecco Sablich
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

Mario Carlo Benvenuto Marín
Mario C. Benvenuto Marín
Director de Asesoría Jurídica
LIMA 23 JUL 2010

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa – San Isidro
Central: 719 – 1667 / 719 – 1668 / 719 – 1669 / Telefax.: 717 – 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com



MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA
ABOGADO NOTARIO DE LIMA

TESTIMONIO

INSERTO. =====

DE CONFORMIDAD CON LA LEY DEL NOTARIADO, ARTICULO 59, INCISO D), TRANSCRIBO: =====

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 74º.- FACULTADES GENERALES.- LA REPRESENTACIÓN JUDICIAL CONFIERE AL REPRESENTANTE LAS ATRIBUCIONES Y POTESTADES GENERALES QUE CORRESPONDEN AL REPRESENTADO, SALVO AQUELLAS PARA LAS QUE LA LEY EXIGE FACULTADES EXPRESAS. LA REPRESENTACIÓN SE ENTIENDE OTORGADA PARA TODO EL PROCESO, INCLUSO PARA LA EJECUCIÓN DE LA SENTENCIA Y EL COBRO DE COSTAS Y COSTOS, LEGITIMANDO AL REPRESENTANTE PARA SU INTERVENCIÓN EN EL PROCESO Y REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS DEL MISMO, SALVO AQUELLOS QUE REQUIERAN LA INTERVENCIÓN PERSONAL Y DIRECTA DEL REPRESENTADO." =====

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 75º.- FACULTADES ESPECIALES.- SE REQUIERE EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES PARA REALIZAR TODOS LOS ACTOS DE DISPOSICIÓN DE DERECHOS SUSTANTIVOS Y PARA DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENCIONES, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSIÓN, ALLANARSE A LA PRETENSIÓN, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN PROCESAL Y PARA LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES SE RIGE POR EL PRINCIPIO DE LITERALIDAD. NO SE PRESUME LA EXISTENCIA DE FACULTADES ESPECIALES NO CONFERIDAS EXPLÍCITAMENTE." =====

CONCLUSION: =====

FORMALIZADO EL INSTRUMENTO LA COMPARECIENTE LE DIO LECTURA, DESPUES DE LO CUAL SE AFIRMA Y RATIFICA EN SU CONTENIDO, DECLARANDO QUE SE TRATA DE UN ACTO VALIDO Y NO SIMULADO, MANIFESTANDO IGUALMENTE CONOCER LOS ANTECEDENTES Y/O TITULOS QUE SE ORIGINAN POR EL PRESENTE INSTRUMENTO Y DECLARANDO RECONOCER COMO SUYA LA FIRMA DE LA MINUTA QUE LA ORIGINA. =====

DEJO CONSTANCIA DE HABER ADVERTIDO A LA INTERESADA DE LOS EFECTOS LEGALES DEL PRESENTE INSTRUMENTO NOTARIAL. =====

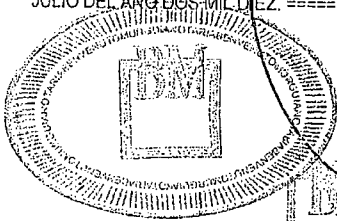
LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA SE INICIA EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B N°0706090 Y CONCLUYE EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B N°0706093(VUELTA), DE LO QUE DOY FE. =====

FIRMADO: JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS.- UNA HUELLA DIGITAL.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- FIRMÓ EL VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ.- =====

EL PROCESO DE FIRMAS CONCLUYO EL: VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ.- =====

FIRMADO: DR. MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA. ABOGADO - NOTARIO DE LIMA. =====

ES TRANSCRIPCIÓN DE LA ESCRITURA PUBLICA QUE CORRE EN EL REGISTRO CON FECHA VEINTISEIS DIAS DEL MES DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ DE FOJAS 004590 A FOJAS 004593(VUELTA), Y A SOLICITUD DE PARTE INTERESADA EXPIDO EL PRESENTE, DE ACUERDO A LEY EL QUE RUBRICO EN CADA UNA DE SUS HOJAS, SELLO, SIGNO Y FIRMO EN LIMA, VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ. =====



MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA
ABOGADO
NOTARIO DE LIMA



COLEGIO DE NOTARIOS DE LIMA CERTIFICA:

la y sellos que anteceden en esta foja
en el (la) Notario(a) de Lima,

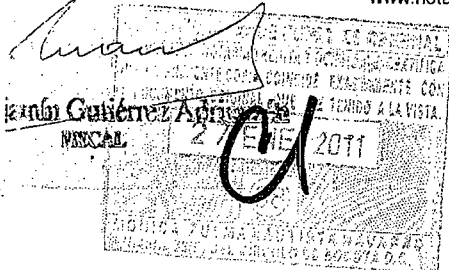
Benvenuto Murguía

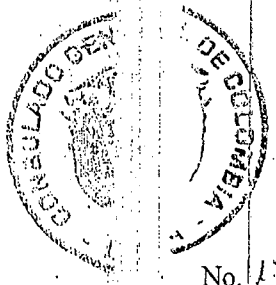
N° 116766 Fecha: 26 JUL 2011

Firmado del Notario(a) más no el contenido



Av. Juan de Arona N° 546 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1668 E 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Lima - Perú

No. 1793

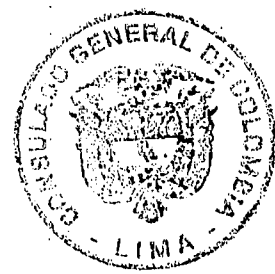
Lima, 02 Agosto 2010

El suscrito Cónsul General Consularer hace constar que el(a) señor (a) JULIA ADELA MOREANO DE DUEÑAS - DIRECION DE TRAMITES CONSULARES. Cuya firma aparece al pie del presente documento desempeñaba las funciones allí indicadas.

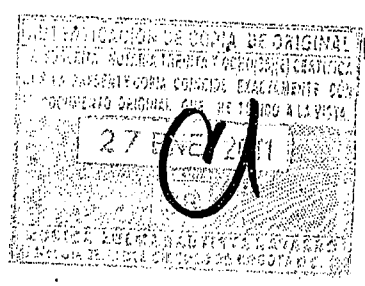
El suscrito Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido de este documento.

Pago Impuesto de Timbre US\$10.00
Y derechos consulares US\$15.00

Jaime Montes Moreno
JAIRÓ MONTES MORENO
Cónsul General



Dirección: Jorge Basadre 1530 TEL. (511) 4410530- 4410954 Fax: 2213661-4416922-4218029
Sitio Web: <http://www.embajadacolombia.org.pe/html/> - consuladogeneral@embajadacolombia.org.pe
Perú no es miembro del convenio de Apostilla.



NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
2010 AUG 02 A 11:51
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES
264875
JAIRÓ MONTES
Cuya firma aparece en el
documento desamplia
las funciones indicadas

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (iv) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51 bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

In relation to international application no. PCT/EP2009062551,

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

- (i) Steffen STEURER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Peter ETTMAYER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Austria
Andreas MANTOULIDIS, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
are the inventors for the subject matter for which protection is sought by way of this application.
- (ii) BOEHRINGER INGELHEIM RCV GMBH & CO KG is entitled as employer of the inventors Steffen STEURER, Peter ETTMAYER and Andreas MANTOULIDIS
- (iii) An agreement between BOEHRINGER INGELHEIM RCV GMBH & CO KG and BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH having an effective date of January 01, 2006.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 April 2010 (01.04.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/034838 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 401/14 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/062551

(22) International Filing Date:

28 September 2009 (28.09.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08165427.8 29 September 2008 (29.09.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only):

STEURER, Steffen [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **ETTMAYER, Peter** [AT/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **MANTOULIDIS, Andreas** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(74) Agents:

HAMMANN, Heinz, et al.; **BOEHRINGER INGELHEIM GMBH**, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(51) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available):

AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HU, HE, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, LA, LG, LI, LP, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MI, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, PR, PS, PU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(54) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available):

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TP), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

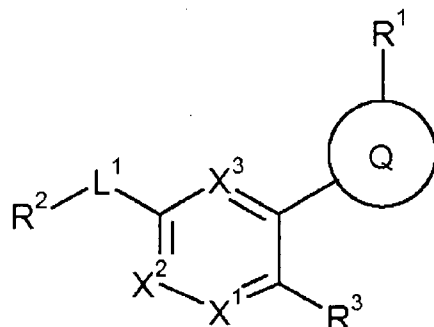
Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: NEW CHEMICAL COMPOUNDS

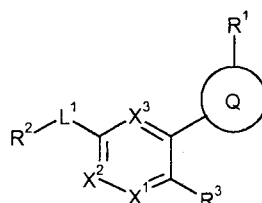


(1)

(57) Abstract: The present invention relates to new compounds of general formula (I), wherein the groups R¹ to R³, X¹, X², X³ and L¹ are defined as in claim 1, which are suitable for the treatment of diseases characterized by excessive or abnormal cell proliferation, and the use thereof in such a treatment.

NEW CHEMICAL COMPOUNDS

The present invention relates to new compounds of general formula (1)



wherein the groups **R¹** to **R³**, **X¹**, **X²**, **X³**, **Q** and **L¹** have the meanings given in the claims
5 and specification and the tautomers, racemates, enantiomers, diastereomers and mixtures thereof and the salts of all these forms and their use as medicaments.

Background to the invention

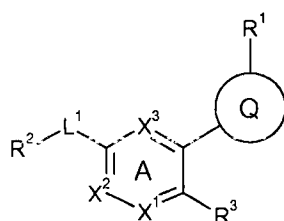
Phenylsubstituted, nitrogen-containing five-membered ring heteroaryls are described in
WO 2005/090333 and US 2006/0100204 for the inhibition of cytokine production and
10 hence for the treatment of inflammatory diseases and in WO 2008/003770 for the
inhibition of signal enzymes and hence for the treatment of diseases characterised by
excessive or abnormal cell proliferation. Other phenyl- and pyridyl-substituted five-
membered ring heteroaryls for inhibiting cytokines are described in WO 2007/075896,
while pyridyl-substituted triazoles with the same activity are described in
15 WO 2008/021388.

The aim of the present invention is to discover new active substances which can be used
for the prevention and/or treatment of diseases characterised by excessive or abnormal cell
proliferation.

Detailed description of the invention

It has now been found that, surprisingly, compounds of general formula (1), wherein the groups R^1 to R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , Q and L^1 have the meanings given hereinafter act as inhibitors of specific signal enzymes which are involved in controlling cell proliferation. Thus, the compounds according to the invention may be used for example for the treatment of diseases connected with the activity of these signal enzymes and characterised by excessive or abnormal cell proliferation.

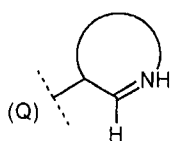
The present invention therefore relates to compounds of general formula (1)



(1)

, wherein

- R^1 denotes a 5- or 6-membered monocyclic or 9 or 10-membered bicyclic heteroaryl optionally substituted by one or more identical or different R^b and/or R^c , with the partial structure (i)



(i)

wherein the ring that binds directly to Q is heteroaromatic;

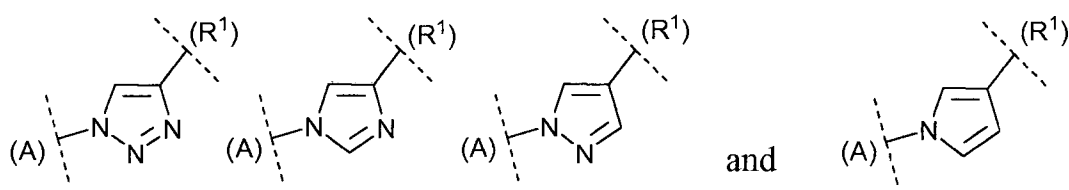
- R^2 is a group optionally substituted by one or more identical or different R^b and/or R^c , selected from among C_{6-10} aryl and 5-12 membered heteroaryl;

R^3 is selected from among hydrogen, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}alkyl)$, $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, $C_{1-4}alkoxy$, $C_{1-4}haloalkoxy$, $C_{3-5}cycloalkyl$ and halogen;

X^1 , X^2 and X^3 are each selected independently of one another from among nitrogen and CR^4 ,

while at least one and not more than two of the atoms X^1 , X^2 and X^3 in ring A are nitrogen atoms and each R^4 is selected independently of one another from among
 5 hydrogen, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄alkyl), -N(C₁₋₄alkyl)₂, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄haloalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄haloalkoxy, C₃₋₅cycloalkyl and halogen;

Q is selected from among



while in the five-membered ring heteroaryls described above one to three cyclic
 10 hydrogen atoms may each be substituted independently of one another by C₁₋₆alkyl;

L^1 is selected from among $(R^2)-C(O)NH-$ and $(R^2)-NHC(O)-$;

each R^b is a suitable substituent and is selected independently of one another from among
 -OR^c, -SR^c, -NR^cR^c, -ONR^cR^c, -N(OR^c)R^c, -NR^bNR^cR^c, halogen, -CN, -NO₂, -N₃, -C(O)R^c,
 -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^c, -C(O)NR^bNR^cR^c, -C(O)NR^bOR^c, -C(NR^b)R^c, -N=CR^cR^c,
 15 -C(NR^b)OR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -C(NR^b)NR^bNR^cR^c, -C(NOR^b)R^c, -C(NOR^b)NR^cR^c,
 -C(NNR^bR^b)R^c, -OS(O)R^c, -OS(O)OR^c, -OS(O)NR^cR^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)₂OR^c,
 -OS(O)₂NR^cR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)OR^c, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NR^b)R^c, -OC(NR^b)NR^cR^c,
 -ONR^bC(O)R^c, -S(O)R^c, -S(O)OR^c, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂R^c, -S(O)₂OR^c, -S(O)₂NR^cR^c,
 -NR^bC(O)R^c, -NR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bC(O)NR^bNR^cR^c, -NR^bC(NR^b)R^c,
 20 -N=CR^cNR^cR^c, -NR^bC(NR^b)OR^c, -NR^bC(NR^b)NR^cR^c, -NR^bC(NOR^b)R^c, -NR^bS(O)R^c,
 -NR^bS(O)OR^c, -NR^bS(O)₂R^c, -NR^bS(O)₂OR^c, -NR^bS(O)₂NR^cR^c, -NR^bNR^bC(O)R^c,
 -NR^bNR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bNR^bC(NR^b)R^c and -N(OR^b)C(O)R^c and the bivalent
 substituents =O, =S, =NR^b, =NOR^b, =NNR^bR^b and =NNR^bC(O)NR^bR^b, while these
 bivalent substituents may only be substituents in non-aromatic ring systems;

-NR^hC(NR^h)R^g, -N=CR^gNR^gR^g, -NR^hC(NR^h)OR^g, -NR^hC(NR^h)NR^gR^g, -NR^hC(NOR^h)R^g,
 -NR^hS(O)R^g, -NR^hS(O)OR^g, -NR^hS(O)₂R^g, -NR^hS(O)₂OR^g, -NR^hS(O)₂NR^gR^g,
 -NR^hNR^hC(O)R^g, -NR^hNR^hC(O)NR^gR^g, -NR^hNR^hC(NR^h)R^g and -N(OR^h)C(O)R^g and the
 bivalent substituents =O, =S, =NR^h, =NOR^h, =NNR^hR^h and =NNR^hC(O)NR^hR^h, while

5 these bivalent substituents may only be substituents in non-aromatic ring systems;

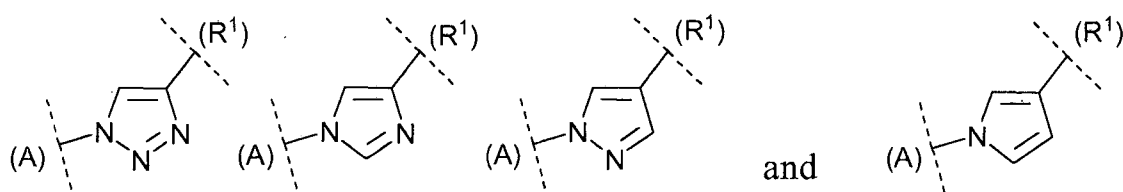
each R^g independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted
 by one or more identical or different R^h, selected from among C₁₋₆alkyl, 2-6 membered
 heteroalkyl, C₁₋₆haloalkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₆₋₁₀aryl, 5-12 membered heteroaryl and 3-14
 membered heterocycloalkyl;

10 each R^h is selected independently of one another from among hydrogen, C₁₋₆alkyl, 2-6
 membered heteroalkyl, C₁₋₆haloalkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₆₋₁₀aryl, 5-12 membered heteroaryl
 and 3-14 membered heterocycloalkyl;

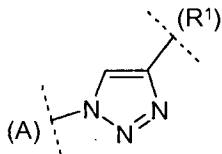
while the compounds (1) may optionally also be present in the form of their tautomers,
 racemates, enantiomers, diastereomers and mixtures thereof, or also as pharmacologically
 15 acceptable salts of all the above-mentioned forms.

In one aspect (A1) the invention relates to compounds (1), wherein

Q is selected from among

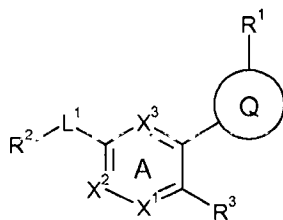


In another aspect (A2) the invention relates to compounds (1), wherein



20 Q denotes

The present invention further relates to compounds of general formula (1)



(1)

, wherein

R¹ is a 5-10 membered heteroaryl optionally substituted by one or more identical or different **R^b** and/or **R^c**;

- 5 **R²** is a group optionally substituted by one or more identical or different **R^b** and/or **R^c**, selected from among C₆₋₁₀aryl and 5-12 membered heteroaryl;

R³ is selected from among hydrogen, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄alkyl), -N(C₁₋₄alkyl)₂, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄haloalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄haloalkoxy, C₂₋₅cycloalkyl and halogen;

- 10 **X¹**, **X²** and **X³** are each selected independently of one another from among nitrogen and **CR⁴**,

while at least one and not more than two of the atoms **X¹**, **X²** and **X³** are nitrogen atoms and each **R⁴** is selected independently of one another from among hydrogen, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄alkyl), -N(C₁₋₄alkyl)₂, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄haloalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄haloalkoxy, C₂₋₅cycloalkyl and halogen;

- 15 **Q** is a five-membered heteroaromatic group with one to three heteroatoms selected independently of one another from among nitrogen, oxygen and sulphur, optionally substituted by a C₁₋₆alkyl,

while the ring **A** and **R¹** are arranged in a 1,3 position with one another in terms of their link to **Q** and the rings **A** and **Q** are linked by a carbon-carbon bond;

- 20 **L¹** is selected from among (R²)-C(O)NH- and (R²)-NHC(O)-;

each R^b is a suitable substituent and is selected independently of one another from among
 $-OR^c$, $-SR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-NR^bNR^cR^c$, halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-C(O)R^c$,
 $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)NR^bNR^cR^c$, $-C(O)NR^bOR^c$, $-C(NR^b)R^c$, $-N=CR^cR^c$,
 $-C(NR^b)OR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^bNR^cR^c$, $-C(NOR^b)R^c$, $-C(NOR^b)NR^cR^c$,
5 $-C(NNR^bR^b)R^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$,
 $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^b)R^c$, $-OC(NR^b)NR^cR^c$,
 $-ONR^bC(O)R^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$,
 $-NR^bC(O)R^c$, $-NR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(O)NR^bNR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^c$,
 $-N=CR^cNR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)OR^c$, $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, $-NR^bC(NOR^b)R^c$, $-NR^bS(O)R^c$,
10 $-NR^bS(O)OR^c$, $-NR^bS(O)_2R^c$, $-NR^bS(O)_2OR^c$, $-NR^bS(O)_2NR^cR^c$, $-NR^bNR^bC(O)R^c$,
 $-NR^bNR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bNR^bC(NR^b)R^c$ and $-N(OR^b)C(O)R^c$ and the bivalent
substituents $=O$, $=S$, $=NR^b$, $=NOR^b$, $=NNR^bR^b$ and $=NNR^bC(O)NR^bR^b$, while these
bivalent substituents may only be substituents in non-aromatic ring systems;

each R^c independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted
15 by one or more identical or different R^d and/or R^e , selected from among C_{1-6} alkyl,
2-6 membered heteroalkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{6-10} aryl, 5-12 membered
heteroaryl and 3-14 membered heterocycloalkyl;

each R^d is a suitable substituent and is selected independently of one another from among
 $-OR^e$, $-SR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(OR^e)R^e$, $-N(R^b)NR^eR^e$, halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$,
20 $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)NR^bNR^eR^e$, $-C(O)NR^bOR^e$, $-C(NR^b)R^e$,
 $-N=CR^eR^e$, $-C(NR^b)OR^e$, $-C(NR^b)NR^eR^e$, $-C(NR^b)NR^bNR^eR^e$, $-C(NOR^b)R^e$,
 $-C(NOR^b)NR^eR^e$, $-C(NNR^bR^b)R^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2R^e$,
 $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^b)R^e$,
 $-OC(NR^b)NR^eR^e$, $-ONR^bC(O)R^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$,
25 $-S(O)_2NR^eR^e$, $-NR^bC(O)R^e$, $-NR^bC(O)OR^e$, $-NR^bC(O)NR^eR^e$, $-NR^bC(O)NR^bNR^eR^e$,
 $-NR^bC(NR^b)R^e$, $-N=CR^eNR^eR^e$, $-NR^bC(NR^b)OR^e$, $-NR^bC(NR^b)NR^eR^e$, $-NR^bC(NR^b)SR^e$,
 $-NR^bC(NOR^b)R^e$, $-NR^bS(O)R^e$, $-NR^bS(O)OR^e$, $-NR^bS(O)_2R^e$, $-NR^bS(O)_2OR^e$,
 $-NR^bS(O)_2NR^eR^e$, $-NR^bNR^bC(O)R^e$, $-NR^bNR^bC(O)NR^eR^e$, $-NR^bNR^bC(NR^b)R^e$ and
 $-N(OR^b)C(O)R^e$ and the bivalent substituents $=O$, $=S$, $=NR^b$, $=NOR^b$, $=NNR^bR^b$ and
30 $=NNR^bC(O)NR^bR^b$, while these bivalent substituents may only be substituents in non-

aromatic ring systems;

each R^e independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^f and/or R^g , selected from among C_{1-6} alkyl, 2-6 membered heteroalkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{6-10} aryl, 5-12 membered heteroaryl and 3-14 membered heterocycloalkyl;

each R^f is a suitable substituent and is selected independently of one another from among $-OR^g$, $-SR^g$, $-NR^gR^g$, $-ONR^gR^g$, $-N(OR^g)R^g$, $-N(R^h)NR^gR^g$, halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-C(O)NR^hNR^gR^g$, $-C(O)NR^hOR^g$, $-C(NR^h)R^g$, $-N=CR^gR^g$, $-C(NR^h)OR^g$, $-C(NR^h)NR^gR^g$, $-C(NR^h)NR^hNR^gR^g$, $-C(NOR^h)R^g$, $-C(NOR^h)NR^gR^g$, $-C(NNR^hR^h)R^g$, $-OS(O)R^g$, $-OS(O)OR^g$, $-OS(O)NR^gR^g$, $-OS(O)_2R^g$, $-OS(O)_2OR^g$, $-OS(O)_2NR^gR^g$, $-OC(O)R^g$, $-OC(O)OR^g$, $-OC(O)NR^gR^g$, $-OC(NR^h)R^g$, $-OC(NR^h)NR^gR^g$, $-ONR^hC(O)R^g$, $-S(O)R^g$, $-S(O)OR^g$, $-S(O)NR^gR^g$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)_2OR^g$, $-S(O)_2NR^gR^g$, $-NR^hC(O)R^g$, $-NR^hC(O)OR^g$, $-NR^hC(O)NR^gR^g$, $-NR^hC(O)NR^hNR^gR^g$, $-NR^hC(NR^h)R^g$, $-N=CR^gNR^gR^g$, $-NR^hC(NR^h)OR^g$, $-NR^hC(NR^h)NR^gR^g$, $-NR^hC(NOR^h)R^g$, $-NR^hS(O)R^g$, $-NR^hS(O)OR^g$, $-NR^hS(O)_2R^g$, $-NR^hS(O)_2OR^g$, $-NR^hS(O)_2NR^gR^g$, $-NR^hNR^hC(O)R^g$, $-NR^hNR^hC(O)NR^gR^g$, $-NR^hNR^hC(NR^h)R^g$ and $-N(OR^h)C(O)R^g$ and the bivalent substituents $=O$, $=S$, $=NR^h$, $=NOR^h$, $=NNR^hR^h$ and $=NNR^hC(O)NR^hR^h$, while these bivalent substituents may only be substituents in non-aromatic ring systems;

each R^g independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^h , selected from among C_{1-6} alkyl, 2-6 membered heteroalkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{6-10} aryl, 5-12 membered heteroaryl and 3-14 membered heterocycloalkyl;

each R^h is selected independently of one another from among hydrogen, C_{1-6} alkyl, 2-6 membered heteroalkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{6-10} aryl, 5-12 membered heteroaryl and 3-14 membered heterocycloalkyl;

while the compounds (1) may optionally also be present in the form of their tautomers, racemates, enantiomers, diastereomers and mixtures thereof, or also as pharmacologically acceptable salts of all the above-mentioned forms.

In another aspect (A3) the invention relates to compounds (1), wherein

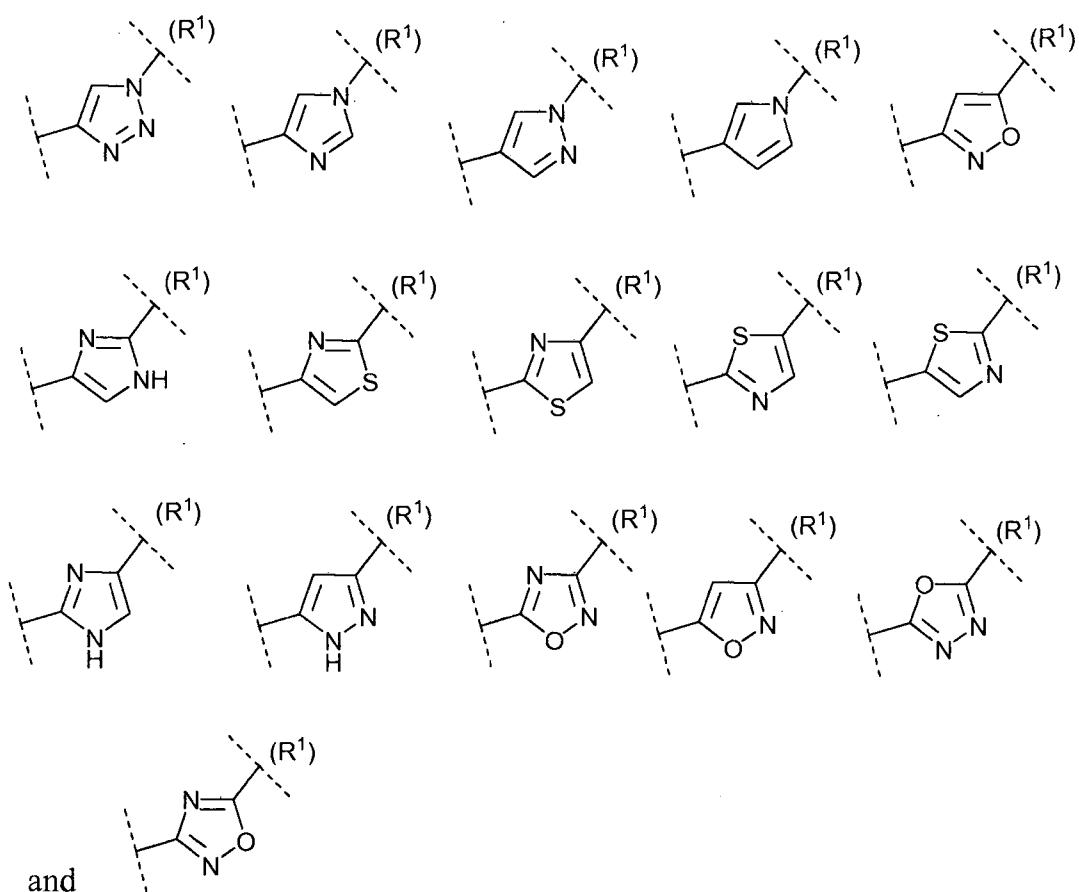
Q is a nitrogen-containing heteroaromatic group optionally substituted by a C₁₋₆alkyl.

In another aspect (A4) the invention relates to compounds (1), wherein

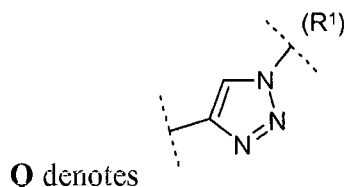
Q is a triazole, pyrrole, pyrazole, imidazole, thiazole, oxazole, isoxazole or oxadiazole
5 optionally substituted by a C₁₋₆alkyl.

In another aspect (A5) the invention relates to compounds (1), wherein

Q is selected from among



In another aspect (A6) the invention relates to compounds (1), wherein



In another aspect **(B1)** the invention relates to compounds **(1)**, wherein

R¹ is a 5- or 6-membered monocyclic or 9 or 10-membered bicyclic heteroaryl optionally substituted by one or more identical or different **R^b** and/or **R^c** and

5 **R^b** and **R^c** are as hereinbefore defined.

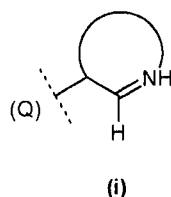
In another aspect **(B2)** the invention relates to compounds **(1)**, wherein

R¹ is a heteroaryl, selected from among pyridyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyrimidyl and imidazolyl, optionally substituted by one or more identical or different **R^b** and/or **R^c** and

R^b and **R^c** are as hereinbefore defined.

10 In another aspect **(B3)** the invention relates to compounds **(1)**, wherein

R¹ is a heteroaryl, optionally substituted by one or more identical or different **R^b** and/or **R^c**, with the partial structure **(i)**



wherein the ring that binds directly to **Q** is heteroaromatic, and

15 **R^b** and **R^c** are as hereinbefore defined.

In another aspect **(B4)** the invention relates to compounds **(1)**, wherein

R¹ is a heteroaryl which is substituted by by one or more identical or different **R^{b2}** and/or **R^{c2}**,

each **R^{b2}** is a suitable substituent and is selected independently of one another from among
 20 halogen, -OR^{c2}, -NR^{c2}R^{c2}, -SR^{c2}, -C(O)R^{c2}, -S(O)₂R^{c2}, -S(O)R^{c2}, -C(O)OR^{c2}, -NHC(O)R^{c2},
 -C(O)NR^{c2}R^{c2}, -NHC(O)OR^{c2}, -CN, -NO₂ and halogen and the bivalent substituent =O,

while this bivalent substituent may only be a substituent in non-aromatic ring systems;

each R^{e2} independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^{d2} and/or R^{e2} , selected from among C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{6-10} aryl, 5-12 membered heteroaryl and 3-14 membered heterocycloalkyl;

each R^{d2} is a suitable substituent and is selected independently of one another from among $-OR^{e2}$, $-NR^{e2}R^{e2}$, halogen and $-C(O)OR^{e2}$;

each R^{e2} independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^{f2} and/or R^{g2} , selected from among C_{1-6} alkyl,

C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{6-10} aryl and 3-14 membered heterocycloalkyl;

each R^{f2} is a suitable substituent and is selected independently of one another from among $-OR^{g2}$, $-CN$, $-C(O)NR^{g2}R^{g2}$ and halogen;

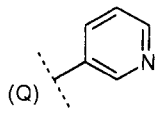
each R^{g2} is selected independently of one another from among hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl and C_{6-10} aryl.

In another aspect (B5) the invention relates to compounds (1), wherein R^1 is a heteroaryl which carries at least one substituent different from hydrogen.

In another aspect (B6) the invention relates to compounds (1), wherein R^1 is a heteroaryl which carries at least one nitrogen-containing substituent.

In another aspect (B7) the invention relates to compounds (1), wherein

R^1 is



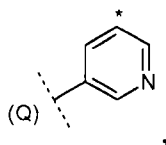
optionally substituted by one or more identical or different R^b and/or R^c , wherein R^b and R^c are as hereinbefore defined.

In another aspect (B8) the invention relates to compounds (1), wherein

R^1 is

WO 2010/034838

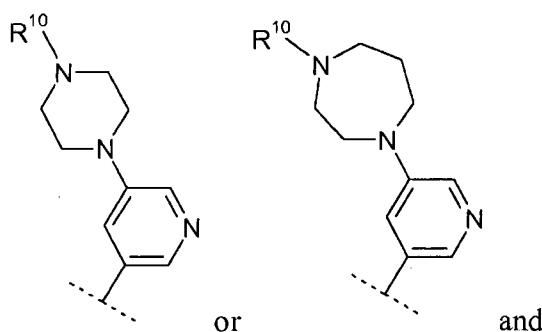
PCT/EP2009/062551



substituted by one R^b or R^c in position 5 (*), wherein R^b and R^c are as hereinbefore defined.

In another aspect (B9) the invention relates to compounds (1), wherein

5 R^1 denotes



R^{10} is selected from among hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl and C_{3-6} cycloalkyl,

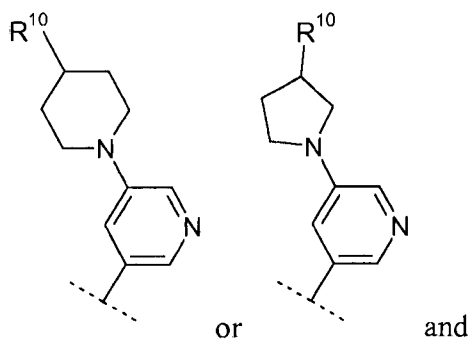
while the above-mentioned groups, wherever possible, may optionally be substituted

by one or more identical or different substituents, selected from among -OH,

10 - OC_{1-6} alkyl, - C_{1-6} haloalkyl, - OC_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl, -CN, -C(O)NH₂,
-C(O)NH(C_{1-6} alkyl) and -C(O)N(C_{1-6} alkyl)₂.

In another aspect (B10) the invention relates to compounds (1), wherein

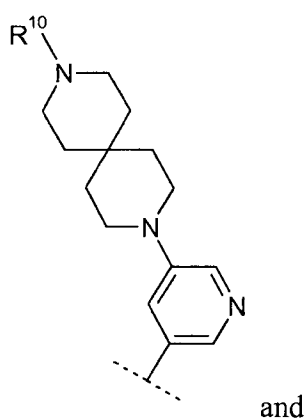
R^1 denotes



15 R^{10} is selected from among hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, 3-6 membered heterocycloalkyl, -NH₂, -NH(C_{1-6} Alkyl), -N(C_{1-6} Alkyl)₂ and C_{3-6} cycloalkyl,

while the above-mentioned groups, wherever possible, may optionally be substituted by one or more identical or different substituents, selected from among -OH, -OC₁₋₆alkyl, -C₁₋₆haloalkyl, -OC₃₋₆cyloalkyl, C₃₋₆cyloalkyl, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₆alkyl) and -C(O)N(C₁₋₆alkyl)₂.

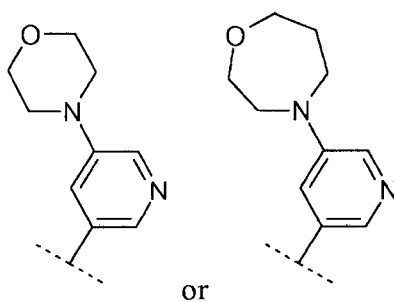
- 5 In another aspect (B11) the invention relates to compounds (1), wherein **R**¹ denotes



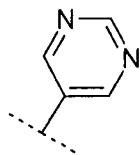
R¹⁰ is selected from among hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl and C₃₋₆cycloalkyl,

10 while the above-mentioned groups, wherever possible, may optionally be substituted by one or more identical or different substituents, selected from among -OH, -OC₁₋₆alkyl, -C₁₋₆haloalkyl, -OC₃₋₆cyloalkyl, C₃₋₆cyloalkyl, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₆alkyl) and -C(O)N(C₁₋₆alkyl)₂.

- In another aspect (B12) the invention relates to compounds (1), wherein **R**¹ denotes

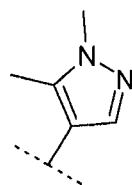


15 In another aspect (B13) the invention relates to compounds (1), wherein **R**¹ denotes



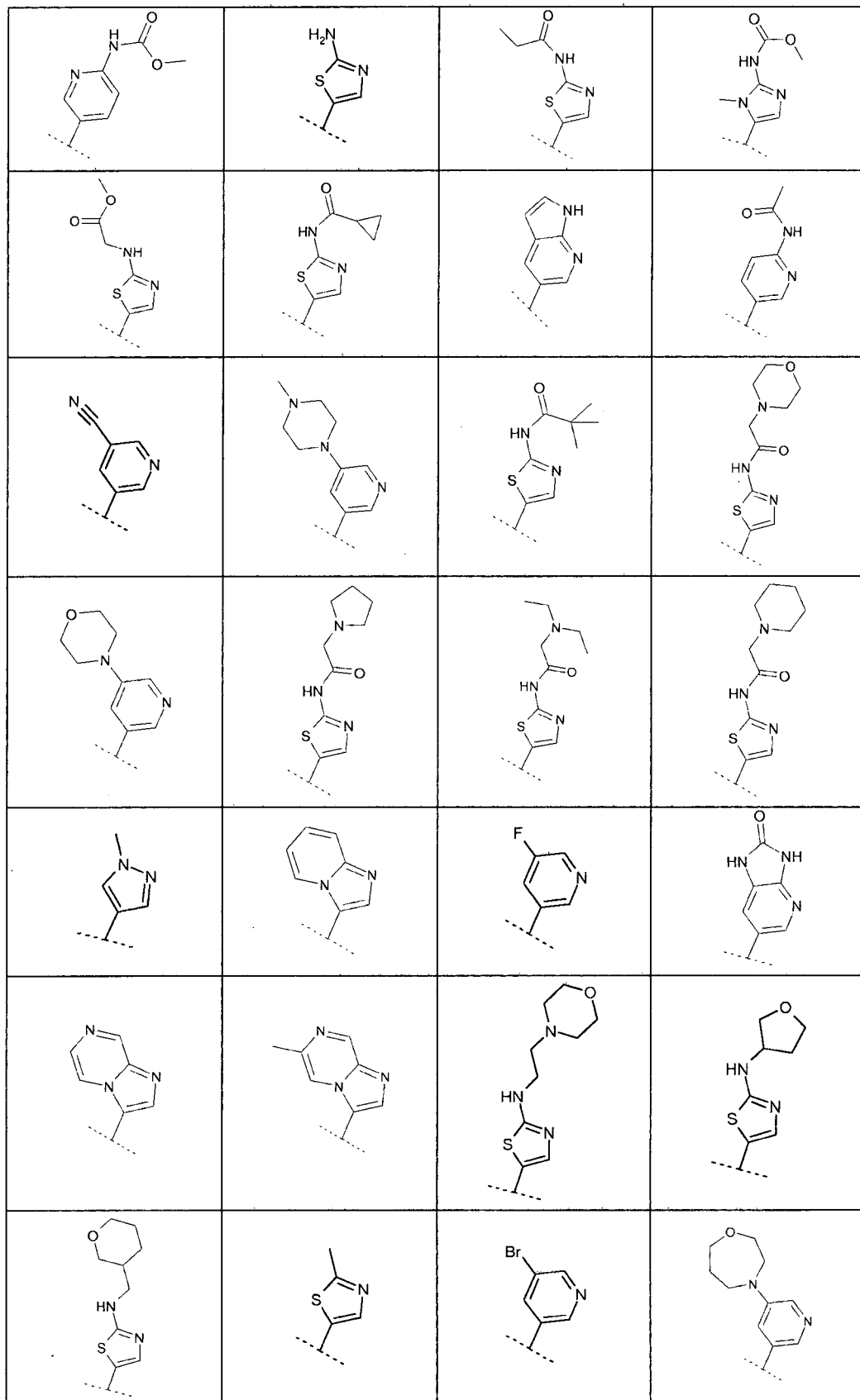
In another aspect **(B14)** the invention relates to compounds **(1)**, wherein

R¹ denotes



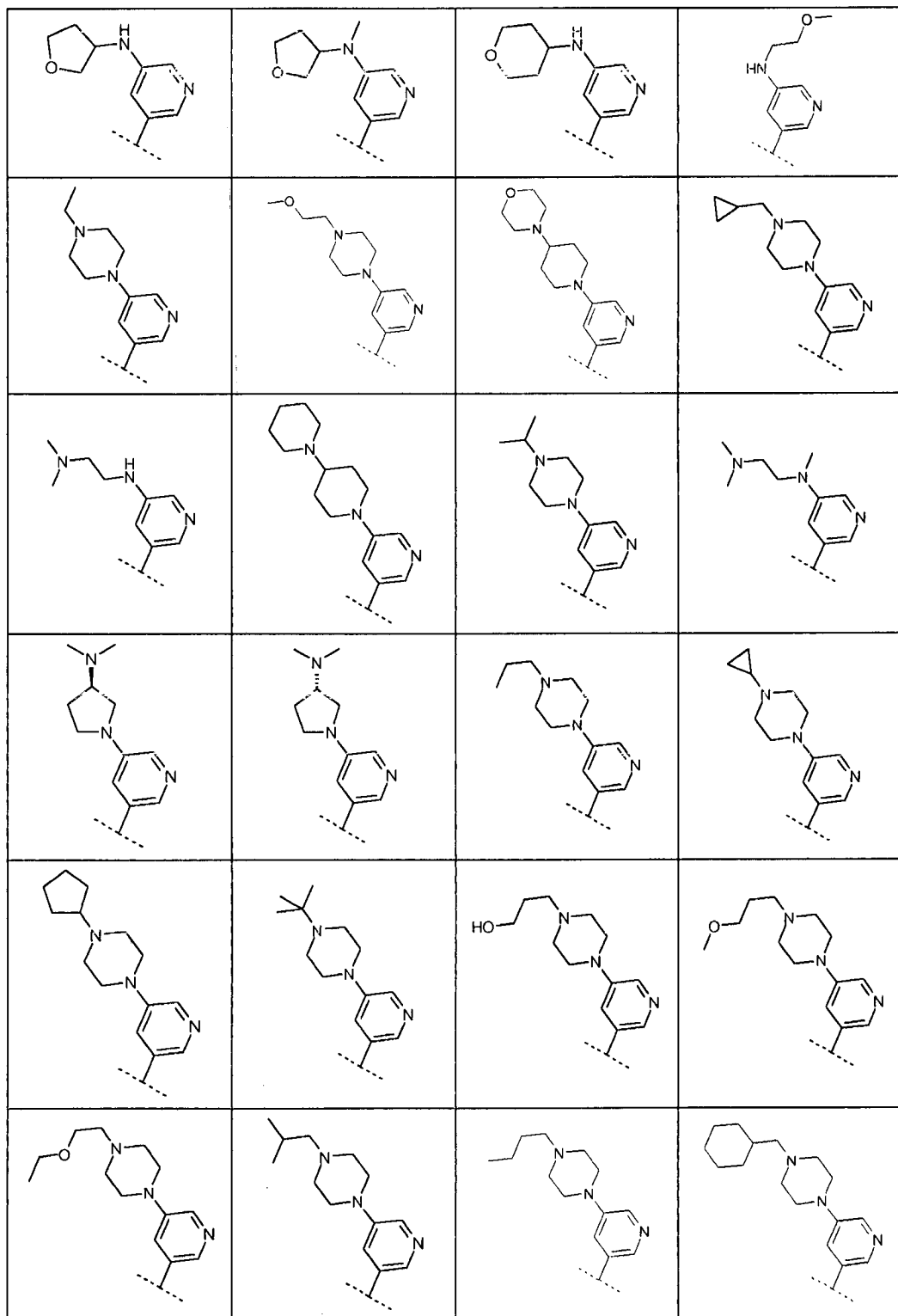
5 In another aspect **(B15)** the invention relates to compounds **(1)**, wherein

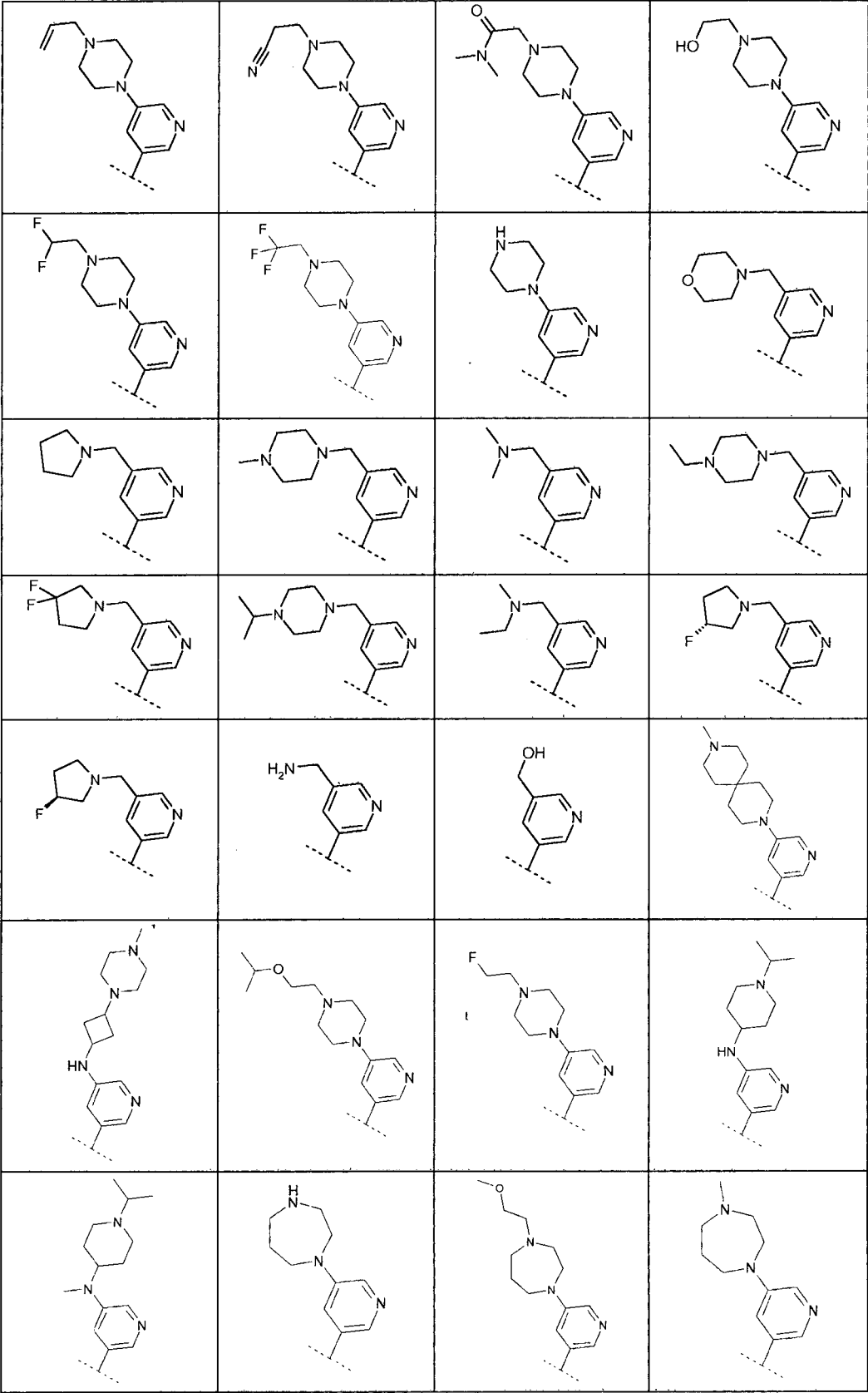
R¹ is selected from among

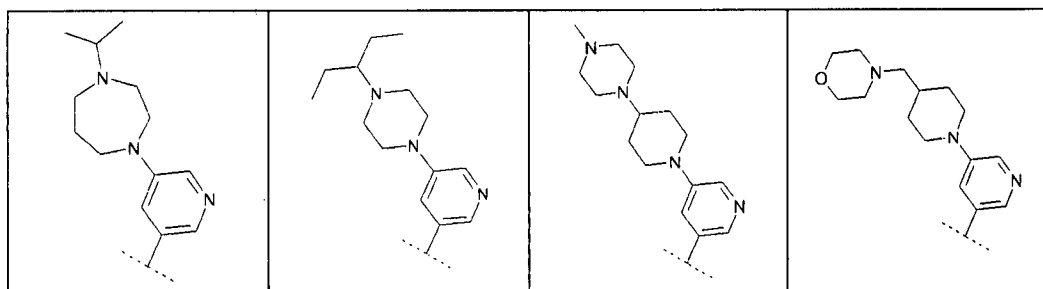


WO 2010/034838

PCT/EP2009/062551







In another aspect (C1) the invention relates to compounds (1), wherein R^3 denotes fluorine, chlorine, bromine or methyl.

In another aspect (D1) the invention relates to compounds (1), wherein

5 X^1 denotes nitrogen, X^2 denotes CR^{4-1} and X^3 denotes CR^{4-2} and

R^{4-1} and R^{4-2} are each independently selected from among hydrogen, fluorine, chlorine and methyl and at least one of the groups R^{4-1} and R^{4-2} denotes hydrogen.

In another aspect (D2) the invention relates to compounds (1), wherein X^1 denotes nitrogen, X^2 denotes CH and X^3 denotes CH.

10 In another aspect (E1) the invention relates to compounds (1), wherein R^2 is a group optionally substituted by one or more identical or different R^b and/or R^c , selected from among phenyl and 5-6 membered heteroaryl, and R^b and R^c are as hereinbefore defined.

In another aspect (E2) the invention relates to compounds (1), wherein

15 R^2 is a 5-6 membered heteroaryl optionally substituted by one or more identical or different R^b and/or R^c

and R^b and R^c are as hereinbefore defined.

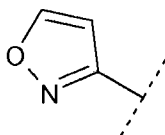
In another aspect (E3) the invention relates to compounds (1), wherein

R^2 is isoxazolyl optionally substituted by one or more identical or different R^b and/or R^c

20 and R^b and R^c are as hereinbefore defined.

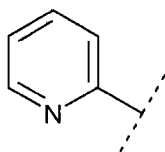
In another aspect (E4) the invention relates to compounds (1), wherein R^2 is pyridyl optionally substituted by one or more identical or different R^b and/or R^c and R^b and R^c are as hereinbefore defined.

In another aspect (E5) the invention relates to compounds (1), wherein
5 R^2 is



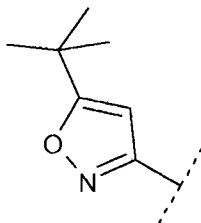
optionally substituted by one or more identical or different R^b and/or R^c and R^b and R^c are as hereinbefore defined.

In another aspect (E6) the invention relates to compounds (1), wherein
10 R^2 is

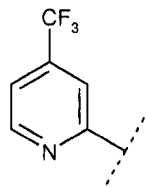


optionally substituted by one or more identical or different R^b and/or R^c and R^b and R^c are as hereinbefore defined.

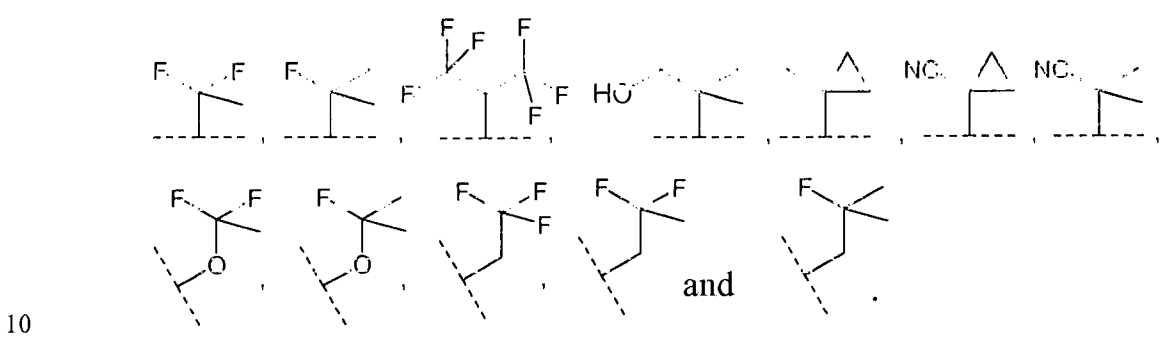
In another aspect (E7) the invention relates to compounds (1), wherein
15 R^2 is



In another aspect (E8) the invention relates to compounds (1), wherein R^2 is

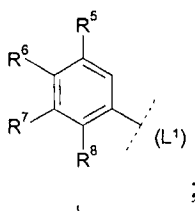


In another aspect (E9) the invention relates to compounds (1), wherein R^2 is a heteroaryl which is selected from among furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, triazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl and pyrimidyl, and is optionally substituted by one or two substituents, each independently selected from among C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, 4-7 membered heterocycloalkyl, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, 1-methylpropyl, isobutyl, *sec*.-butyl, *tert*.-butyl, *n*-pentyl, 1-methylbutyl, 1-ethylpropyl, isopentyl, neopentyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, fluoromethyl, *tert*.-butoxy, trifluoromethoxy,



In another aspect (E10) the invention relates to compounds (1), wherein R^2 is a phenyl optionally substituted by one or more identical or different R^b and/or R^c and R^b and R^c are as hereinbefore defined.

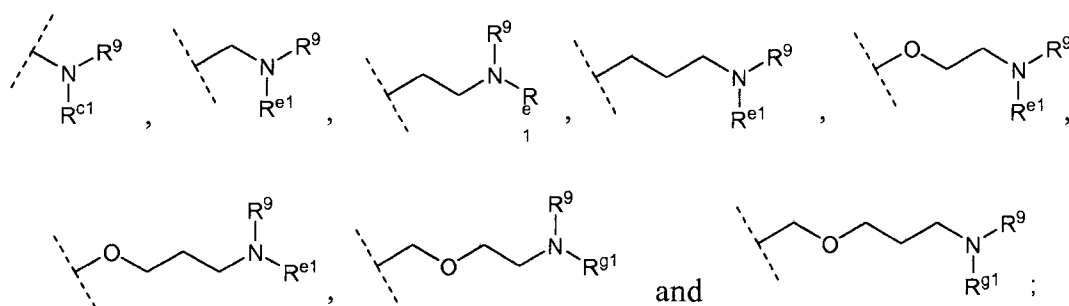
In another aspect (E11) the invention relates to compounds (1), wherein R^2 denotes a phenyl



R^5 is selected from among hydrogen, C_{1-6} alkyl, $-OC_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $-OC_{1-6}$ haloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl and 3-7 membered heterocycloalkyl, all the above-mentioned groups optionally being substituted by C_{1-6} alkyl, $-CN$ or $-OH$;

R^6 is selected from among hydrogen, C_{1-6} alkyl, $-OC_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $-OC_{1-6}$ haloalkyl, $-CN$, $-OH$, halogen, $-NHC_{1-6}$ alkyl and $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, the latter two optionally being substituted in the alkyl part by a substituent $-N(C_{1-6}alkyl)_2$;

R^7 is selected from among hydrogen, $-OC_{1-6}$ alkyl, halogen, $-NHS(O)_2C_{1-6}alkyl$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHC_{1-6}alkyl$, $-S(O)_2N(C_{1-6}alkyl)_2$,



R^9 is selected from among hydrogen and C_{1-6} alkyl;

R^{e1} is hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^{d1} and/or R^{e1} , selected from among C_{1-6} alkyl and 3-14 membered heterocycloalkyl;

each R^{d1} is a suitable substituent and is selected independently of one another from among $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$ and halogen;

each R^{e1} independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^{f1} and/or R^{g1} , selected from among C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{6-10} aryl, 5-12 membered heteroaryl and 3-14 membered heterocycloalkyl;

each R^{f1} is a suitable substituent and is selected independently of one another from among $-OR^{g1}$, $-NR^{g1}R^{g1}$ and halogen and the bivalent substituent $=O$, which may only be a substituent in non-aromatic ring systems;

each R^{g1} independently of one another denotes hydrogen or a group optionally

substituted by one or more identical or different R^{hi} , selected from among C_{1-6} alkyl, C_{2-10} cycloalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 3-14 membered heterocycloalkyl;

5 each R^{hi} is selected independently of one another from among C_{1-3} alkyl and the bivalent substituent =O, which may only be a substituent in non-aromatic ring systems;

or

10 the group $-NR^9R^{e1}$ denotes a nitrogen-containing, 3-14 membered heterocycloalkyl or 5-12 membered heteroaryl, optionally substituted by one or more identical or different group(s) selected from among R^{d1} and R^{e1} ;

the group $-NR^9R^{e1}$ denotes a nitrogen-containing, 3-14 membered heterocycloalkyl or 5-12 membered heteroaryl, optionally substituted by one or more, identical or different group(s) selected from among R^{f1} and R^{g1} ;

15 the group $-NR^9R^{g1}$ denotes a nitrogen-containing, 3-14 membered heterocycloalkyl or 5-12 membered heteroaryl, optionally substituted by one or more identical or different group(s) R^{hi} ;

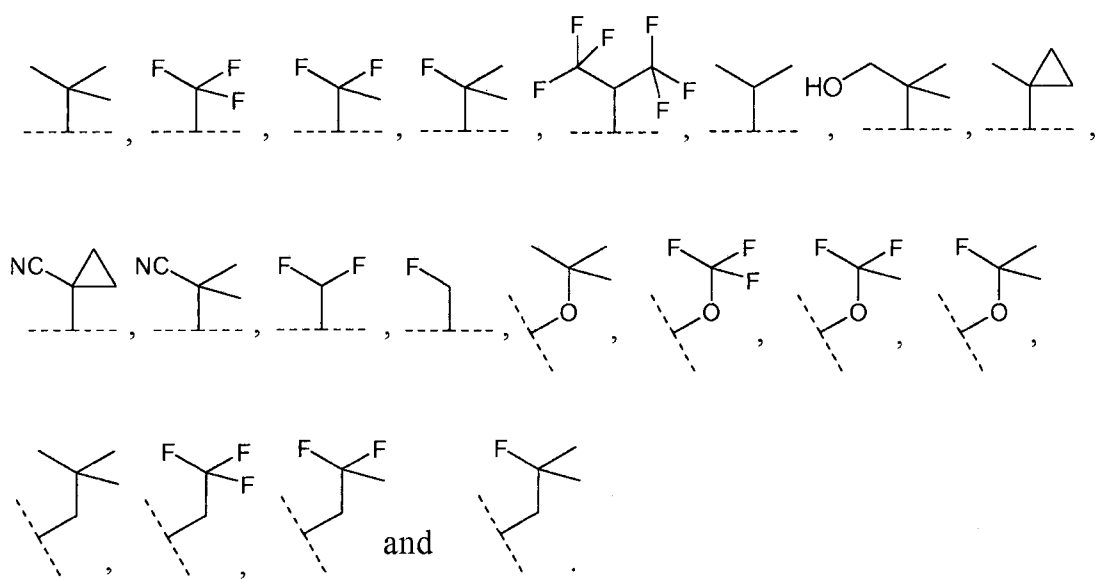
R^8 is selected from among hydrogen, C_{1-6} alkyl, $-OC_{1-3}$ alkyl, -CN, halogen, 5-12 membered heteroaryl and 3-14 membered heterocycloalkyl.

20 In another aspect (E12) the invention relates to compounds (1) with the structural aspect E11, wherein

at least one of the groups R^5 to R^8 is not hydrogen.

In another aspect (E13) the invention relates to compounds (1) with the structural aspect E11, wherein

R^5 is selected from among



In another aspect (E14) the invention relates to compounds (1), wherein R^2 is selected from among

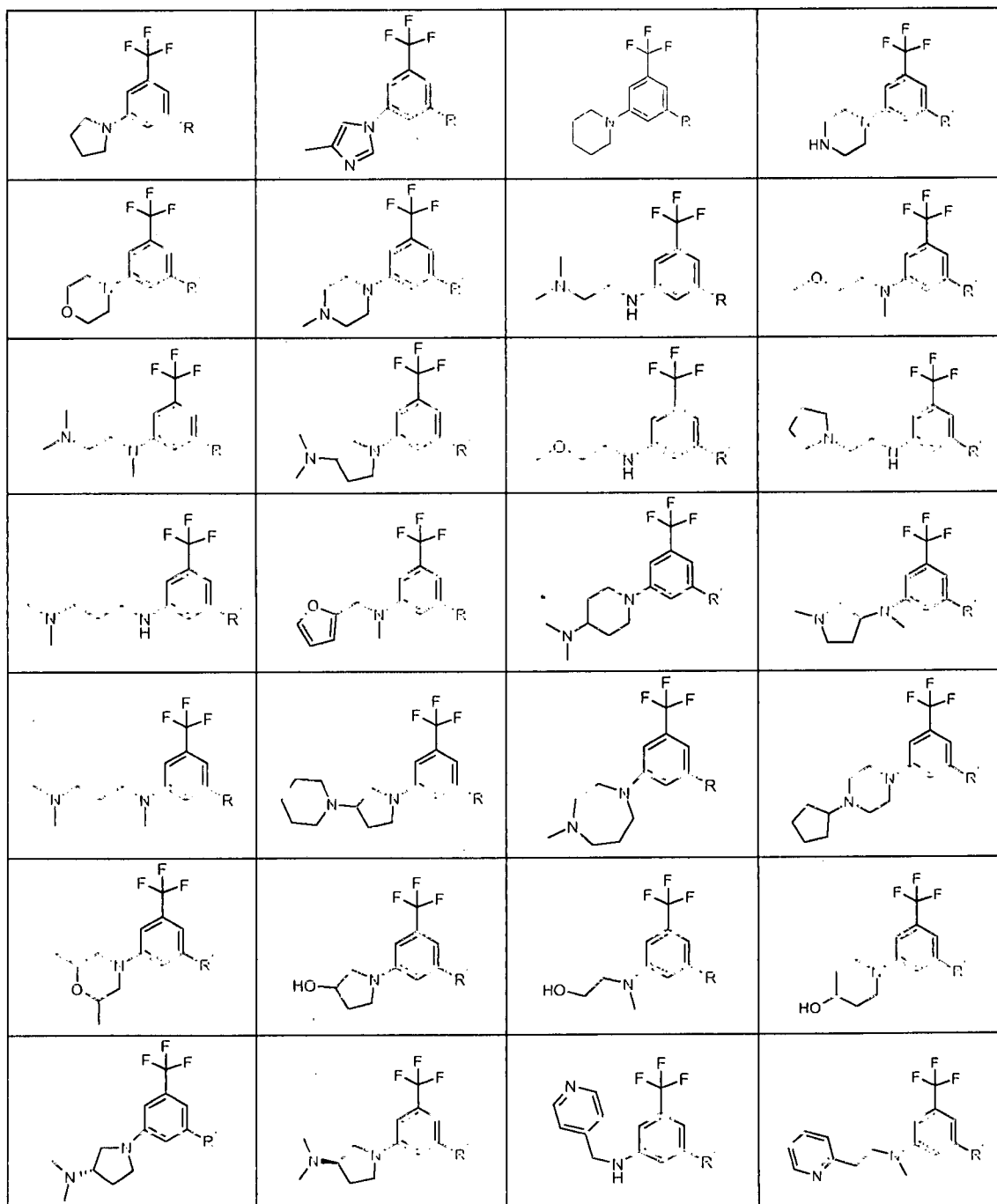
WO 2010/034838

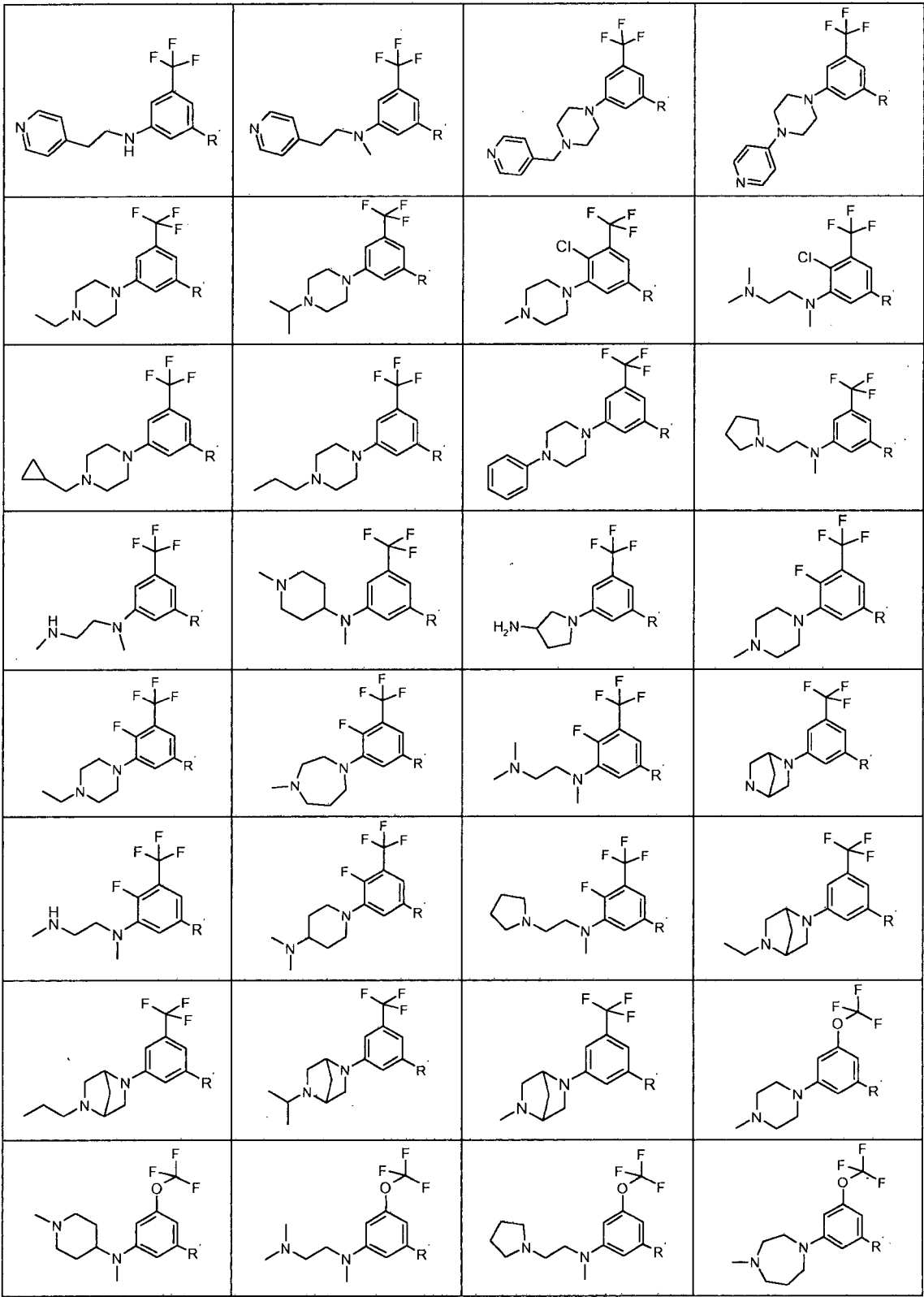
PCT/EP2009/062551

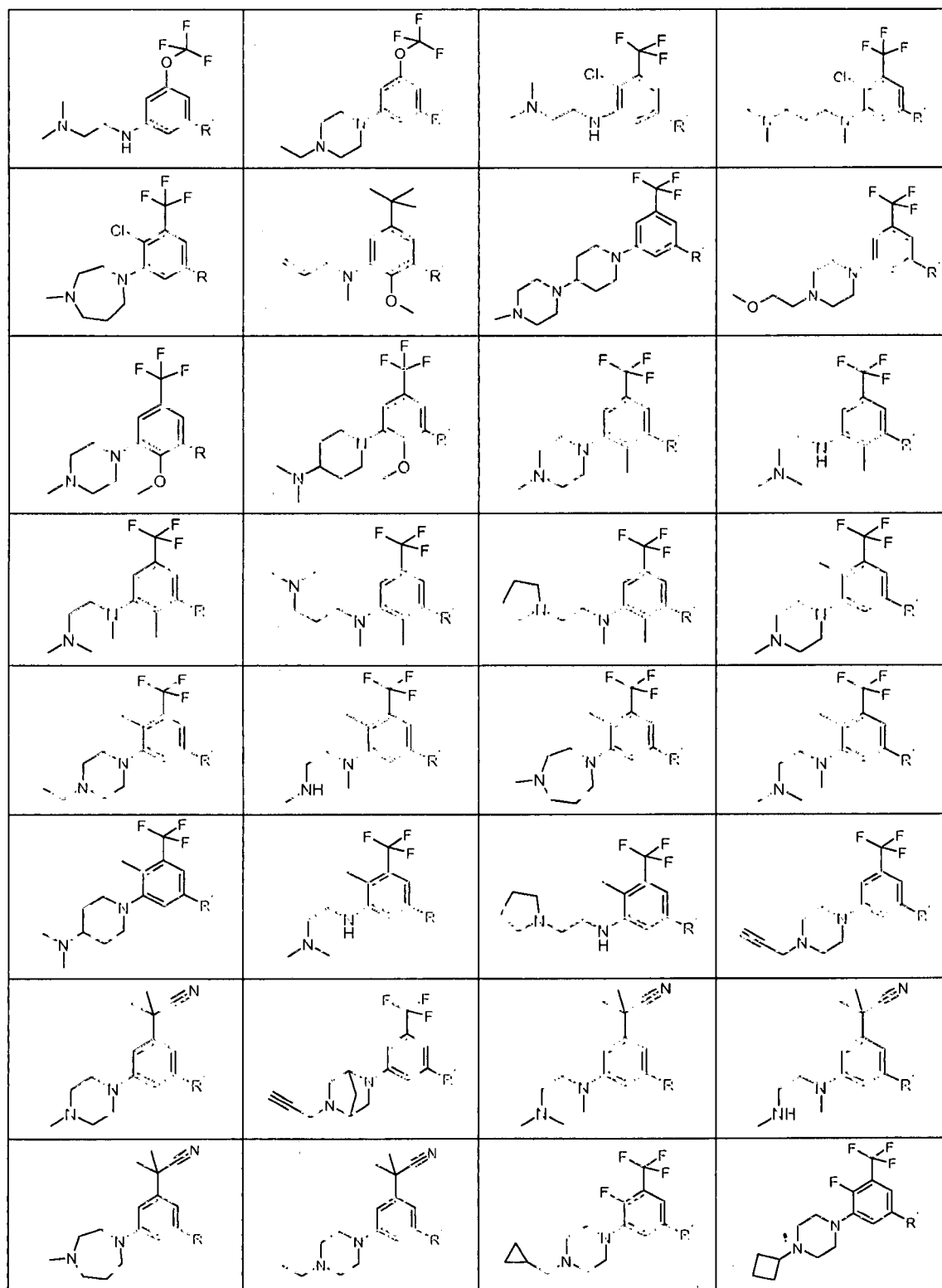
and R' denotes the binding site to the linker unit L^1 .

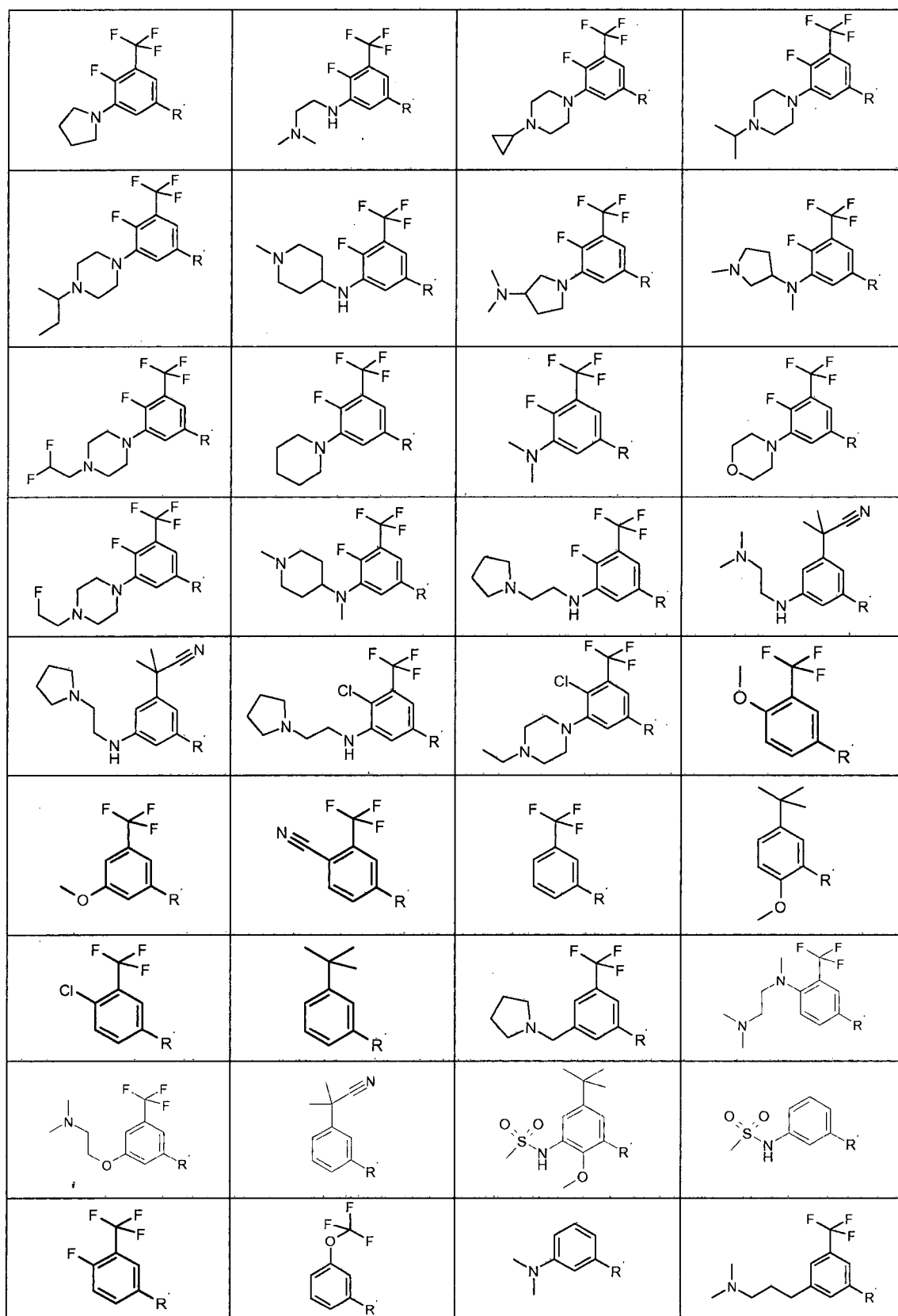
In another aspect (E15) the invention relates to compounds (1), wherein

R^2 is selected from among



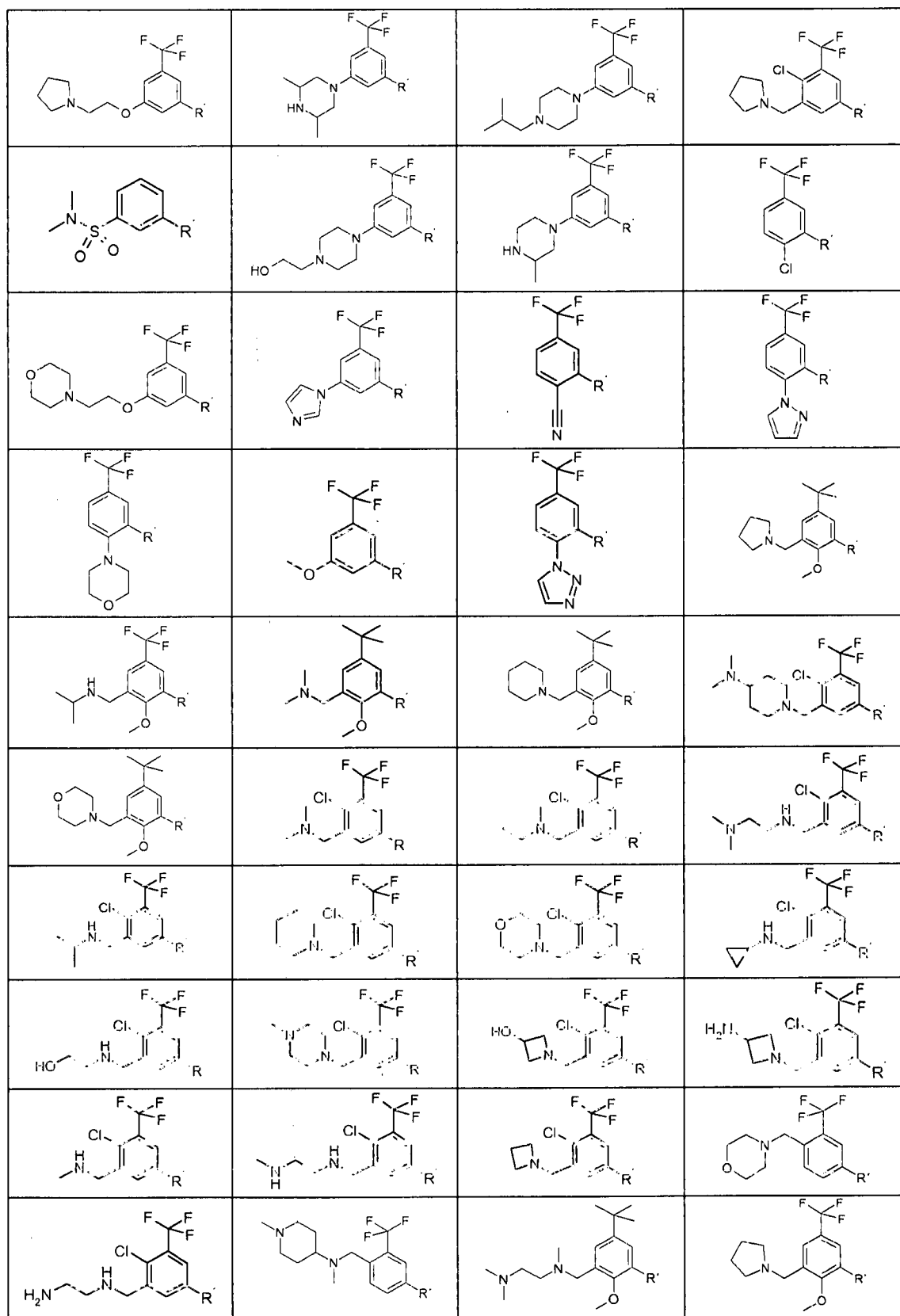


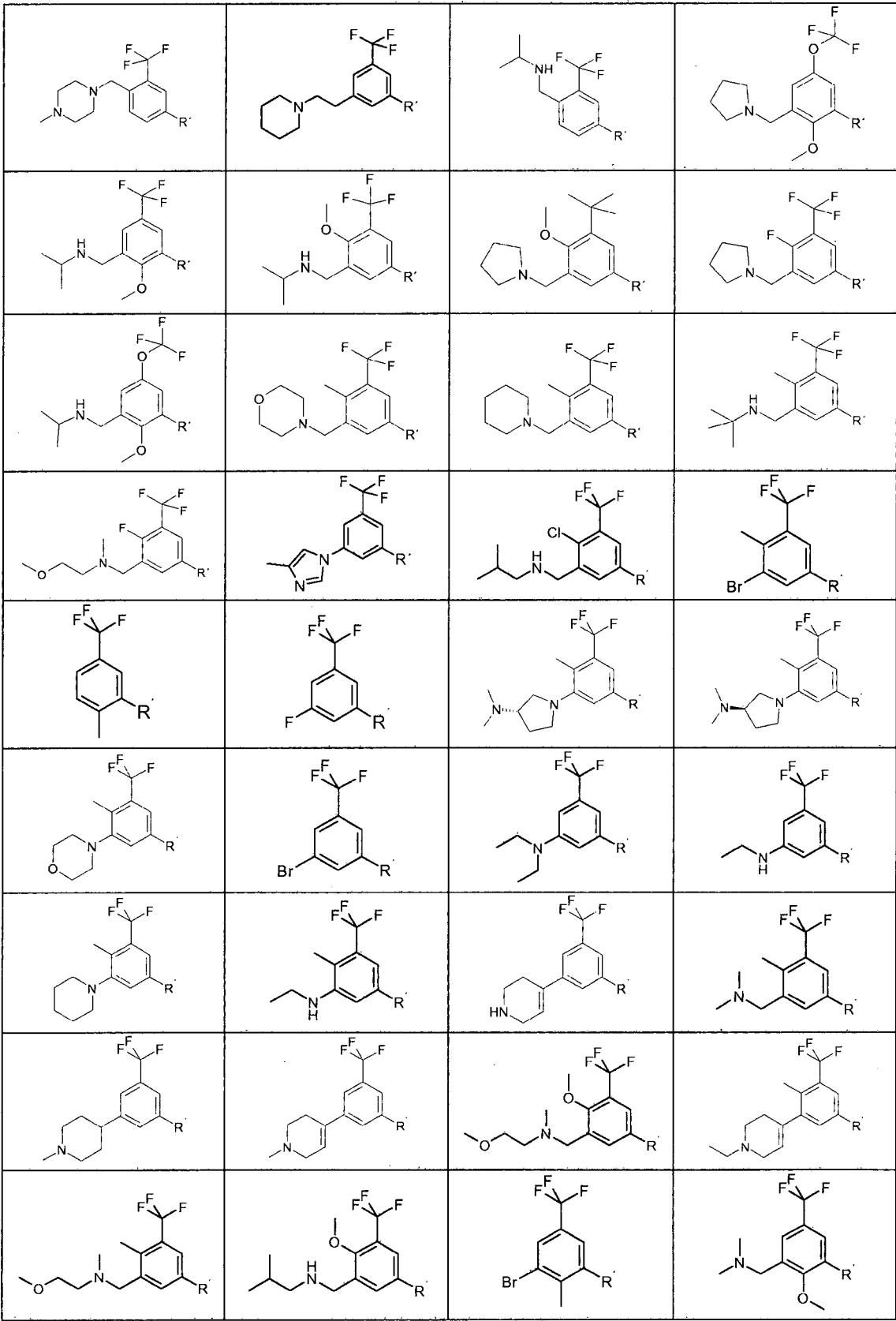


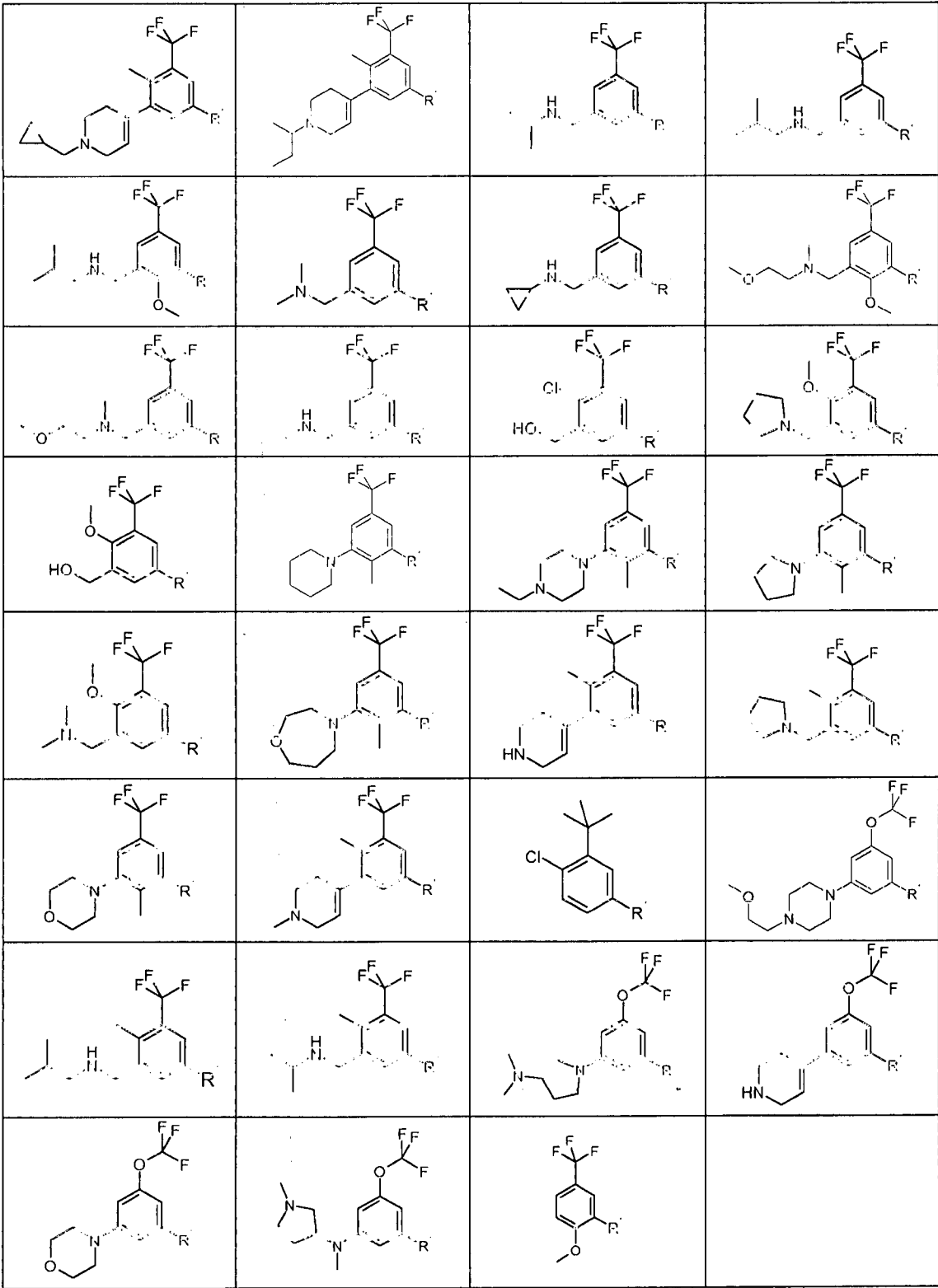


WO 2010/034838

PCT/EP2009/062551







and R' denotes the binding site to the linker unit L^1 .

In another aspect (F1) the invention relates to compounds (1), wherein L^1 denotes $(R^2)-NHC(O)-$.

In another aspect (F2) the invention relates to compounds (1), wherein L^1 denotes $(R^2)-C(O)NH-$.

5 All the above-mentioned structural aspects A to F relating to different molecular parts of the compounds (1) according to the invention may be permuted with one another as desired to form combinations ABCDEF, so as to obtain preferred compounds (1). Each combination ABCDEF represents and defines individual embodiments or generic partial amounts of compounds according to the invention. Every individual embodiment or partial
10 amount defined by this combination is expressly included and is an object of the invention.

In another aspect the invention relates to compounds – or the pharmacologically acceptable salts thereof – of general formula (1) as medicaments.

In another aspect the invention relates to pharmaceutical preparations, containing as active substance one or more compounds of general formula (1) or the pharmacologically
15 acceptable salts thereof, optionally in combination with conventional excipients and/or carriers.

In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1) for use in the treatment and/or prevention of cancer, infections, inflammations and autoimmune diseases.

In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1) for use in the
20 treatment and/or prevention of cancer.

In another aspect the invention relates to a pharmaceutical preparation comprising a compound of general formula (1), while the compounds (1) may optionally also be in the form of the tautomers, racemates, enantiomers, diastereomers and mixtures thereof or as the respective pharmacologically acceptable salts of all the above-mentioned forms, and at
25 least one other cytostatic or cytotoxic active substance different from formula (1).

Definitions

As used herein, the following definitions apply, unless stated otherwise:

The use of the prefix **C_{x-y}**, where x and y in each case denote a natural number ($x < y$), indicates that the chain or cyclic structure or combination of chain and cyclic structure referred to and mentioned in direction connection may consist in total of a maximum of y
5 and a minimum of x carbon atoms.

The information as to the number of members in groups containing one or more heteroatom(s) (heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl) refers to the total atomic number of all the ring members or chain
10 members or the total of all the ring and chain members.

Alkyl is made up of the sub-groups **saturated hydrocarbon chains** and **unsaturated hydrocarbon chains**, while the latter may be further subdivided into hydrocarbon chains with a double bond (**alkenyl**) and hydrocarbon chains with a triple bond (**alkynyl**).

Alkenyl contains at least one double bond, **alkynyl** at least one triple bond. If a
15 hydrocarbon chain should have both at least one double bond and at least one triple bond, by definition it belongs to the **alkynyl** sub-group. All the above-mentioned sub-groups may be further subdivided into **straight-chain (unbranched)** and **branched**. If an **alkyl** is substituted, it may be mono- or polysubstituted independently of one another at all the hydrogen-carrying carbon atoms.

20 Examples of individual sub-groups are listed below:

Straight-chain (unbranched) or branched, saturated hydrocarbon chains:

methyl; ethyl; *n*-propyl; isopropyl (1-methylethyl); *n*-butyl; 1-methylpropyl; isobutyl (2-methylpropyl); *sec.*-butyl (1-methylpropyl); *tert.*-butyl (1,1-dimethylethyl); *n*-pentyl; 1-methylbutyl; 1-ethylpropyl; isopentyl (3-methylbutyl); neopentyl (2,2-dimethyl-propyl);
25 *n*-hexyl; 2,3-dimethylbutyl; 2,2-dimethylbutyl; 3,3-dimethylbutyl; 2-methyl-pentyl; 3-methylpentyl; *n*-heptyl; 2-methylhexyl; 3-methylhexyl; 2,2-dimethylpentyl; 2,3-dimethylpentyl; 2,4-dimethylpentyl; 3,3-dimethylpentyl; 2,2,3-trimethylbutyl; 3-ethylpentyl; *n*-octyl; *n*-nonyl; *n*-decyl etc.

straight-chained (unbranched) or branched alkenyl:

vinyl (ethenyl); prop-1-enyl; allyl (prop-2-enyl); isopropenyl; but-1-enyl; but-2-enyl; but-3-enyl; 2-methyl-prop-2-enyl; 2-methyl-prop-1-enyl; 1-methyl-prop-2-enyl; 1-methyl-prop-1-enyl; 1-methylidenepropyl; pent-1-enyl; pent-2-enyl; pent-3-enyl; pent-4-enyl; 3-methyl-but-3-enyl; 3-methyl-but-2-enyl; 3-methyl-but-1-enyl; hex-1-enyl; hex-2-enyl; hex-3-enyl; hex-4-enyl; hex-5-enyl; 2,3-dimethyl-but-3-enyl; 2,3-dimethyl-but-2-enyl; 2-methylidene-3-methylbutyl; 2,3-dimethyl-but-1-enyl; hexa-1,3-dienyl; hexa-1,4-dienyl; penta-1,4-dienyl; penta-1,3-dienyl; buta-1,3-dienyl; 2,3-dimethylbuta-1,3-diene etc.

straight-chain (unbranched) or branched alkynyl:

ethynyl; prop-1-ynyl; prop-2-ynyl; but-1-ynyl; but-2-ynyl; but-3-ynyl; 1-methyl-prop-2-ynyl etc.

By the terms propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl etc. unless otherwise stated are meant saturated hydrocarbon groups with the corresponding number of carbon atoms, including all the isomeric forms.

By the terms propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, decenyl etc. unless otherwise stated are meant unsaturated hydrocarbon groups with the corresponding number of carbon atoms and a double bond, including all the isomeric forms, also (Z)/(E)-isomers, where applicable.

By the terms butadienyl, pentadienyl, hexadienyl, heptadienyl, octadienyl, nonadienyl, decadienyl etc. unless otherwise stated are meant unsaturated hydrocarbon groups with the corresponding number of carbon atoms and two double bonds, including all the isomeric forms, also (Z)/(E)-isomers, where applicable.

By the terms propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl, nonynyl, decynyl etc. unless otherwise stated are meant unsaturated hydrocarbon groups with the corresponding number of carbon atoms and a triple bond, including all the isomeric forms.

From **alkyl** as hereinbefore defined and its subgroups the term **alkylene** can also be derived. **Alkylene** unlike **alkyl** is bivalent and requires two bonding partners. Formally the second valency is produced by removing a hydrogen atom from an **alkyl**. Corresponding

groups are for example $-\text{CH}_3$ and $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ and $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ or $>\text{CHCH}_3$ etc. For all the subgroups of **alkyl** there are correspondences for **alkylene**.

By **heteroatoms** are meant oxygen, nitrogen and sulphur atoms.

By the term **heteroalkyl** are meant groups which are derived from the alkyl as
 5 hereinbefore defined in its widest sense by replacing, in the hydrocarbon chains, one or more of the groups $-\text{CH}_3$ independently of one another by the groups $-\text{OH}$, $-\text{SH}$ or $-\text{NH}_2$, one or more of the groups $-\text{CH}_2-$ independently of one another by the groups $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ or $-\text{NH}-$, one or more of the groups $>\text{CH}-$ by the group $>\text{N}-$, one or more of the groups $=\text{CH}-$ by the group $=\text{N}-$, one or more of the groups $=\text{CH}_2$ by the group $=\text{NH}$ or one or more of the
 10 groups $\equiv\text{CH}$ by the group $\equiv\text{N}$, while a total of not more than three heteroatoms may be present in one heteroalkyl, there must be at least one carbon atom between two oxygen atoms and between two sulphur atoms or between one oxygen and one sulphur atom and the group as a whole must have chemical stability.

A direct result of the indirect definition/derivation from **alkyl** is that **heteroalkyl** is made
 15 up of the sub-groups **saturated hydrocarbon chains with heteroatom(s)**, **heteroalkenyl** and **heteroalkynyl**, and it may be further subdivided into **straight-chain (unbranched)** and **branched**. If a **heteroalkyl** is substituted, it may be mono- or polysubstituted independently of one another at all the hydrogen-carrying oxygen, sulphur, nitrogen and/or carbon atoms. **Heteroalkyl** itself as a substituent may be attached to the molecule both
 20 through a carbon atom and through a heteroatom.

The following are listed by way of example:

dimethylaminomethyl; dimethylaminoethyl (1-dimethylaminoethyl; 2-dimethyl-
 aminoethyl); dimethylaminopropyl (1-dimethylaminopropyl, 2-dimethylaminopropyl,
 3-dimethylaminopropyl); diethylaminomethyl; diethylaminoethyl (1-diethylaminoethyl, 2-
 25 diethylaminoethyl); diethylaminopropyl (1-diethylaminopropyl, 2-diethylamino-propyl, 3-
 diethylaminopropyl); diisopropylaminoethyl (1-diisopropylaminoethyl, 2-di-
 isopropylaminoethyl); bis-2-methoxyethylamino; [2-(dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-
 methyl; 3-[2-(dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-propyl; hydroxymethyl; 2-hydroxy-
 ethyl; 3-hydroxypropyl; methoxy; ethoxy; propoxy; methoxymethyl; 2-methoxyethyl etc.

From **heteroalkyl** as hereinbefore defined and its subgroups the term **heteroalkylene** can also be derived. **Heteroalkylene** unlike **heteroalkyl** is bivalent and requires two bonding partners. Formally the second valency is produced by removing a hydrogen atom from a **heteroalkyl**. Corresponding groups are for example -CH₂NH₂ and -CH₂NH- or >CHNH₂,
 5 -NHCH₃ and >NCH₃ or -NHCH₂-, -CH₂OCH₃ and -CH₂OCH₂- or >CHOCH₃ etc. For all the subgroups of **heteroalkyl** there are correspondences for **heteroalkylene**.

Haloalkyl is derived from **alkyl** as hereinbefore defined in its broadest sense, by replacing one or more hydrogen atoms of the hydrocarbon chain independently of one another by halogen atoms, which may be identical or different. A direct result of the indirect
 10 definition/derivation from alkyl is that **haloalkyl** is made up of the sub-groups **saturated hydrohalogen chains**, **haloalkenyl** and **haloalkynyl**, and it may be further subdivided into **straight-chain (unbranched)** and **branched**. If a haloalkyl is substituted, it may be mono- or polysubstituted independently of one another at all the hydrogen-carrying carbon atoms.

Typical examples are listed below:

15 -CF₃; -CHF₂; -CH₂F; -CF₂CF₃; -CHFCF₃; -CH₂CF₃; -CF₂CH₃; -CHFCH₃; -CF₂CF₂CF₃; -CF₂CH₂CH₃; -CF=CF₂; -CCl=CH₂; -CBr=CH₂; -CI=CH₂; -C≡C-CF₃; -CHFCH₂CH₃; -CHFCH₂CF₃ etc.

From **haloalkyl** as hereinbefore defined and its subgroups the term **haloalkylene** can also be derived. **Haloalkylene** unlike **haloalkyl** is bivalent and requires two bonding partners.
 20 Formally the second valency is produced by removing a hydrogen atom from a **haloalkyl**. Corresponding groups are for example -CH₂F and -CHF-, -CHFCH₂F and -CHFCHF- or >CFCH₂F etc. For all the subgroups of **haloalkyl** there are correspondences for **haloalkylene**.

Halogen encompasses fluorine, chlorine, bromine and/or iodine atoms.

25 **Cycloalkyl** is made up of the sub-groups **monocyclic hydrocarbon rings**, **bicyclic hydrocarbon rings** and **spirohydrocarbon rings**, while each sub-group may be further subdivided into **saturated** and **unsaturated (cycloalkenyl)**. By unsaturated is meant that there is at least one double bond in the ring system, but no aromatic system is formed. In

bicyclic hydrocarbon rings two rings are linked such that they share at least two carbon atoms. In spirohydrocarbon rings one carbon atom (spiroatom) is shared by two rings. If a **cycloalkyl** is substituted, it may be mono- or polysubstituted independently of one another at all the hydrogen-carrying carbon atoms. **Cycloalkyl** itself as a substituent may be
 5 attached to the molecule through any suitable position of the ring system.

The following individual sub-groups are listed by way of example:

monocyclic hydrocarbon rings, saturated:

cyclopropyl; cyclobutyl; cyclopentyl; cyclohexyl; cycloheptyl etc.

monocyclic hydrocarbon rings, unsaturated:

10 cycloprop-1-enyl; cycloprop-2-enyl; cyclobut-1-enyl; cyclobut-2-enyl; cyclopent-1-enyl; cyclopent-2-enyl; cyclopent-3-enyl; cyclohex-1-enyl; cyclohex-2-enyl; cyclohex-3-enyl; cyclohept-1-enyl; cyclohept-2-enyl; cyclohept-3-enyl; cyclohept-4-enyl; cyclobuta-1,3-dienyl; cyclopenta-1,4-dienyl; cyclopenta-1,3-dienyl; cyclopenta-2,4-dienyl; cyclohexa-1,3-dienyl; cyclohexa-1,5-dienyl; cyclohexa-2,4-dienyl; cyclohexa-1,4-dienyl; cyclohexa-
 15 2,5-dienyl etc.

bicyclic hydrocarbon rings (saturated and unsaturated):

bicyclo[2.2.0]hexyl; bicyclo[3.2.0]heptyl; bicyclo[3.2.1]octyl; bicyclo[2.2.2]octyl; bicyclo[4.3.0]nonyl (octahydroindanyl); bicyclo[4.4.0]decyl (decahydronaphthalene); bicyclo[2.2.1]heptyl (norbornyl); (bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dienyl (norborna-2,5-dienyl);
 20 bicyclo[2.2.1]hept-2-enyl (norbornenyl); bicyclo[4.1.0]heptyl (norcaranyl); bicyclo-[3.1.1]heptyl (pinanyl) etc.

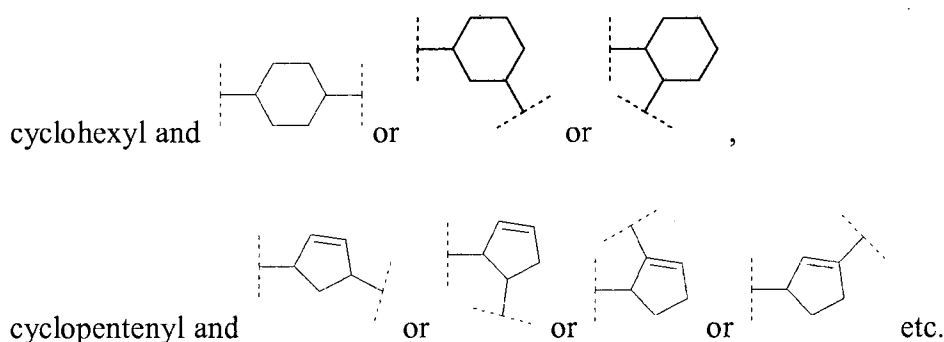
spirohydrocarbon rings (saturated and unsaturated):

spiro[2.5]octyl, spiro[3.3]heptyl, spiro[4.5]dec-2-ene, etc.

If the free valency of a **cycloalkyl** is saturated off, an **alicyclic ring** is obtained.

25 From **cycloalkyl** as hereinbefore defined and its subgroups the term **cycloalkylene** can also be derived. **Cycloalkylene** unlike **cycloalkyl** is bivalent and requires two bonding partners. Formally the second valency is produced by removing a hydrogen atom from a **cycloalkyl**.

Corresponding groups are for example



For all the subgroups of **cycloalkyl** there are correspondences for **cycloalkylene**.

- 5 **Cycloalkylalkyl** refers to the combination of the **alkyl** in question, as hereinbefore defined, with **cycloalkyl**, both in their widest sense. Alternatively **cycloalkylalkyl** may also be regarded as a combination of **cycloalkyl** with **alkylene**. Formally, **cycloalkylalkyl** is obtained by first linking an **alkyl** as substituent directly with the molecule and then substituting with a **cycloalkyl**. The linking of **alkyl** and **cycloalkyl** may be carried out in
- 10 both groups using carbon atoms that are suitable for this purpose. The respective subgroups of **alkyl (alkylene)** and **cycloalkyl** are also included in the combination of the two groups.

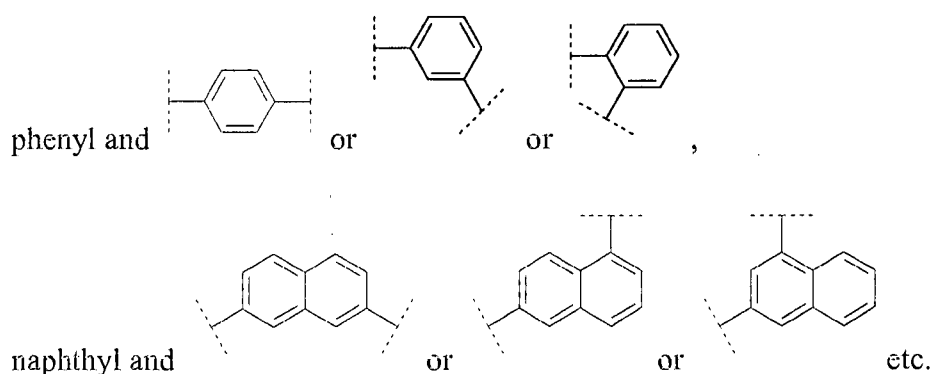
- Aryl** denotes mono-, bi- or tricyclic carbon rings with at least one aromatic ring. If an aryl is substituted, the substitution may be mono- or polysubstitution in each case, at all the hydrogen-carrying carbon atoms, independently of one another. Aryl itself may be linked
- 15 to the molecule as substituent via any suitable position of the ring system.

Typical examples are listed below:

phenyl, naphthyl, indanyl (2,3-dihydroindenyl), 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, fluorenyl, etc.

If the free valency of an **aryl** is saturated off, an **aromatic group** is obtained.

- From **aryl** as hereinbefore defined the term **arylene** can also be derived. **Arylene** unlike
- 20 **aryl** is bivalent and requires two bonding partners. Formally the second valency is produced by removing a hydrogen atom from an **aryl**. Corresponding groups are for example



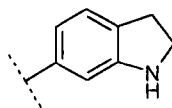
For all the subgroups of **aryl** there are correspondences for **arylene**.

Arylalkyl denotes the combination of the groups **alkyl** and **aryl** as hereinbefore defined, in each case in their broadest sense. Alternatively **arylalkyl** may also be regarded as a combination of **aryl** with **alkylene**. Formally, **arylalkyl** is obtained by first linking an **alkyl** as substituent directly to the molecule and substituting it with an **aryl** group. The **alkyl** and **aryl** may be linked in both groups via any carbon atoms suitable for this purpose. The respective sub-groups of **alkyl (alkylene)** and **aryl** are also included in the combination of the two groups.

Typical examples are listed below:

benzyl; 1-phenylethyl; 2-phenylethyl; phenylvinyl; phenylallyl etc.

Heteroaryl denotes monocyclic aromatic rings or polycyclic rings with at least one aromatic ring, which, compared with corresponding **aryl** or **cycloalkyl**, contain instead of one or more carbon atoms one or more identical or different heteroatoms, selected independently of one another from among nitrogen, sulphur and oxygen, while the resulting group must be chemically stable. The prerequisite for the presence of **heteroaryl** is a heteroatom and an aromatic system, although it need not necessarily be a heteroaromatic system. Thus 2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl



may according to the definition be a **heteroaryl**.

If a **heteroaryl** is substituted, the substitution may be mono- or polysubstitution in each case, at all the hydrogen-carrying carbon and/or nitrogen atoms, independently of one another. **Heteroaryl** itself as substituent may be linked to the molecule via any suitable position of the ring system, both carbon and nitrogen.

5 Typical examples are listed below:

monocyclic heteroaryls

furyl; thienyl; pyrrolyl; oxazolyl; thiazolyl; isoxazolyl; isothiazolyl; pyrazolyl; imidazolyl; triazolyl; tetrazolyl; oxadiazolyl; thiadiazolyl; pyridyl; pyrimidyl; pyridazinyl; pyrazinyl; triazinyl; pyridyl-*N*-oxide; pyrrolyl-*N*-oxide; pyrimidinyl-*N*-oxide; pyridazinyl-*N*-oxide;
 10 pyrazinyl-*N*-oxide; imidazolyl-*N*-oxide; isoxazolyl-*N*-oxide; oxazolyl-*N*-oxide; thiazolyl-*N*-oxide; oxadiazolyl-*N*-oxide; thiadiazolyl-*N*-oxide; triazolyl-*N*-oxide; tetrazolyl-*N*-oxide etc.

polycyclic heteroaryls

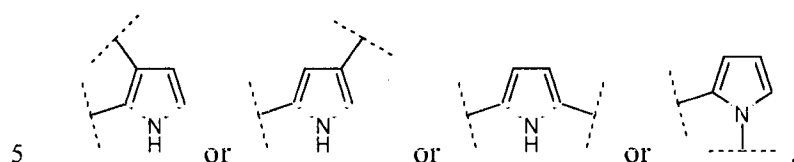
indolyl; isoindolyl; benzofuryl; benzothienyl; benzoxazolyl; benzothiazolyl; benz-
 15 isoxazolyl; dihydroindolyl; benzisothiazolyl; benzimidazolyl; indazolyl; isoquinolinyll; quinolinyll; quinoxalinyll; cinnolinyll; phthalazinyl; quinazolinyl; benzotriazinyl; indolizinyll; oxazolopyridyl; imidazopyridyl; naphthyridinyl; indolinyll; isochromanyl; chromanyl; tetrahydroisoquinolinyll; isoindolinyll; isobenzotetrahydrofuryll; isobenzotetrahydrothienyl; isobenzothienyl; benzoxazolyl; pyridopyridyl; benzotetrahydrofuryll;
 20 benzotetrahydro-thienyl; purinyl; benzodioxolyl; phenoxazinyl; phenothiazinyl; pteridinyl; benzothiazolyl; imidazopyridyl; imidazothiazolyl; dihydrobenzisoxazinyl; benzisoxazinyl; benzoxazinyl; dihydrobenzisothiazinyl; benzopyranyl; benzothiopyranyl; coumarinyl; isocoumarinyl; chromonyll; chromanonyll; tetrahydroquinolinyll; dihydroquinolinyll; dihydroquinolinonyll; dihydroisoquinolinonyll; dihydrocoumarinyl; dihydroisocoumarinyl;
 25 isoindolinonyll; benzodioxanyll; benzoxazolinonyll; quinolinyll-*N*-oxide; indolyl-*N*-oxide; indolinyll-*N*-oxide; isoquinolyl-*N*-oxide; quinazolinyl-*N*-oxide; quinoxalinyll-*N*-oxide; phthalazinyl-*N*-oxide; indolizinyll-*N*-oxide; indazolyl-*N*-oxide; benzothiazolyl-*N*-oxide; benzimidazolyl-*N*-oxide; benzothiopyranyl-*S*-oxide and benzothiopyranyl-*S,S*-dioxide etc.

If the free valency of a **heteroaryl** is saturated off, a **heteroaromatic group** is obtained.

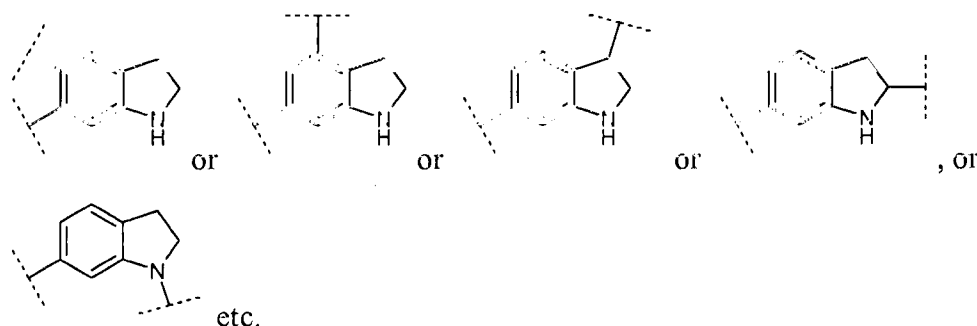
From **heteroaryl** as hereinbefore defined the term **heteroarylene** can also be derived.

Heteroarylene unlike **heteroaryl** is bivalent and requires two bonding partners. Formally the second valency is produced by removing a hydrogen atom from a **heteroaryl**.

Corresponding groups are for example pyrrolyl and



2,3-dihydro-1*H*-indolyl and



For all the subgroups of **heteroaryl** there are correspondences for **heteroarylene**.

- 10 **Heteroarylalkyl** denotes the combination of the **alkyl** in question as hereinbefore defined with **heteroaryl**, both in their broadest sense. Alternatively **heteroarylalkyl** may also be regarded as a combination of **heteroaryl** with **alkylene**. Formally **heteroarylalkyl** is obtained by first linking an **alkyl** as substituent directly with the molecule and then substituting it with a **heteroaryl**. The linking of the **alkyl** and **heteroaryl** may be achieved
- 15 on the **alkyl** side via any carbon atoms suitable for this purpose and on the **heteroaryl** side via any carbon or nitrogen atoms suitable for this purpose. The respective sub-groups of **alkyl** (**alkylene**) and **heteroaryl** are also included in the combination of the two groups.

- By the term **heterocycloalkyl** are meant groups which are derived from the **cycloalkyl** as hereinbefore defined if in the hydrocarbon rings one or more of the groups $-\text{CH}_2-$ are
- 20 replaced independently of one another by the groups $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ or $-\text{NH}-$ or one or more of the groups $=\text{CH}-$ are replaced by the group $=\text{N}-$, while not more than five heteroatoms may be

present in total, there must be at least one carbon atom between two oxygen atoms and between two sulphur atoms or between one oxygen and one sulphur atom and the group as a whole must be chemically stable. Heteroatoms may simultaneously be present in all the possible oxidation stages (sulphur → sulfoxide -SO-, sulphone -SO₂-; nitrogen → N-oxide). It is immediately apparent from the indirect definition/derivation from cycloalkyl that heterocycloalkyl is made up of the sub-groups **monocyclic hetero-rings**, **bicyclic hetero-rings** and **spirohetero-rings**, while each sub-group can also be further subdivided into **saturated** and **unsaturated (heterocycloalkenyl)**. The term unsaturated means that in the ring system in question there is at least one double bond, but no aromatic system is formed. In bicyclic hetero-rings two rings are linked such that they have at least two atoms in common. In spirohetero-rings one carbon atom (spiroatom) is shared by two rings. If a **heterocycloalkyl** is substituted, the substitution may be mono- or polysubstitution in each case, at all the hydrogen-carrying carbon and/or nitrogen atoms, independently of one another. **Heterocycloalkyl** itself as substituent may be linked to the molecule via any suitable position of the ring system.

Typical examples of individual sub-groups are listed below.

monocyclic heterorings (saturated and unsaturated)

tetrahydrofuryl; pyrrolidinyl; pyrrolinyl; imidazolidinyl; thiazolidinyl; imidazolinyl; pyrazolidinyl; pyrazolinyl; piperidinyl; piperazinyl; oxiranyl; aziridinyl; azetidiny; 1,4-dioxanyl; azepanyl; diazepanyl; morpholinyl; thiomorpholinyl; homomorpholinyl; homopiperidinyl; homopiperazinyl; homothiomorpholinyl; thiomorpholinyl-S-oxide; thiomorpholinyl-S,S-dioxide; 1,3-dioxolanyl; tetrahydropyranyl; tetrahydrothiopyranyl; [1,4]-oxazepanyl; tetrahydrothienyl; homothiomorpholinyl-S,S-dioxide; oxazolidinonyl; dihydropyrazolyl; dihydropyrrolyl; dihydropyrazinyl; dihydropyridyl; dihydro-pyrimidinyl; dihydrofuryl; dihydropyranyl; tetrahydrothienyl-S-oxide; tetrahydrothienyl-S,S-dioxide; homothiomorpholinyl-S-oxide; 2,3-dihydroazet; 2H-pyrrolyl; 4H-pyranyl; 1,4-dihydropyridinyl etc.

bicyclic heterorings (saturated and unsaturated)

8-azabicyclo[3.2.1]octyl; 8-azabicyclo[5.1.0]octyl; 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptyl; 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octyl; 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octyl; 2,5-diaza-bicyclo-

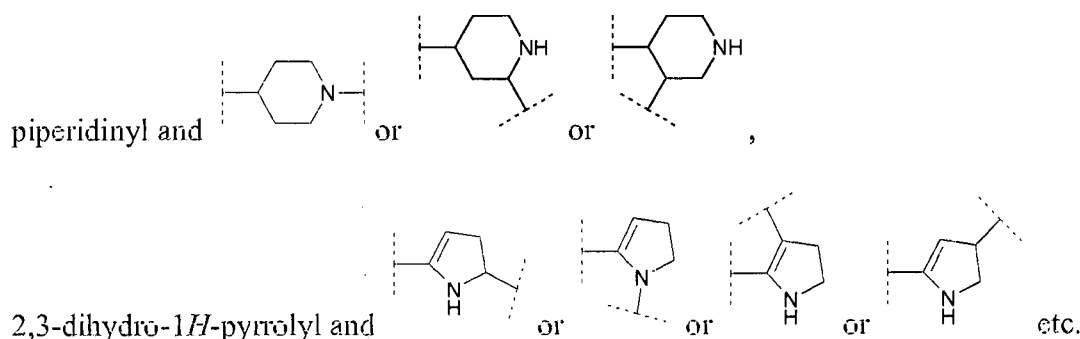
[2.2.1]heptyl; 1-aza-bicyclo[2.2.2]octyl; 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octyl; 3,9-diaza-bicyclo[4.2.1]nonyl; 2,6-diaza-bicyclo[3.2.2]nonyl etc.

spiro-heterorings (saturated and unsaturated)

1,4-dioxo-spiro[4.5]decyl; 1-oxa-3,8-diaza-spiro[4.5]decyl; 2,6-diaza-spiro[3.3]heptyl; 2,7-diaza-spiro[4.4]nonyl; 2,6-diaza-spiro[3.4]octyl; 3,9-diaza-spiro[5.5]undecyl; 2,8-diaza-spiro[4.5]decyl etc.

If the free valency of a **heterocycloalkyl** is saturated off, then a **heterocyclic ring** is obtained.

From **heterocycloalkyl** as hereinbefore defined the term **heterocycloalkylene** can also be derived. **Heterocycloalkylene** unlike **heterocycloalkyl** is bivalent and requires two bonding partners. Formally the second valency is produced by removing a hydrogen atom from a **heterocycloalkyl**. Corresponding groups are for example



For all the subgroups of **heterocycloalkyl** there are correspondences for **heterocycloalkylene**.

Heterocycloalkylalkyl denotes the combination of the **alkyl** in question as hereinbefore defined with **heterocycloalkyl**, both in their broadest sense. Alternatively

heterocycloalkylalkyl may also be regarded as a combination of **heterocycloalkyl** with **alkylene**. Formally, **heterocycloalkyl** is obtained by first linking an **alkyl** as substituent directly with the molecule and then substituting it with a **heterocycloalkyl**. The linking of the **alkyl** and **heterocycloalkyl** may be achieved on the **alkyl** side via any carbon atoms suitable for this purpose and on the **heterocycloalkyl** side via any carbon or nitrogen atoms suitable for this purpose. The respective sub-groups of **alkyl** and **heterocycloalkyl** are also

included in the combination of the two groups.

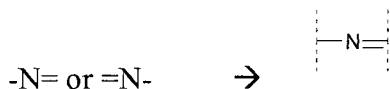
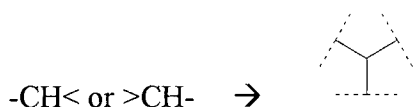
By **is substituted** is meant that a hydrogen atom that is bound directly to the atom under consideration is replaced by another atom or another group of atoms (**substituent**).

Depending on the starting conditions (number of hydrogen atoms) mono- or
 5 polysubstitution may take place at an atom.

Bivalent substituents such as for example =S, =NR, =NOR, =NNRR, =NN(R)C(O)NRR, =N₂ or the like may only be substituents at carbon atoms, while the bivalent substituent =O may also be a substituent of sulphur. Generally speaking, substitution by a bivalent substituent may only take place at ring systems and requires exchange for two geminal
 10 hydrogen atoms, i.e. hydrogen atoms that are bound to the same carbon atom saturated before the substitution. Substitution by a bivalent substituent is therefore only possible at the group -CH₂- or sulphur atoms of a ring system.

In addition to this, the term "**suitable substituent**" denotes a substituent which on the one hand is suitable on account of its valency and on the other hand leads to a system with
 15 chemical stability.

The following are some abbreviated notations and their structural correspondences:

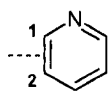


If for example in the sequence $A-B-C$ the member **B** were to correspond to the structural detail $-N=$, this is to be understood as both $A=N-C$ and $A-N=C$

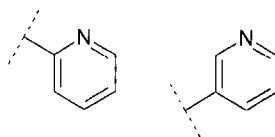
If for example in the sequence  the member **A** were to correspond to the structural detail $>C=$

this is to be understood as being , , or .

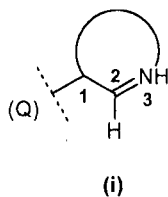
In a diagram such as for example



the dotted line indicates that the ring system may be attached to the molecule via the carbon 1 or 2, i.e. is equivalent to the following diagram

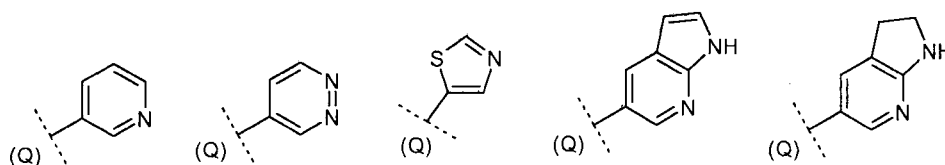


In the partial structure **(i)**



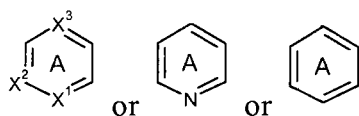
the ring system of which is in total a heteroaryl according to the preceding definition and wherein (in the case of a bicyclic group) the ring that binds directly to **Q** is heteroaromatic, the atoms 1, 2 (unsaturated carbon in each case) and 3 (unsaturated nitrogen) are fixed. The

ring is completed by the linking of the atoms 1 and 3 through at least two further atoms.
Examples of ring systems with the partial structure **(i)** are



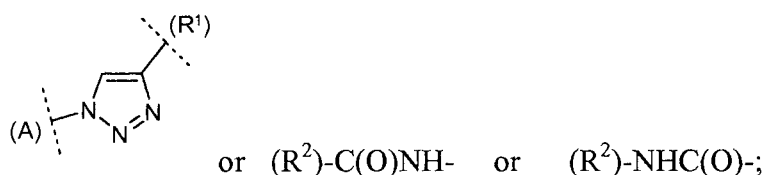
wherein the ring system in question may optionally also be substituted by one or more
5 identical or different substituents **R^b** and/or **R^c**.

In a diagram such as for example



the letter A has the function of a cyclic designation in order to describe the linking of the
ring in question to other rings more easily, for example.

10 For bivalent groups where the valency with which they bind which adjacent group is
critical, the corresponding binding partners are given in brackets, wherever it is necessary
for clarification, as in the following formulae:



Groups or substituents are frequently selected from among alternative groups/substituents
15 with a corresponding group designation (e.g. **R^a**, **R^b** etc). If a group of this kind is used
repeatedly to define a compound according to the invention in different parts of the
molecule, it should always be borne in mind that the respective uses are to be regarded as
being totally independent of one another.

List of abbreviations

Ac	acetyl
aq.	aquatic, aqueous
ATP	adenosine triphosphate
BiPh	biphenyl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
Bu	butyl
c	concentration
CDI	carbonyldiimidazole
chex	cyclohexane
d	day(s)
dba	dibenzylideneacetone
TLC	thin layer chromatography
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichloromethane
DEA	diethylamine
DIPEA	<i>N</i> -ethyl- <i>N,N</i> -diisopropylamine (Hünig base)
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimethylaminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulphoxide
DPPA	diphenylphosphorylazide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
EE	ethyl acetate
EGTA	ethyleneglycoltetraacetic acid
eq	equivalent(s)
ESI	electron spray ionization
Et	ethyl
Et ₂ O	diethyl ether
EtOAc	ethyl acetate

EtOH	ethanol
h	hour
HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium hexafluorophosphate
hex	hexyl
HPLC	high performance liquid chromatography
Hünig-base	<i>N</i> -ethyl- <i>N,N</i> -diisopropylamine
<i>i</i>	iso
Kat., kat.	catalyst, catalytic
conc.	concentrated
LC	liquid chromatography
sln.	solution
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
MeOH	methanol
min	minutes
MPLC	medium pressure liquid chromatography
MS	mass spectrometry
NMM	<i>N</i> -methylmorpholine
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone
NP	normal phase
n.a.	not available
PBS	phosphate-buffered saline
Ph	phenyl
PMSF	benzylsulphonic acid fluoride
PPCA	propanephosphonic acid cycloanhydride
Pr	propyl
Py	pyridine
pyBOP	benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate
rac	racemic
red.	reduction
R _f (Rf)	retention factor
RP	reversed phase

RT	ambient temperature
S _N	nucleophilic substitution
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBME	<i>tert</i> -butylmethylether
TBTU	<i>O</i> -(benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyl-uronium tetrafluoroborate
TEA	triethylamine
temp.	temperature
<i>tert.</i>	tertiary
Tf	triflate
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
t _{Ret.}	retention time (HPLC)
TRIS	tris(hydroxymethyl)-aminomethane
TsOH	<i>p</i> -toluenesulphonic acid
UV	ultraviolet

Features and advantages of the present invention will become apparent from the following detailed Examples, which illustrate the fundamentals of the invention by way of example, without restricting its scope:

Preparation of the compounds according to the invention

General

Unless stated otherwise, all the reactions are carried out in commercially obtainable apparatus using methods that are commonly used in chemical laboratories. Starting
5 materials that are sensitive to air and/or moisture are stored under protective gas and corresponding reactions and manipulations therewith are carried out under protective gas (nitrogen or argon).

The compounds according to the invention are named in accordance with CAS rules using the software Autonom (Beilstein).

10 **Microwave reactions** are carried out in an initiator/reactor made by Biotage or in an Explorer made by CEM in sealed containers (preferably 2, 5 or 20 mL), preferably with stirring.

Chromatography

For **preparative medium pressure chromatography (MPLC)** silica gel made by
15 Millipore (name: Granula Silica Si-60A 35-70 μm , NP phase) or C-18 RP-silica gel (RP-phase) made by Macherey Nagel (name: Polygoprep 100-50 C18) is used.
Automated normal phase chromatography is also carried out on a CombiFlash Companion XL apparatus in combination with a CombiFlash Foxy 200 fraction collector made by Isco. For this, commercially obtainable RediSepRf (120 g silica gel) one-way columns are used.
20 The thin layer chromatography is carried out on ready-made silica gel 60 TLC plates on glass (with fluorescence indicator F-254) made by Merck.

The **preparative high pressure chromatography (HPLC)** of the example compounds according to the invention is carried out with columns made by Waters (names: XTerra Prep. MS C18, 5 μm , 30 x 100 mm or XTerra Prep. MS C18, 5 μm , 50 x 100 mm OBD or
25 Symmetrie C18, 5 μm , 19 x 100 mm or Sunfire C18 OBD, 19 x 100 mm, 5 μm or Sunfire Prep C 10 μm OBD 50 x 150 mm or X-Bridge Prep C18 5 μm OBD 19 x 50 mm), Agilent (name: Zorbax SB-C8 5 μm PrepHT 21.2 x 50 mm) and Phenomenex (names: Gemini C18 5 μm AXIA 21.2 x 50 mm or Gemini C18 10 μm 50 x 150 mm). Different gradients of

H₂O/acetonitrile or H₂O/MeOH are used to elute the compounds, while 0.1 % HCOOH is added to the water.

The **preparative high pressure chromatography (HPLC) on normal phase** of the example compounds according to the invention is carried out with columns made by
 5 Macherey & Nagel (name: Nucleosil, 50-7, 40 x 250 mm) and VDSoptilab (name: Kromasil 100 NH₂, 10 µm, 50 x 250 mm). Different gradients of DCM/MeOH are used to elute the compounds, while 0.1 % NH₃ is added to the MeOH.

The **analytical HPLC (reaction control)** of intermediate compounds is carried out using columns made by Agilent (names: Zorbax SB-C8, 5 µm, 21.2 x 50 mm or Zorbax SB-C8
 10 3.5 µm 2.1 x 50 mm) and Phenomenex (name: Gemini C18 3 µm 2 x 30 mm). The analytical equipment is also equipped with a mass detector in each case.

HPLC-mass spectroscopy/UV-spectrometry

The retention times/MS-ESI⁺ for characterising the example compounds according to the invention are produced using an HPLC-MS apparatus (high performance liquid
 15 chromatography with mass detector). Compounds that elute at the injection peak are given the retention time $t_{Ret.} = 0.00$.

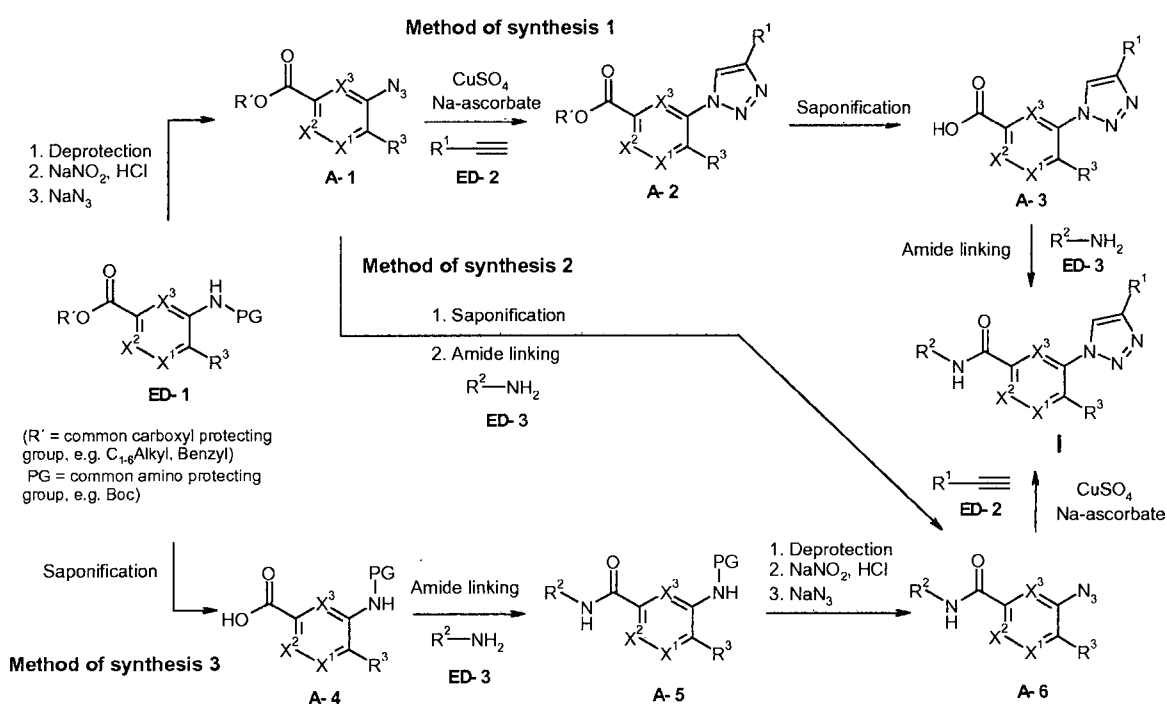
HPLC-MS method 1

HPLC:	Agilent 1100 Series
MS:	Agilent LC/MSD SL
20 Column:	Waters, Xterra MS C18, 2.5 µm, 2.1 x 30 mm, Part.No. 186000592
Eluant:	A: H ₂ O with 0.1 % HCOOH; B: acetonitrile (HPLC grade)
Detection:	MS: positive and negative mode
Mass range:	20 – 900 m/z
Flow	1.10 mL/min
25 Column temp.:	40 °C
Gradient:	0.00 min: 5 % eluant B
	0.00 – 2.50 min: 5 % → 95 % eluant B
	2.50 – 2.80 min: 95 % eluant B
	2.81 – 3.10 min: 95 % → 5 % eluant B

The compounds according to the invention are prepared by the methods of synthesis described hereinafter, in which the substituents of the general formulae have the meanings given hereinbefore. These methods are intended as an illustration of the invention, without restricting its subject matter and the scope of the compounds claimed to these examples.

- 5 Where the preparation of starting compounds is not described, they are commercially obtainable or may be prepared analogously to known compounds or methods described herein. Substances described in the literature are prepared according to the published methods of synthesis.

Reaction scheme A



10

Example compounds of type I:

Compounds according to the invention with an N-linked triazole ring (**type I**) may be prepared for example by one of the synthesis routes (synthesis methods 1-3) shown in Reaction scheme A.

15

Starting from heteroaromatic, protected amino acid esters **ED-1** the azide intermediates **A-1** are obtained after elimination of the amino protecting group (for Boc e.g. TFA or

HCl), diazotisation with sodium nitrite in hydrochloric acid solution and reaction of the diazonium salt formed with sodium azide.

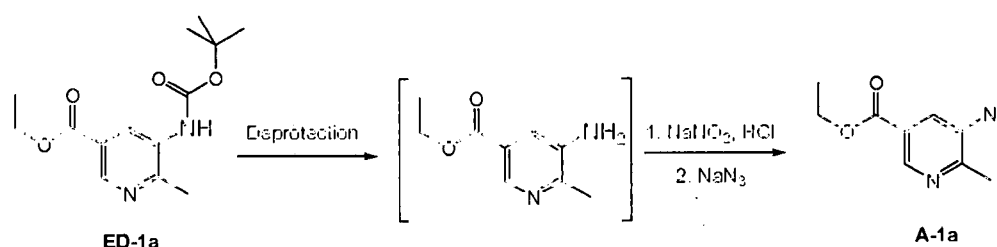
These are reacted (synthesis method 1) in a copper-catalysed, 1,3-dipolar cycloaddition reaction with heteroarylalkynes **ED-2** and in this way the triazole ring substituted by **R¹** is prepared (**A-2**). Finally the ester **A-2** obtained is saponified to form the free acid **A-3** (the ethyl ester with LiOH or NaOH, for example) and the amide coupling is carried out with an amino component **ED-3**.

Alternatively (synthesis method 2) first of all the saponification and amide coupling to form the azide **A-6** may also take place starting from azide **A-1**, the example compounds **I** then being obtained by final 1,3-dipolar cycloaddition with alkyne **ED-2**.

Starting from **ED-1** first of all the saponification to form the free acid **A-4** and then the amide coupling with **ED-3** to form the amide **A-5** may also be carried out (synthesis method 3) before the reaction sequence is completed by the formation of the triazole ring via the intermediate **A-6**.

15 Synthesis of Examples I-1 – I-207

a) Method of synthesising **A-1a**

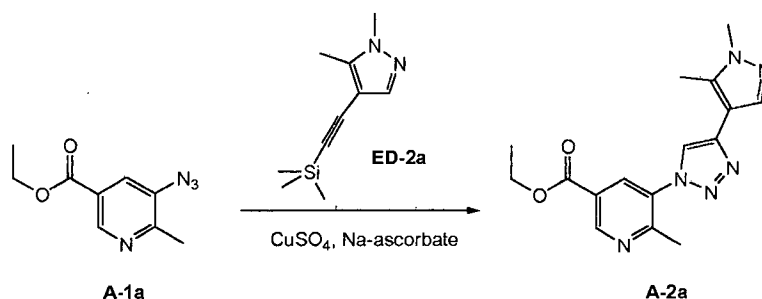


Ester **ED-1a** (743 mg, 2.65 mmol) is suspended in 12.5 N aqueous hydrochloric acid (2.5 mL) and at RT the mixture is stirred for 2 h. 13 mL of H₂O are added, the mixture is cooled to 0 °C, a cooled aqueous NaNO₂ solution (219 mg, 3.18 mmol in 3.5 mL H₂O) is slowly added thereto and the mixture is stirred for 30 min. At 0 °C an aqueous NaN₃ solution (209 mg, 31.8 mmol in 3.5 mL H₂O) is added and the mixture is stirred for a further 30 min. It is diluted with water and extracted 3 x with DCM (30 mL each time). The combined organic phases are dried on MgSO₄, filtered and evaporated down. The azide **A-1a** thus obtained (HPLC-MS: *t*_{Ret.} = 1.42 min; MS (M+H)⁺ = 207) is further

reacted directly without any additional cleaning step.

Analogously to the method of synthesising **A-1a** further azides **A-1** are obtained from the corresponding educts **ED-1**.

b) Method of synthesising **A-2a**



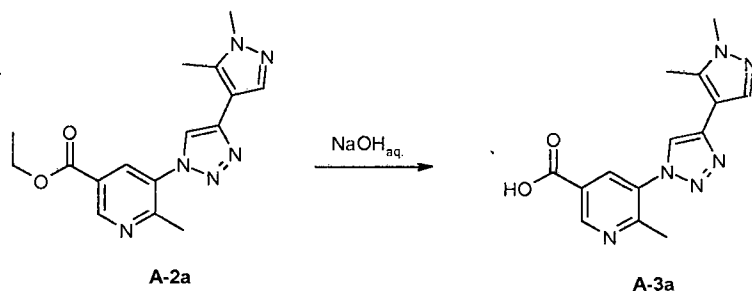
5

In order to cleave the trimethylsilyl group 1,5-dimethyl-4-trimethylsilanylethynyl-1H-pyrazole **ED-2a** (760 mg, 3.95 mmol) is placed in MeOH (10 mL) and stirred overnight at RT together with KF (374 mg, 6.43 mmol). Then **A-1a** (546 mg, 2.65 mmol), sodium ascorbate (577 mg, 2.91 mmol in 2 mL H₂O) and 1.2 mL of a 0.8 M aqueous CuSO₄ solution are added and the mixture is stirred overnight at RT. The reaction mixture is

10 evaporated down using the rotary evaporator, taken up in H₂O and extracted 3 x with DCM. The combined organic phases are dried on MgSO₄, filtered and evaporated down. The residue is taken up in a little DMF and purified by preparative HPLC. The product-containing fractions of **A-2a** are freeze-dried.

15 Analogously to the method of synthesising **A-2a** further intermediates **A-2** are obtained from the corresponding components **A-1** and **ED-2**.

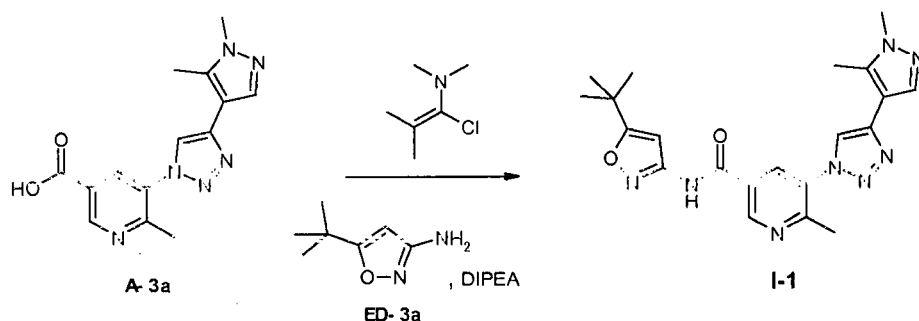
c) Method of synthesising **A-3a**



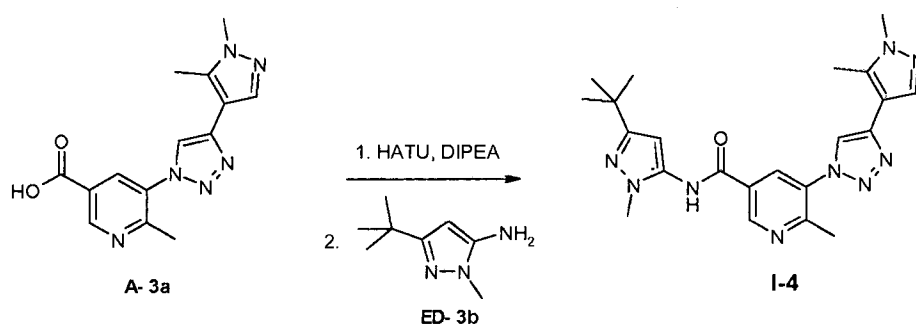
A-2a (530 mg, 1.70 mmol) is taken up in H₂O (3 mL) and MeOH (1.5 mL), combined with 1.0 M sodium hydroxide solution (6.0 mL) and stirred for 2 h at 40 °C. The mixture is neutralised with hydrochloric acid and evaporated down using the rotary evaporator. The residue is taken up in a little DMF and purified by preparative HPLC. The product-containing fractions of **A-3a** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 0.36$ min; MS (M+H)⁺ = 299) are freeze-dried.

Analogously to this method other free acids **A-3** are obtained from the corresponding esters **A-2**.

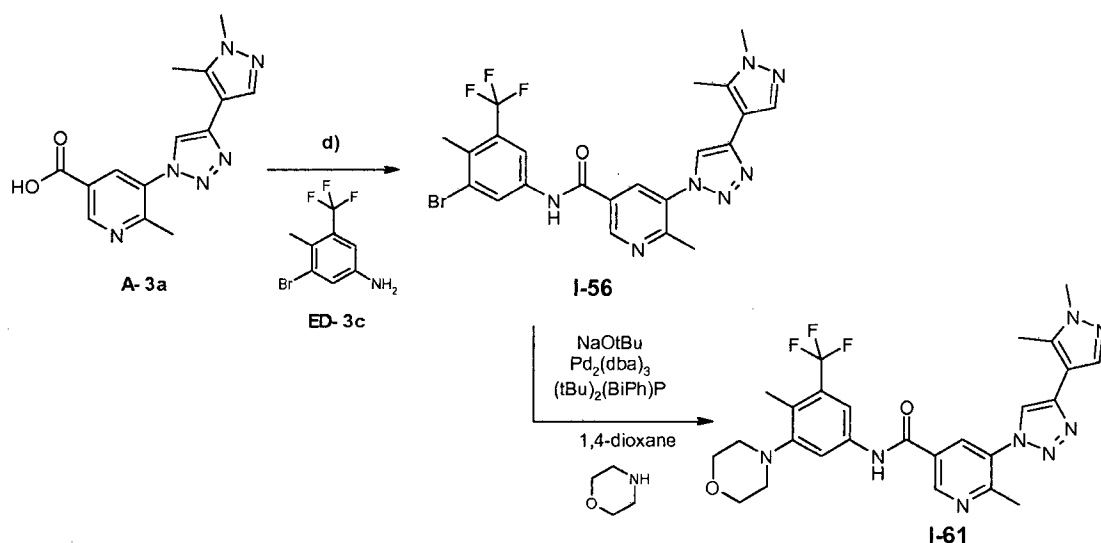
d) Method of synthesising example compound I-1 (method A – activation using GHOCET reagent)



A-3a (55.8 mg, 0.19 mmol) is placed in DCM (3 mL), combined with 1-chloro-*N,N*,2-trimethylpropenylamine (43 µL, 0.19 mmol) and stirred overnight at RT. 5-*tert*-butylisoxazol-3-ylamine **ED-3a** (25.5 mg, 0.18 mmol) dissolved in DCM and DIPEA (79 µL, 0.46 mmol) are added and the mixture is stirred for 3 h at RT. Then it is evaporated down using the rotary evaporator, the residue is taken up in a little DMF and purified by preparative HPLC. The product-containing fractions of **I-1** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 1.47$ min; MS (M+H)⁺ = 421) are freeze-dried.

e) Method of synthesising example compound I-4 (method B – activation with HATU)

A-3a (75.2 mg, 0.25 mmol) is placed in THF (3 mL), mixed with HATU (112 mg, 0.35 mmol) and DIPEA (50 μ L, 0.30 mmol) and stirred for 30 min at RT. Then 5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-ylamine ED-3b (47.1 mg, 0.31 mmol) are added and the mixture is left overnight at RT and stirred for a further 24 h at 50 °C. Then it is evaporated down using the rotary evaporator, the residue is taken up in a little DMF and purified by preparative HPLC. The product-containing fractions of I-4 (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 1.38$ min; MS $(M+H)^+ = 434$) are freeze-dried.

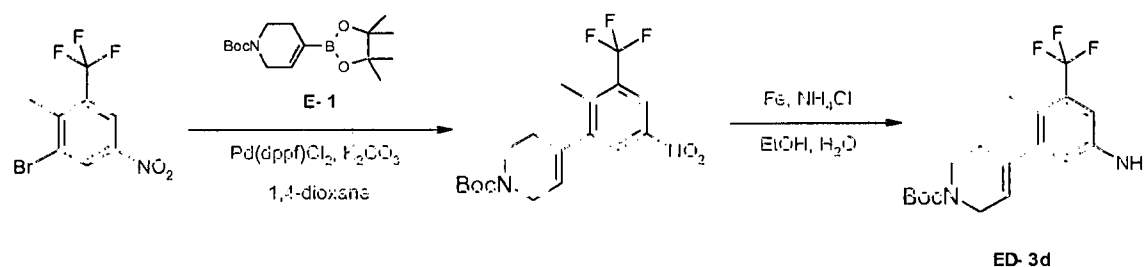
d) Method of synthesising the example compounds I-56 and I-61

A-3a (1.30 g, 3.05 mmol) is activated as described in reaction method d) and reacted with ED-3c (1.00 g, 3.07 mmol). The product-containing fractions of I-56 (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} =$

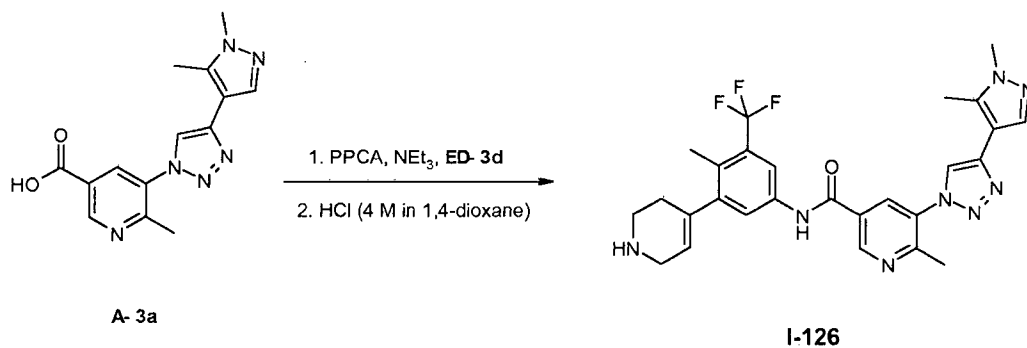
2.02 min; MS (M+H)⁺ = 534/536) are freeze-dried.

I-56 (75 mg, 0.14 mmol) is placed in 1,4-dioxane (2 mL) with NaOtBu (55 mg, 0.56 mmol), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0.03 mmol) and biphenyl-2-yl-di-*tert*-butyl-phosphane (19 mg, 0.06 mmol), mixed with morpholine (50 µL, 0.57 mmol) and stirred overnight at 45 °C under argon in a sealed vial. Then the reaction mixture is filtered, diluted with DMF and H₂O and purified by preparative HPLC. The product-containing fractions of **I-61** (HPLC-MS: *t*_{Ret.} = 1.86 min; MS (M+H)⁺ = 541) are freeze-dried.

g) Method of synthesising the example compounds I-126 and I-97

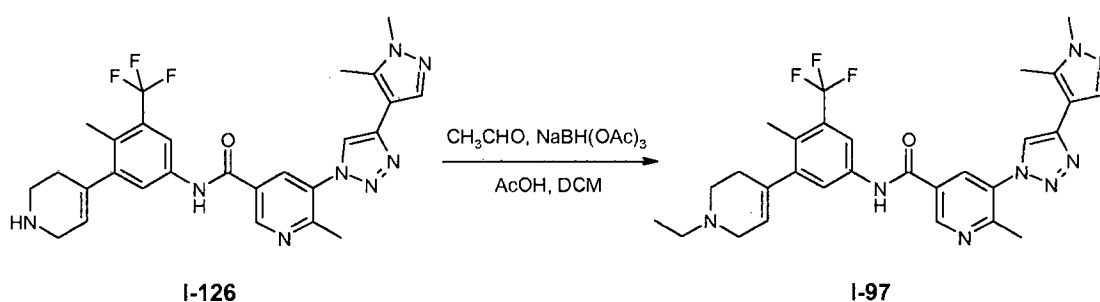


- 3-bromo-5-trifluoromethyl-4-methyl-nitrobenzene (1.01 g, 3.55 mmol), *tert*. butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridine-1-carboxylate (1.38 g, 4.45 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (434 mg, 0.53 mmol) and K₂CO₃ (1.61 g, 11.6 mmol) are placed in 1,4-dioxane (10 mL) and H₂O (3 mL) under protective gas and stirred for 1.5 h at 100 °C. After cooling the reaction mixture is diluted with DCM and H₂O and the aqueous phase is separated off. The organic phase is filtered through silica gel, evaporated down using the rotary evaporator, the residue is taken up in EtOAc and washed with saturated NaCl solution. The organic phase is dried on MgSO₄, filtered and evaporated down using the rotary evaporator. The intermediate compound thus obtained (HPLC-MS: *t*_{Ret.} = 2.34 min) is used further without any further purification steps.
- The intermediate compound obtained (1.30 g, 2.36 mmol) is placed in EtOH (15 mL), combined with NH₄Cl solution (67 mg, 1.26 mmol in 20 mL H₂O) and heated to 75 °C. Fe chips are added batchwise (1.36 g, 24.4 mmol) and the mixture is stirred for 30 min at 75 °C. The reaction mixture is filtered through a glass fibre filter, washed with MeOH and the filtrate is evaporated down using the rotary evaporator. The **ED-3d** thus obtained is further used without any further purification steps.



A-3a (839 mg, 2.35 mmol) and **ED-3d** (609 mg, 2.04 mmol) are placed in THF (8 mL) and combined with NEt_3 (1.6 mL, 11.5 mmol). Propanephosphonic acid cycloanhydride (3.1 mL, 50 % in DMF, 5.31 mmol) is added and the mixture is stirred for 2.5 h at RT. The reaction mixture is evaporated down using the rotary evaporator, the residue is taken up in a little DMF and purified by preparative HPLC. The product-containing fractions of the still Boc-protected example compound **I-126** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 2.20$ min; $\text{MS (M+H)}^+ = 635$) are freeze-dried.

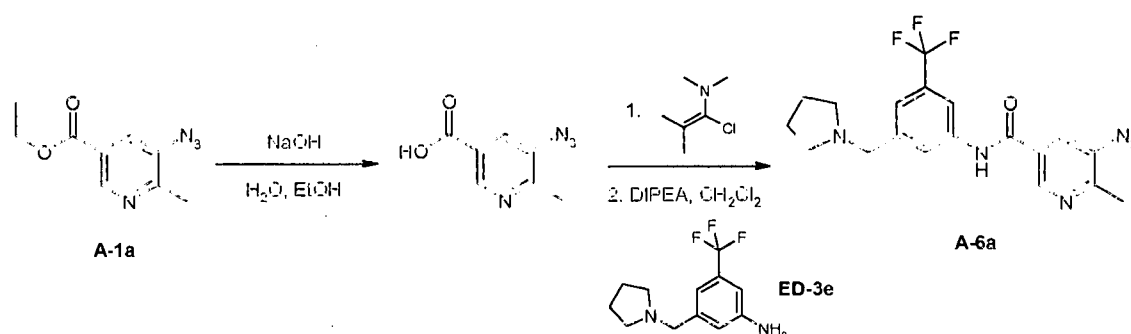
The still Boc-protected example compound (241 mg, 0.38 mmol) is placed in 1,4-dioxane (5 mL), combined with conc. HCl (1 mL) and stirred for 2 h at RT. The reaction mixture is evaporated down using the rotary evaporator, the residue is taken up in a little DMF and H_2O and purified by preparative HPLC. The product-containing fractions of **I-126** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 1.79$ min; $\text{MS (M+H)}^+ = 537$) are freeze-dried.



I-126 (75 mg, 0.14 mmol) is placed in DCM (1.5 mL), combined with AcOH (40 μL , 0.70 mmol) and acetaldehyde (16 μL , 0.28 mmol) and stirred for 30 min. Then sodium trisacetoxyborohydride (51 mg, 0.24 mmol) is added and the mixture is stirred for 2 d at

RT. The reaction mixture is evaporated down using the rotary evaporator, the residue is taken up in a little MeOH and H₂O and purified by preparative HPLC. The product-containing fractions of **I-97** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 1.98$ min; MS (M+H)⁺ = 565) are freeze-dried.

5 **h) Method of synthesising A-6a**



A-1a (1.49 g, 7.08 mmol) is taken up in water (1 mL) and EtOH (7.5 mL), combined with sodium hydroxide solution (8 M, 3.5 mL) and stirred for 2 h at 40 °C. The reaction mixture is evaporated down, the still moist residue is taken up in hydrochloric acid and filtered.

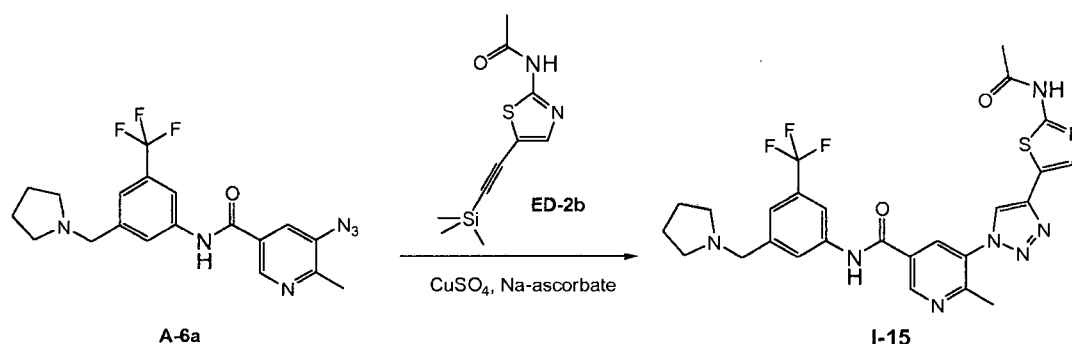
- 10 The filtrate is evaporated down again, taken up in a little DMF and purified by preparative HPLC. The product-containing fractions of the free carboxylic acid are freeze-dried.

The free nicotinic acid (75 mg, 0.42 mmol) is placed in DCM (2.5 mL), mixed with 1-chloro-N,N,2-trimethylpropenylamine (145 µL, 1.10 mmol) and stirred for 3.5 h at RT. Aniline **ED-3e** (104 mg, 0.43 mmol) and DIPEA (108 µL, 0.63 mmol) are added and the

- 15 mixture is stirred for 1 h at RT. The reaction mixture is evaporated down, taken up in a little DMF and purified by preparative HPLC. The product-containing fractions of **A-6a** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 2.10$ min; MS (M+H)⁺ = 405) are freeze-dried.

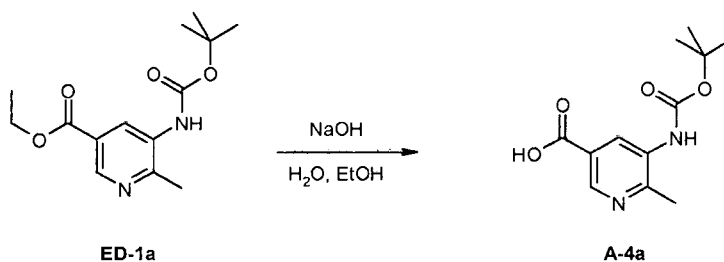
Analogously to this method other azides **A-6** may be obtained from the corresponding azides **A-1**.

i) Method of synthesising example compound I-15



ED-2b (66.2 mg, 0.26 mmol) is taken up in MeOH (3 mL), mixed with KF (29.4 mg, 0.51 mmol) and stirred for 3 h at 30 °C. Then A-6a (71.0 mg, 0.18 mmol), 0.8 M aqueous
 5 CuSO₄ solution (22 µL, 0.02 mmol) and Na-ascorbate (36.3 mg, 0.18 mmol) are added and the mixture is stirred for a further 4 d at 40 °C. The reaction mixture is evaporated down using the rotary evaporator, the residue is taken up in a little DMF and purified by preparative HPLC. The product-containing fractions of I-15 (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 1.84$ min; MS (M+H)⁺ = 571) are freeze-dried.

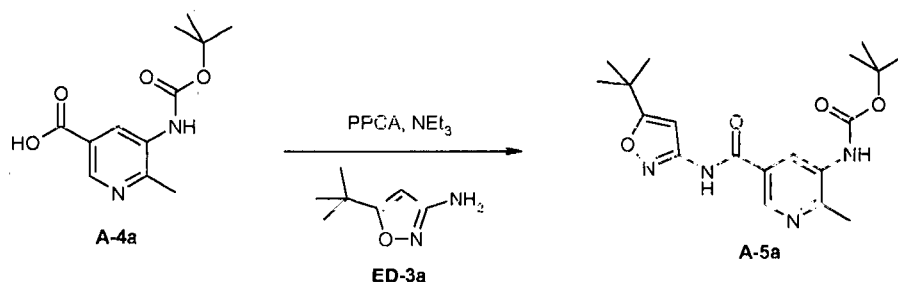
10 j) Method of synthesising A-4a



ED-1a (28.4 g, 101 mmol) is taken up in MeOH (120 mL) and H₂O (100 mL), mixed with sodium hydroxide solution (80 mL, 2 M in H₂O) and stirred for 8 h at 120 °C. Then the volatile constituents are eliminated using the rotary evaporator and the residue is slowly
 15 acidified to pH 4 with hydrochloric acid (2 N), during which time a partial quantity of A-4a (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 0.34$ min; MS (M+H)⁺ = 253) is precipitated as a solid which is isolated by filtration. The filtrate is extracted three times with EtOAc, dried on MgSO₄, filtered and evaporated down using the rotary evaporator, while further product A-4a is

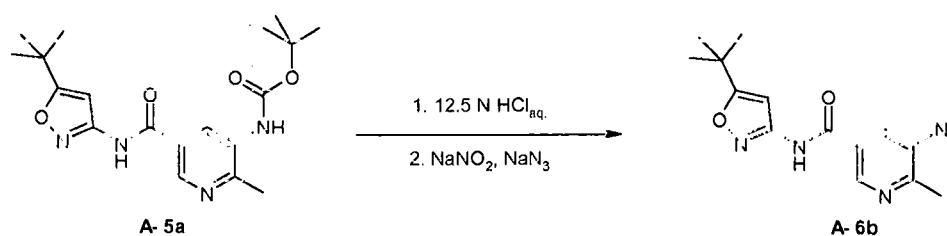
isolated.

k) Method of synthesising A-5a



Propanephosphonic cycloanhydride (52.5 mL, 50 % in EtOAc) is slowly added dropwise
 5 to **A-4a** (14.7 g, 58.4 mmol), **ED-3a** (9.06 g, 62.7 mmol) and NEt_3 (27 mL, 195 mmol) in
 THF (159 mL) and the mixture is stirred overnight at RT. After filtration of the reaction
 mixture the filtrate is evaporated down using the rotary evaporator and the residue is
 combined with H_2O , during which time **A-5a** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 1.83$ min; MS
 $(\text{M}+\text{H})^+ = 375$) is precipitated as a solid which is filtered off and is used further without
 10 any additional purification steps.

l) Method of synthesising A-6b

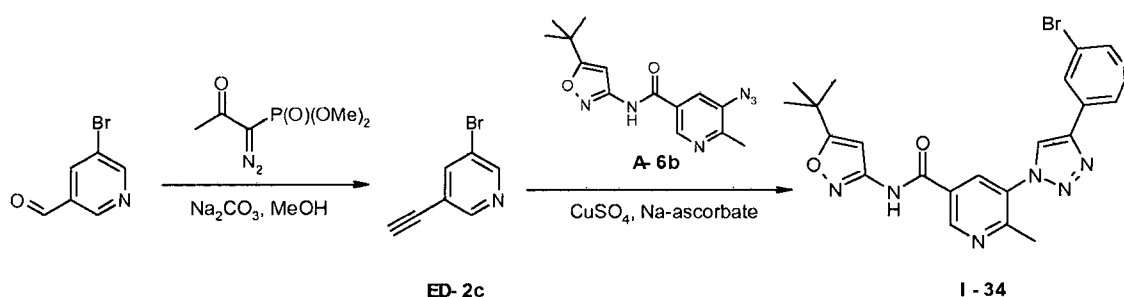


In order to cleave the Boc protective group **A-5a** (20.5 g, 54.8 mmol) is placed in 12.5 N
 hydrochloric acid (15 mL) and stirred overnight at RT. Then the reaction mixture is cooled
 15 to 0°C , a pre-chilled solution of NaNO_2 (4.88 g, 70.8 mmol) in H_2O is slowly added
 dropwise thereto and the mixture is stirred for another 90 min. Then at 0°C NaN_3 (4.39 g,
 66.9 mmol) dissolved in H_2O is slowly added and the reaction mixture is stirred for
 30 min. By diluting with H_2O a precipitate is formed which is filtered off and dissolved in
 DCM. The organic phase is extracted twice with H_2O and evaporated down using the
 20 rotary evaporator. **A-6b** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 1.70$ min; MS $(\text{M}-\text{H})^+ = 301$) is recrystallised

from a little isopropanol to purify it.

Analogously to methods **k)** and **l)** further azides **A-6** are obtained from the corresponding carboxylic acids **A-4** and the amines **ED-3** with the amides **A-5** as intermediate compounds.

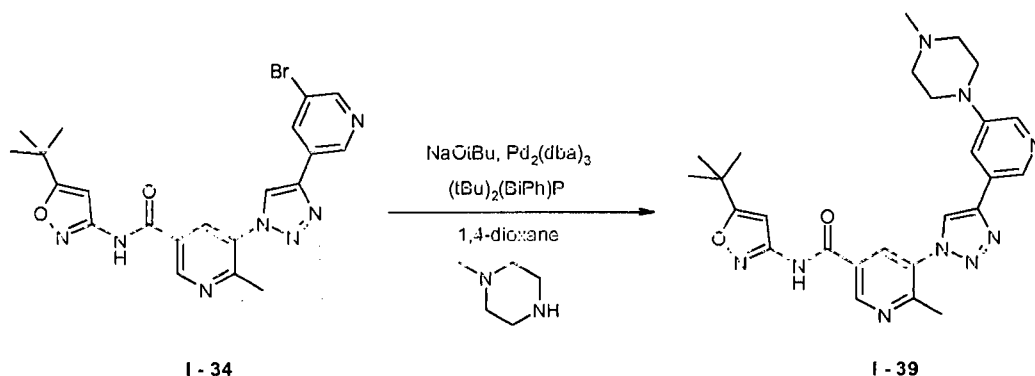
5 **m) Method of synthesising example compound I-34**



5-bromo-pyridine-3-carbaldehyde (1.48 g, 7.71 mmol) and das BESTMANN-OHIRA reagent (2.03 g, 10.6 mmol) are placed in MeOH (20 mL), combined with K₂CO₃ (1.16 g, 8.37 mmol) and stirred for 12 h at RT. Then the reaction mixture is evaporated down using
 10 the rotary evaporator, the residue is taken up in DCM and extracted three times with H₂O. The organic phase is dried on MgSO₄, filtered and evaporated down using the rotary evaporator. **ED-2c** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 1.37$ min) is obtained which is used further without any additional purification steps.

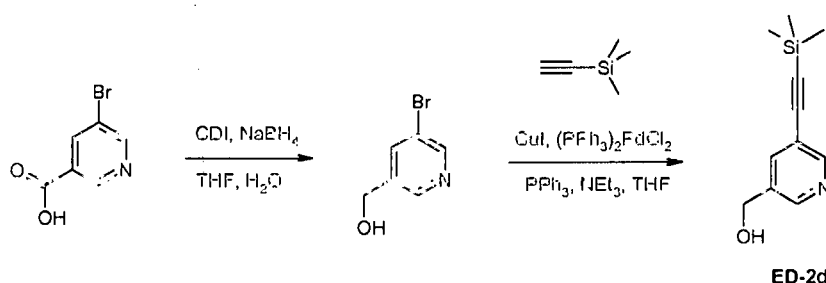
ED-2c (1.67 g, 9.15 mmol) is placed in MeOH (40 mL), combined first of all with **A-6b**
 15 (2.00 g, 6.66 mmol) and after 5 min successively with an aqueous sodium ascorbate solution (6.0 mL, 1 M) and an aqueous CuSO₄ solution (14 mL, 0.1 M) and stirred for 48 h at 45 °C. Then the reaction mixture is evaporated down using the rotary evaporator, the residue is taken up in H₂O and the precipitate formed is filtered off. The solid is stirred with saturated EDTA solution, filtered off again and **I-34** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 1.79$ min; MS
 20 (M+H)⁺ = 482/484) is obtained. For further purification some of the solid is taken up in DMF and purified by preparative HPLC. The product-containing fractions of **I-34** are freeze-dried.

n) Method of synthesising example compound I-39



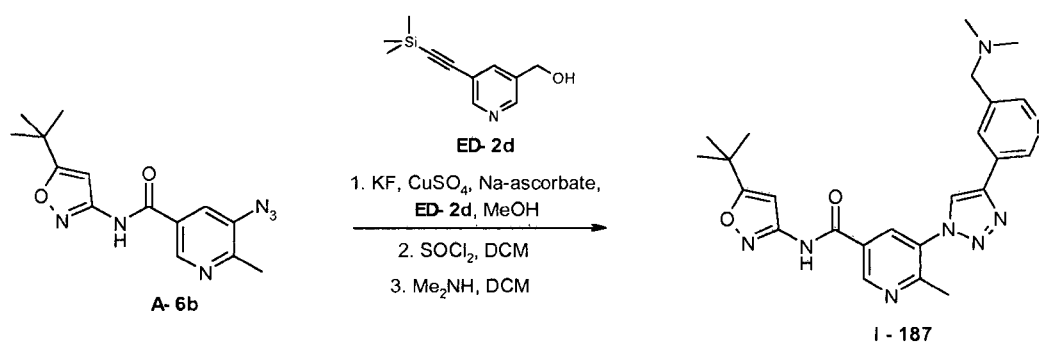
I-34 (66 mg, 0.14 mmol), NaOtBu (65 mg, 0.65 mmol), biphenyl-2-yl-di-*tert*-butylphosphane (16 mg, 0.06 mmol) and Pd₂(dba)₃ (35 mg, 0.04 mmol) are placed in 1,4-dioxane (2 mL) under a protective gas atmosphere, combined with *N*-methylpiperazine (60 mg, 0.60 mmol) and stirred overnight at 45 °C in a sealed reaction vessel. Then the reaction mixture is diluted with H₂O and DMF and purified by preparative HPLC. The product-containing fractions of I-39 (HPLC-MS: *t*_{Ret.} = 1.62 min; MS (M+H)⁺ = 502) are freeze-dried.

o) Method of synthesising example compound I-187



5-Bromonicotinic acid (3.44 g, 17.0 mmol) is placed in THF (40 mL), combined with CDI (3.00 g, 18.5 mmol) and stirred for 2 h at 50 °C. Then while cooling with ice the reaction mixture is poured onto an aqueous NaBH₄ solution (600 mg, 15.9 mmol in 100 mL H₂O), stirred for 3 d at RT and extracted 7 x with DCM. The combined organic phases are dried on Na₂SO₄, filtered and evaporated down using the rotary evaporator. The (5-bromopyridin-3-yl)-methanol thus obtained (HPLC-MS: *t*_{Ret.} = 0.21 min; MS (M+H)⁺ = 188/190) is further used without any further purification steps.

(5-bromo-pyridin-3-yl)-methanol (3.00 g, 16.0 mmol) is placed in THF (60 mL) and NEt₃ (6 mL) under protective gas, combined with CuI (100 mg, 0.53 mmol), (PPh₃)₂Cl₂ (430 mg, 0.61 mmol), PPh₃ (180 mg, 0.69 mmol) and TMS-acetylene (2.9 mL, 20.9 mmol) and stirred for 1 h at 80 °C. The reaction mixture is evaporated down using the rotary
 5 evaporator and purified by normal phase chromatography (DCM/MeOH; 90:10). The product-containing fractions of **ED-2d** (HPLC-MS: t_{Ret.} = 1.81 min; MS (M+H)⁺ = 206) are evaporated down using the rotary evaporator.



ED-2d (1.00 g, 3.30 mmol) is placed in MeOH (20 mL), mixed with KF (310 mg, 5.33 mmol) and stirred for 2 h at RT. Then **A-6b** (300 mg, 1.00 mmol) in MeOH (20 mL),
 10 aqueous sodium ascorbate solution (2.5 mL, 1 M) and aqueous CuSO₄ solution (788 µL, 0.8 M) are added successively and the mixture is stirred for 4 h at 50 °C. MeOH is eliminated using the rotary evaporator and the residue is combined with H₂O. The resulting precipitate of the hydroxymethyl compound formed is filtered off, dried in the vacuum
 15 dryer and further used without any further purification steps.

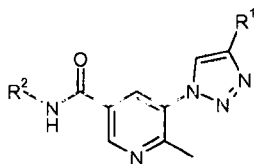
The crude product of the hydroxymethyl compound (1.4 g, 3.23 mmol) is placed in DCM (30 mL) and DMF (3 mL), combined with SOCl₂ (3.0 mL) and refluxed for 1 h. Then the reaction mixture is evaporated down using the rotary evaporator, taken up in DCM/MeOH, the resulting precipitate of the product is filtered off and purified by normal phase
 20 chromatography (DCM/MeOH; gradient from 100:0 to 40:60). The product-containing fractions of the chloromethyl compound initially obtained as a further intermediate product (HPLC-MS: t_{Ret.} = 1.68 min; MS (M+H)⁺ = 452) are evaporated down using the rotary evaporator.

The chloromethyl compound obtained (80.0 mg, 0.18 mmol) is placed in DCM (3 mL) and

DMF (1 mL), combined with dimethylamine (17 mg, 0.35 mmol) and stirred overnight at 50 °C. Then the reaction mixture is evaporated down using the rotary evaporator and purified by preparative HPLC. The product-containing fractions of **I-187** (HPLC-MS: $t_{Ret.} = 1.57$ min; MS $(M+H)^+ = 461$) are freeze-dried.

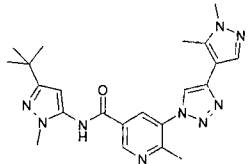
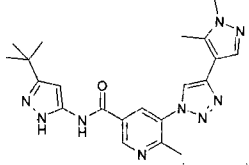
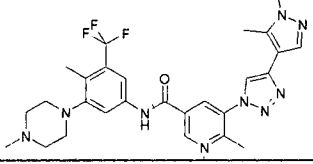
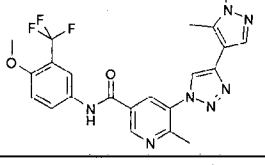
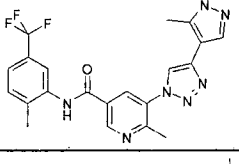
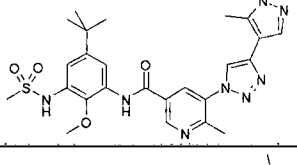
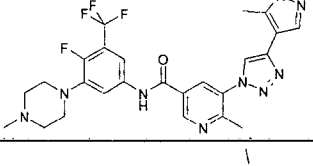
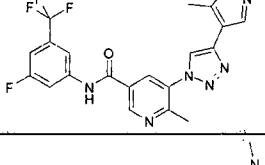
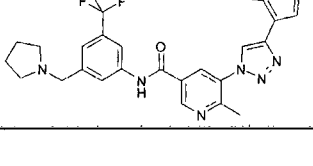
- 5 Analogously to reaction methods **a)** to **g)** described above (synthesis method 1) for synthesising the example compounds **I-1**, **I-4**, **I-56**, **I-61**, **I-97** and **I-126** or **a)**, **h)** and **i)** (synthesis method 2) for synthesising the example compound **I-15** or **j)** to **o)** (synthesis method 3) for synthesising the example compounds **I-34**, **I-39** and **I-187**, the other example compounds of type **I** in the following Table 1 (Examples **I-1** to **I-207**) or
- 10 comparable other Examples may be obtained from the corresponding precursors which are either commercially obtainable or are prepared by methods known from the literature.

Table 1

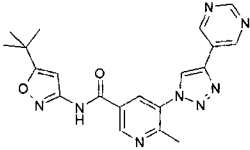
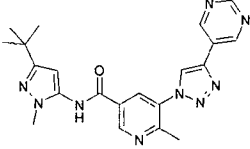
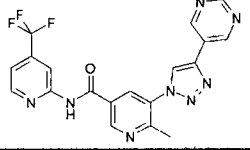
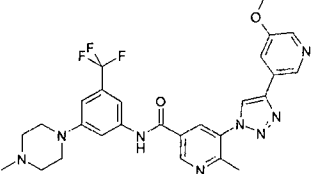
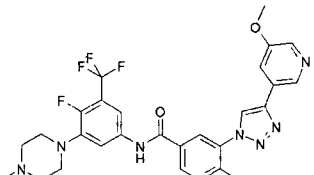
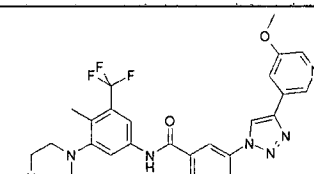
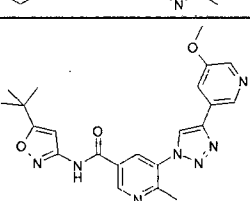
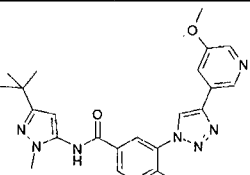


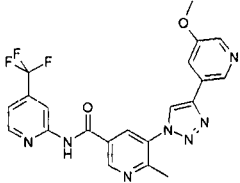
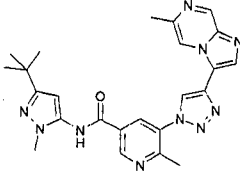
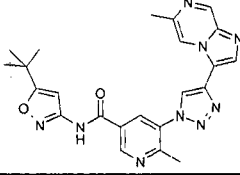
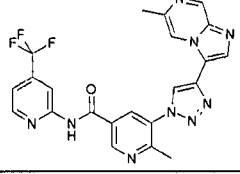
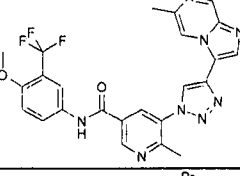
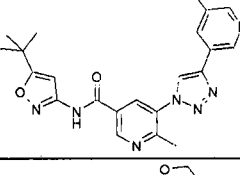
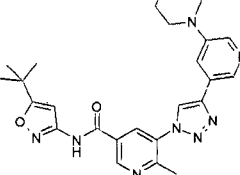
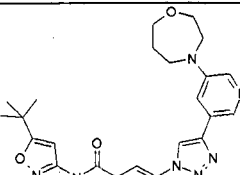
Example compounds I-1 to I-207

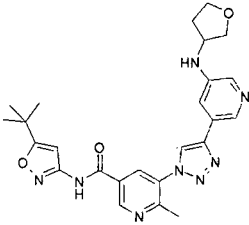
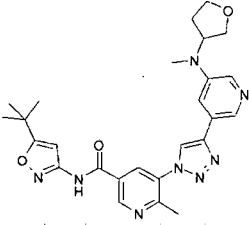
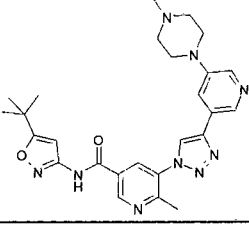
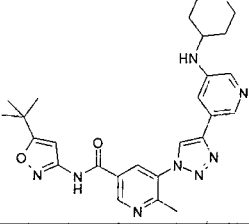
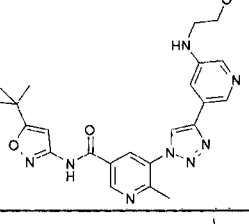
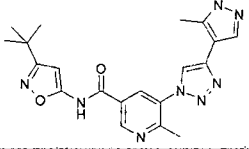
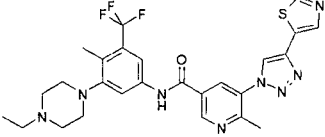
#	Structure	$t_{Ret.}$ (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$
I-1		1.47	421
I-2		1.57	443
I-3		1.80	540

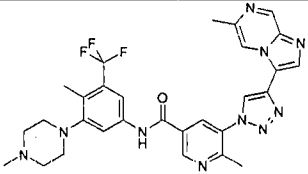
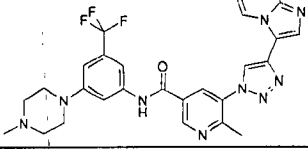
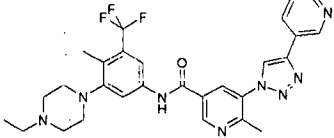
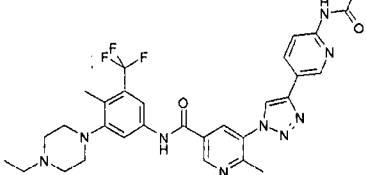
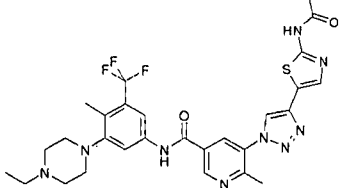
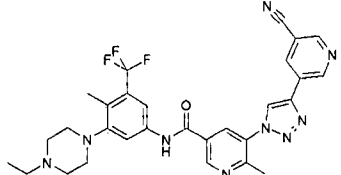
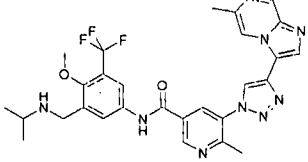
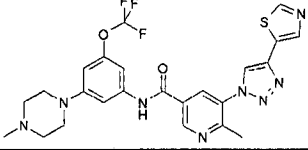
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-4		1.38	434
I-5			
I-6		1.98	554
I-7		1.84	472
I-8		1.73	456
I-9		1.37	553
I-10		1.89	558
I-11			
I-12		1.96	525

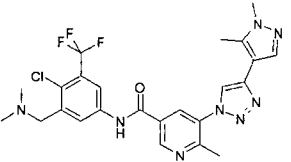
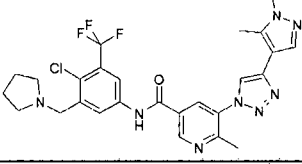
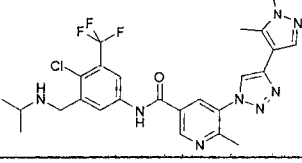
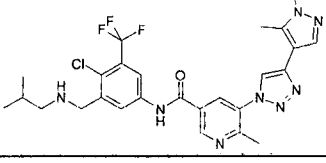
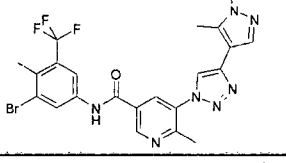
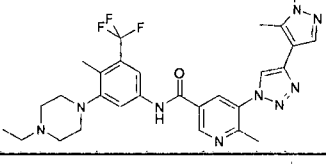
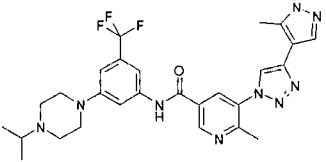
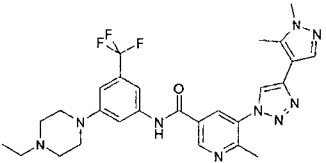
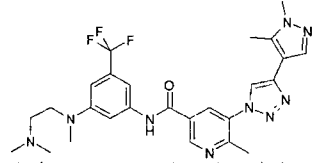
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-13		1.80	543
I-14		1.54	489
I-15		1.84	571
I-16		1.69	586
I-17			
I-18		1.65	524
I-19			
I-20		1.98	552

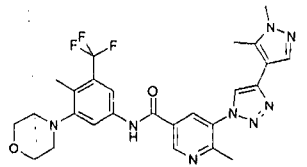
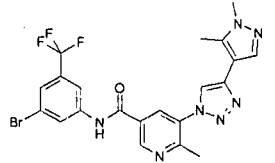
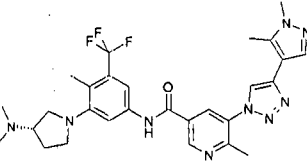
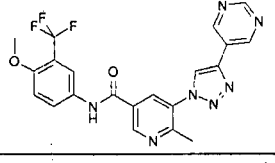
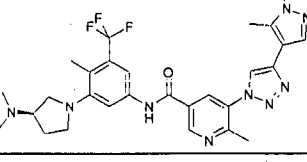
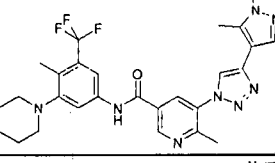
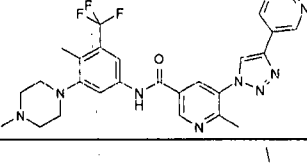
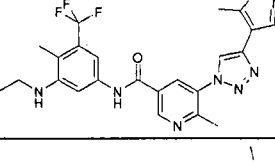
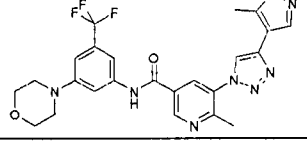
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-21		1.52	405
I-22			
I-23		1.42	427
I-24		1.85	553
I-25		1.91	571
I-26		2.21	581
I-27		1.59	434
I-28			

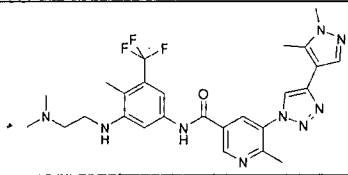
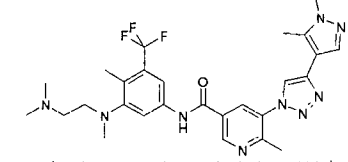
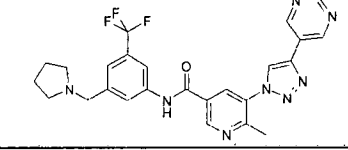
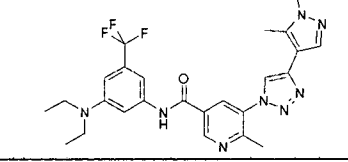
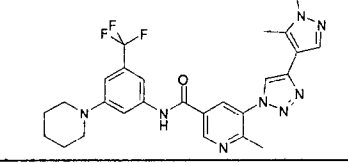
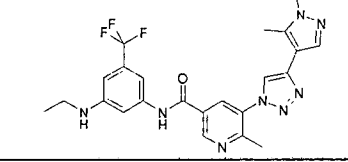
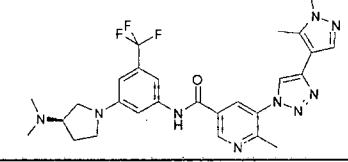
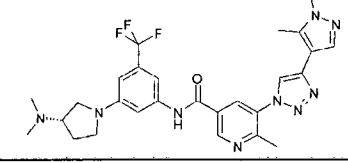
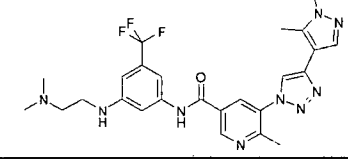
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-29		1.72	456
I-30		1.42	471
I-31			
I-32		1.71	480
I-33		1.78	509
I-34		1.85	482/484
I-35		1.63	489
I-36		1.67	503

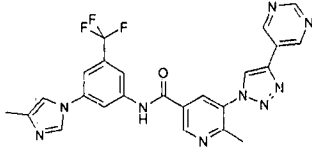
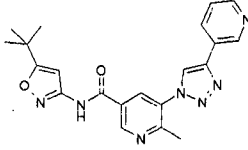
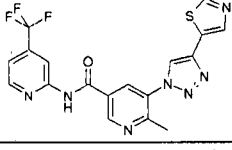
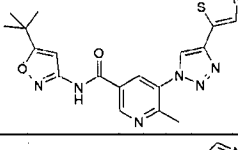
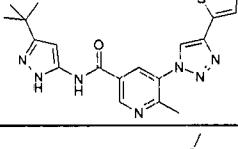
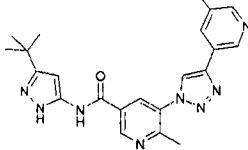
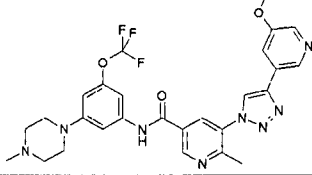
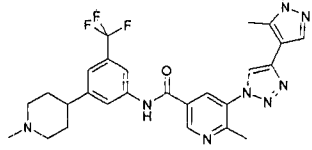
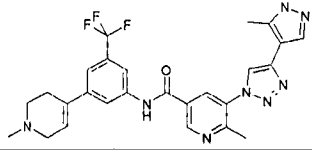
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-37		1.59	489
I-38		1.68	503
I-39		1.62	502
I-40		1.62	503
I-41		1.61	477
I-42		1.13	421
I-43		2.04	557

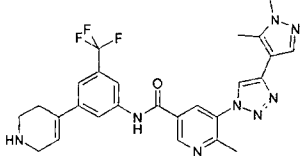
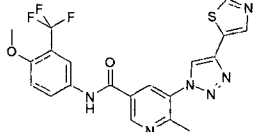
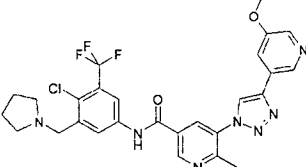
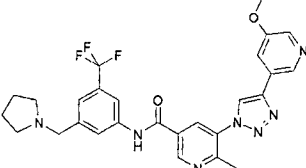
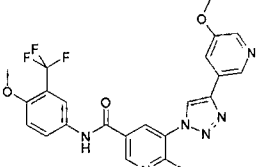
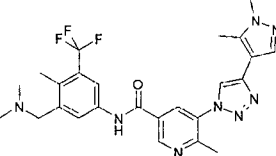
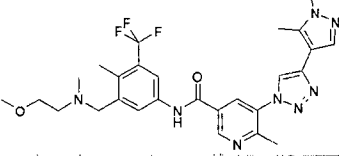
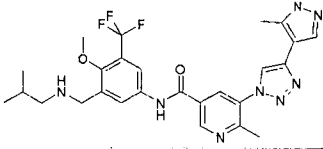
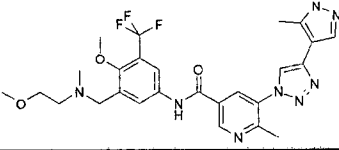
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-44		1.95	591
I-45		1.79	577
I-46		2.05	551
I-47		2.03	608
I-48		1.91	614
I-49		2.10	576
I-50		1.87	580
I-51		1.82	545

#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-52		1.94	533
I-53		2.09	559
I-54		1.96	547
I-55		2.10	561
I-56		2.02	534/536
I-57		2.03	568
I-58		1.92	568
I-59		1.85	554
I-60		1.86	542

#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-61		1.86	541
I-62		1.97	520/522
I-63		1.93	568
I-64		1.59	456
I-65		1.89	568
I-66		2.20	539
I-67		1.87	538
I-68		1.84	499
I-69		1.72	527

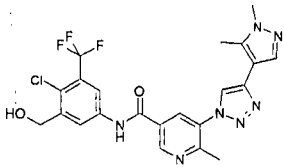
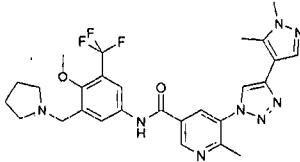
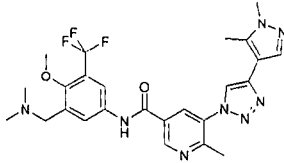
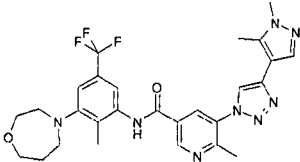
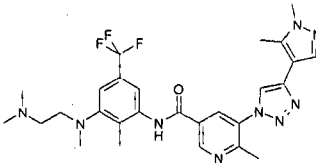
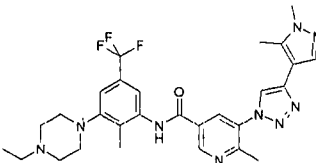
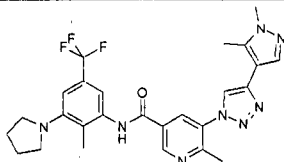
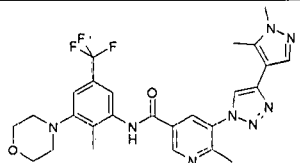
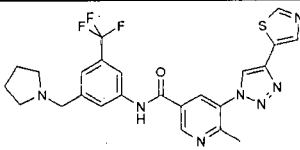
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-70		1.81	542
I-71		1.92	556
I-72		1.82	509
I-73		2.01	513
I-74		2.03	525
I-75		1.78	485
I-76		1.81	554
I-77		1.81	554
I-78		1.77	528

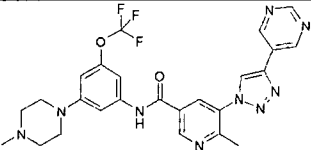
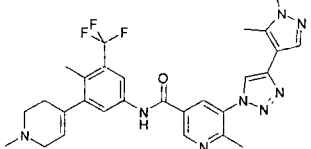
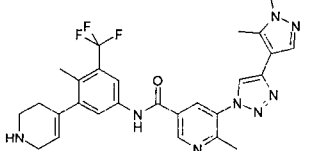
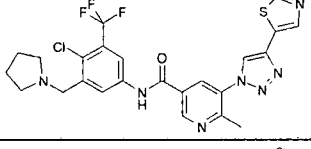
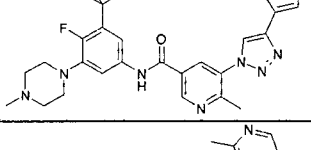
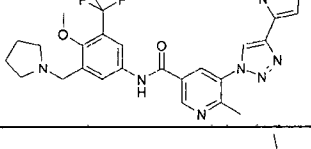
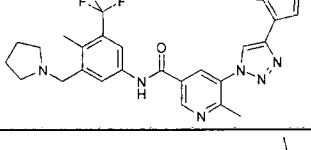
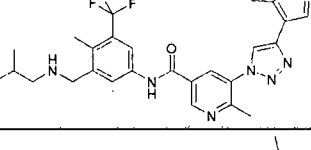
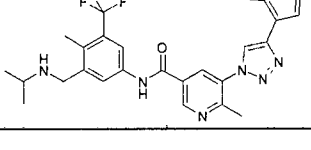
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-79		1.65	506
I-80		1.50	404
I-81		1.62	432
I-82		1.48	410
I-83		1.49	409
I-84		1.60	433
I-85		1.89	569
I-86		1.88	539
I-87		1.86	537

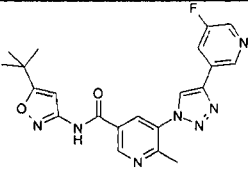
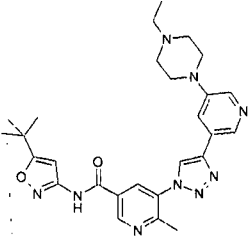
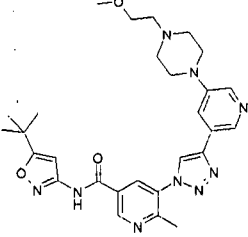
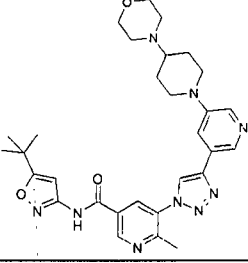
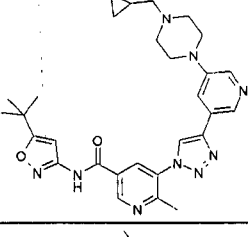
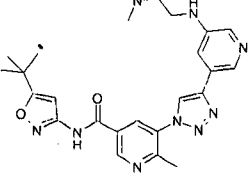
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-88		1.81	523
I-89		1.73	459
I-90		2.13	572
I-91		2.00	538
I-92		1.80	485
I-93		2.01	513
I-94		1.90	557
I-95		1.90	557
I-96		1.79	573

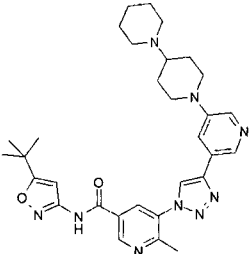
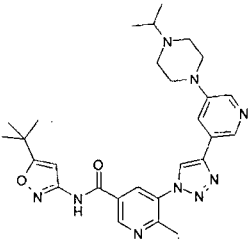
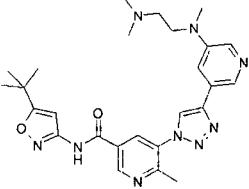
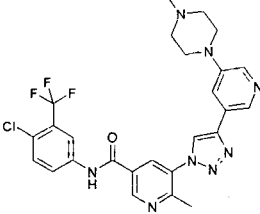
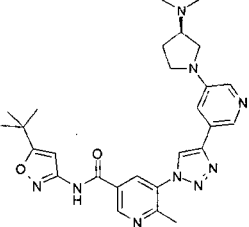
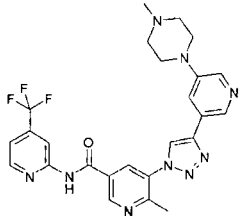
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-97		1.98	565
I-98		2.09	591
I-99		2.21	593
I-100		1.87	534
I-101		1.71	554
I-102		1.88	529
I-103		1.82	543
I-104		1.93	555
I-105		1.94	557

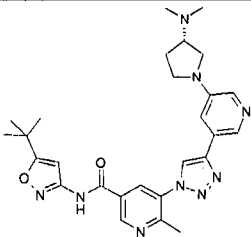
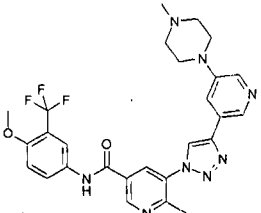
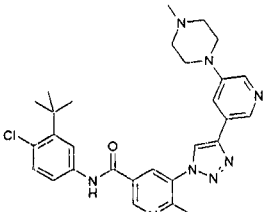
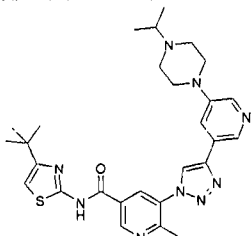
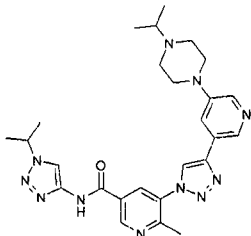
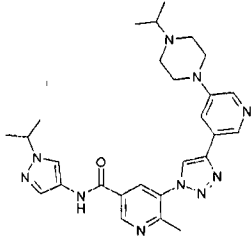
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-106		1.76	499
I-107		1.79	513
I-108		1.93	527
I-109		1.80	543
I-110		1.59	485
I-111		1.77	511
I-112		1.82	573
I-113		1.56	502
I-114		2.10	537

#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-115		1.71	506
I-116		1.89	555
I-117		1.83	519
I-118		1.79	553
I-119		1.80	556
I-120		1.80	568
I-121		1.95	525
I-122		1.73	541
I-123		1.93	514

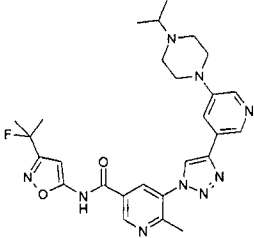
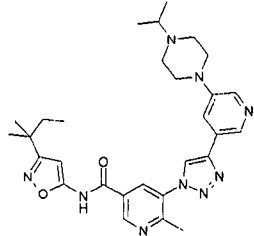
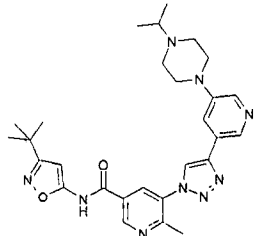
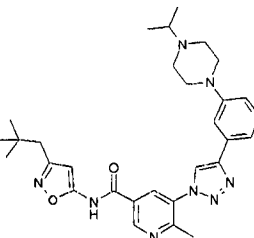
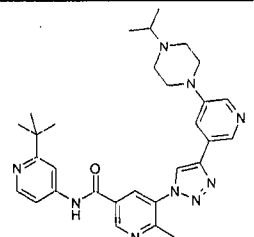
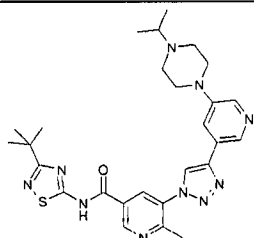
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-124		1.74	540
I-125		1.90	551
I-126		1.79	537
I-127		2.09	548
I-128		1.85	547
I-129			
I-130		2.03	539
I-131		2.05	541
I-132		1.89	527

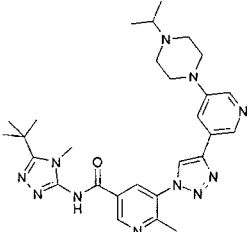
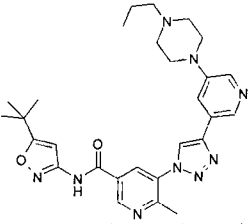
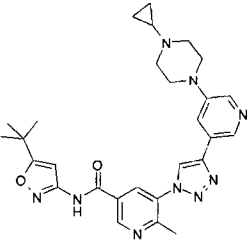
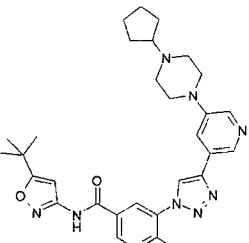
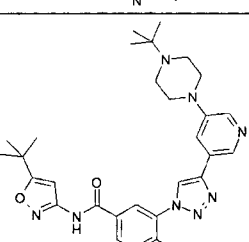
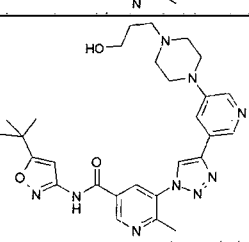
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-133			
I-134		1.75	516
I-135		1.69	546
I-136		1.68	572
I-137		1.81	542
I-138		1.68	490

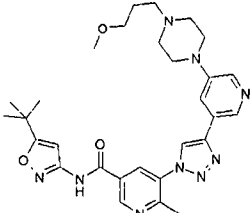
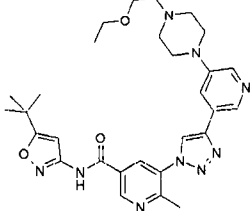
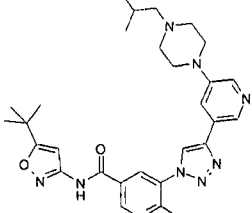
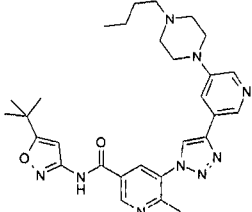
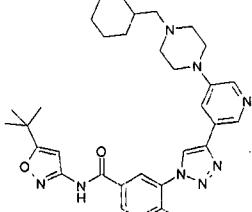
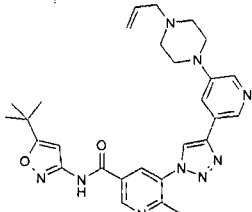
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-139		2.01	570
I-140		1.75	530
I-141		1.76	504
I-142		1.93	557
I-143		1.75	516
I-144		1.72	524

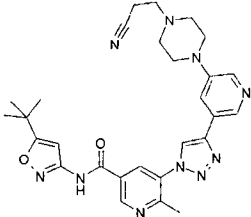
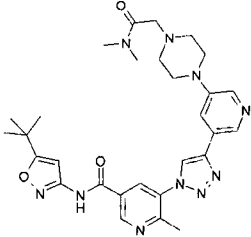
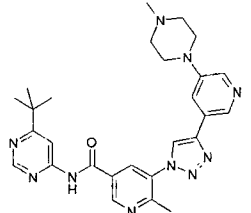
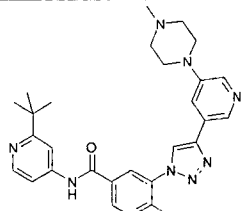
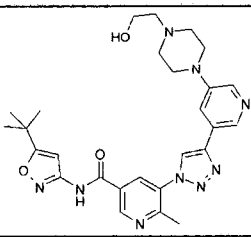
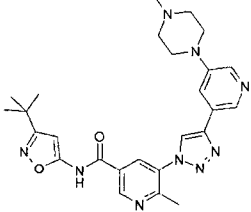
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-145		1.74	516
I-146		1.75	553
I-147		2.04	545
I-148		1.46	546
I-149		1.53	516
I-150		1.58	515

#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-151		1.58	529
I-152		1.89	552
I-153		1.21	547
I-154		1.19	516
I-155		1.82	541
I-156			

#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-157			
I-158			
I-159			
I-160			
I-161			
I-162			

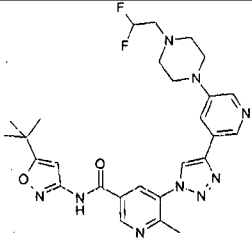
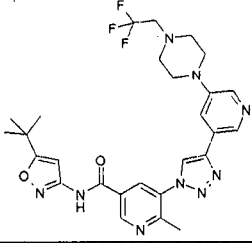
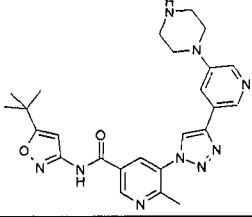
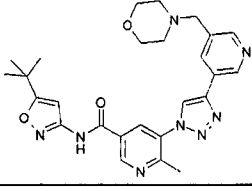
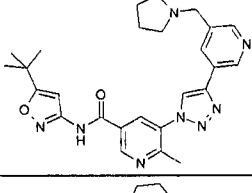
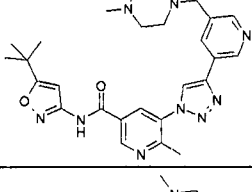
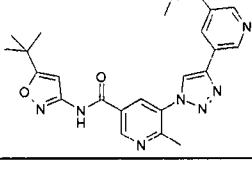
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-163			
I-164		1.81	530
I-165		1.81	528
I-166		1.93	556
I-167		1.81	544
I-168		1.52	546

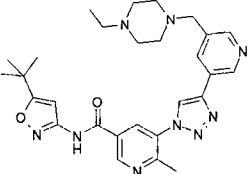
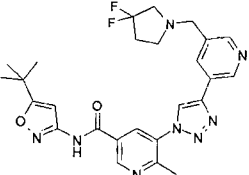
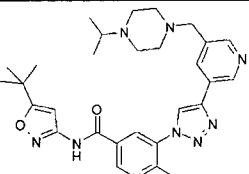
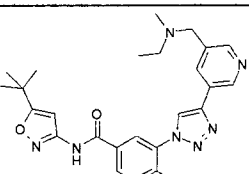
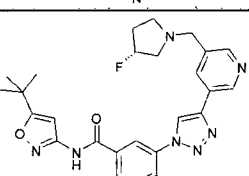
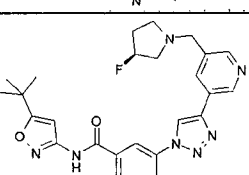
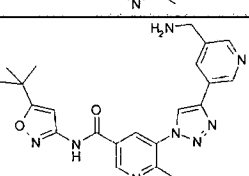
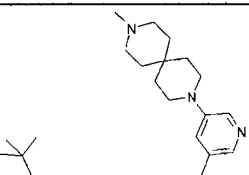
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-169		1.70	560
I-170		1.65	560
I-171		2.14	544
I-172		1.96	544
I-173		2.24	584
I-174		1.74	528

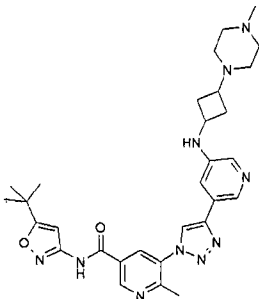
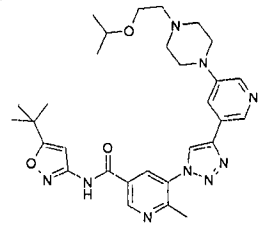
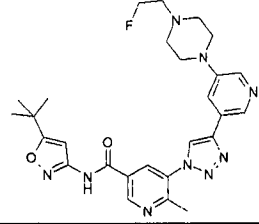
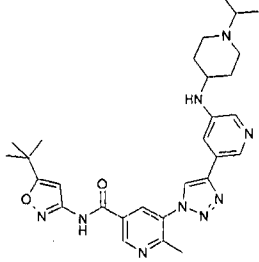
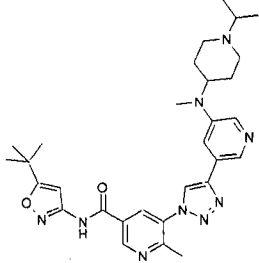
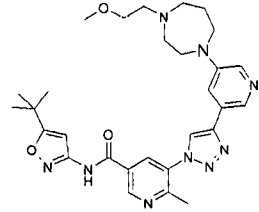
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-175		1.58	541
I-176		1.54	573
I-177		1.66	513
I-178		1.66	512
I-179		1.43	532
I-180		1.09	502

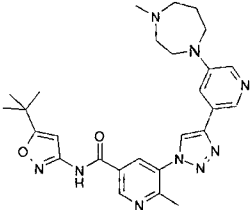
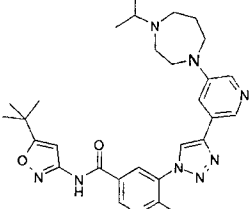
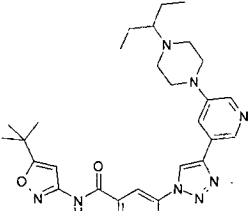
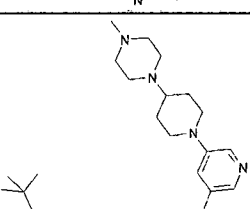
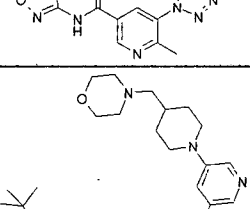
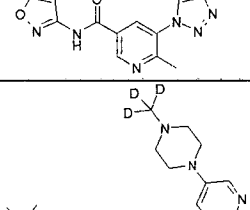
WO 2010/034838

PCT/EP2009/062551

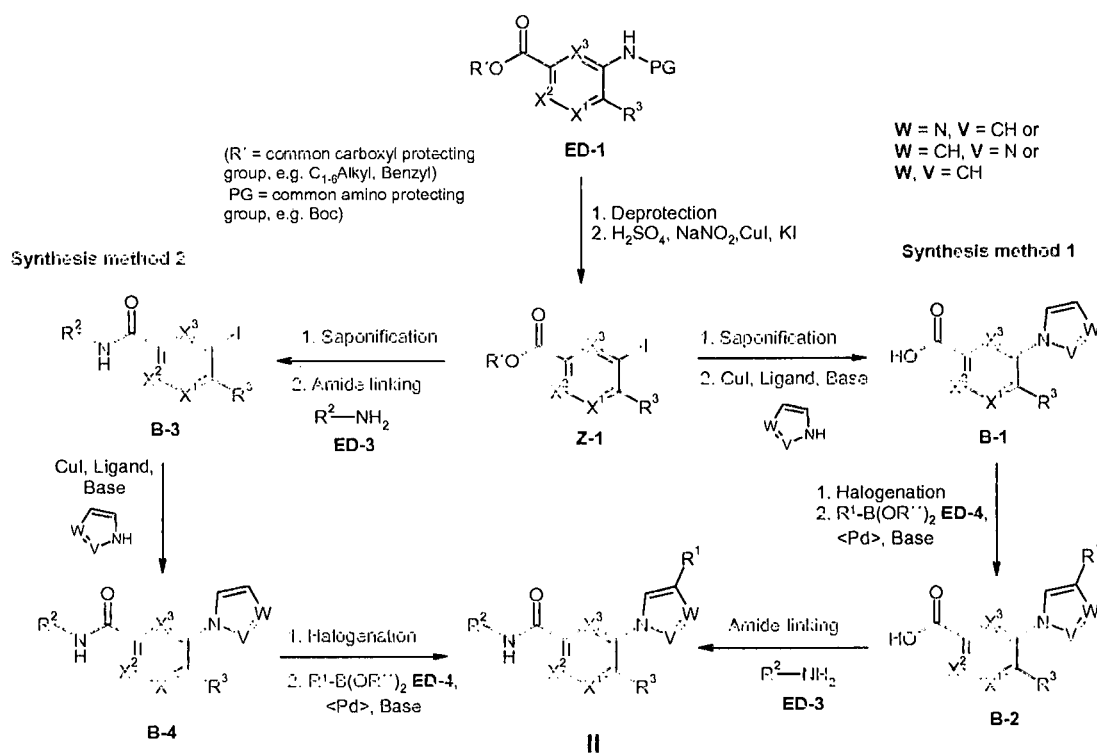
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-181		1.86	552
I-182		1.89	570
I-183		1.42	488
I-184		1.53	503
I-185		1.69	487
I-186		1.50	516
I-187		1.57	461

#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-188		1.59	530
I-189		1.75	523
I-190		1.68	544
I-191		1.77	475
I-192		1.65	505
I-193		1.65	505
I-194		1.37	433
I-195		1.80	570

#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-196		1.49	571
I-197		1.80	574
I-198		1.61	534
I-199		1.76	554
I-200		1.86	558
I-201		1.64	560

#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-202		1.61	516
I-203			
I-204		2.15	558
I-205		1.60	585
I-206		1.72	586
I-207			

Reaction scheme B

Example compounds of **type II**:

Compounds with an N-linked pyrrole, pyrazole or imidazole ring (**type II**) may for

- 5 example be prepared by one of the synthesis routes (synthesis method 1 and 2) shown in Reaction scheme B.

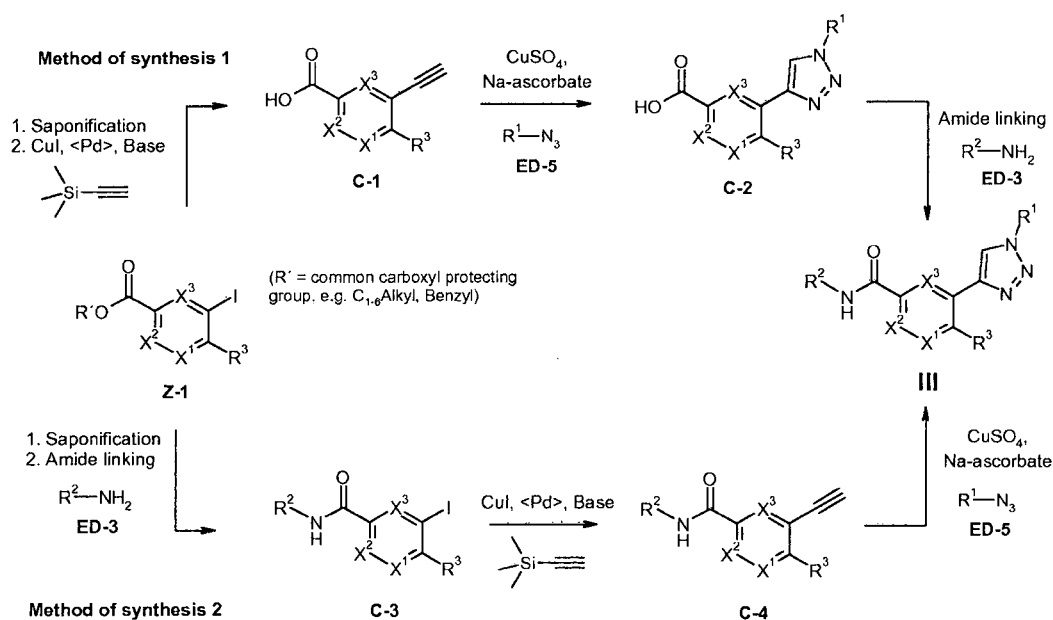
The educts used are again heteroaromatic, protected amino acid esters **ED-1**. These are converted into the iodides **Z-1** (SANDMEYER reaction) after the amino protecting group has been cleaved in sulphuric sodium nitrite solution in the presence of copper iodide and potassium iodide.

- 10 The iodides **Z-1** may then first of all (synthesis method 1) be saponified and then substituted by pyrrole, imidazole or pyrazole in the manner of an ULLMANN reaction with copper catalysis, to obtain the acids **B-1**. Selective halogenation with for example bromine, iodine, *N*-bromosuccinimide, *N*-iodosuccinimide or other halogenating reagents known from the literature and subsequent palladium-catalysed SUTURI cross-coupling reaction with a heteroarylboric acid $\text{R}^1\text{B(OH)}_2$ or a heteroarylboric acid derivative $\text{R}^1\text{B(OR}'')_2$ (**ED-4**) leads to the free acids **B-2**. If desired the saponification of the

carboxylate $-C(O)OR'$ may also only take place after the sequence of the ULLMANN-like substitution, halogenation and SUZUKI reaction, as these three transformations may also be carried out with the ester. Finally compounds of **type II** are obtained by amide coupling with components **ED-3**.

- 5 Alternatively (synthesis method 2) the order of the reaction is changed and first of all the amide coupling with amino components **ED-3** to form iodides **B-3** is carried out directly after the saponification of **Z-1**. After an ULLMANN-like substitution has been carried out to obtain **B-4** analogously to synthesis method 1 and after selective halogenation and SUZUKI reaction, compounds of **type II** are also obtained.

10 Reaction scheme C



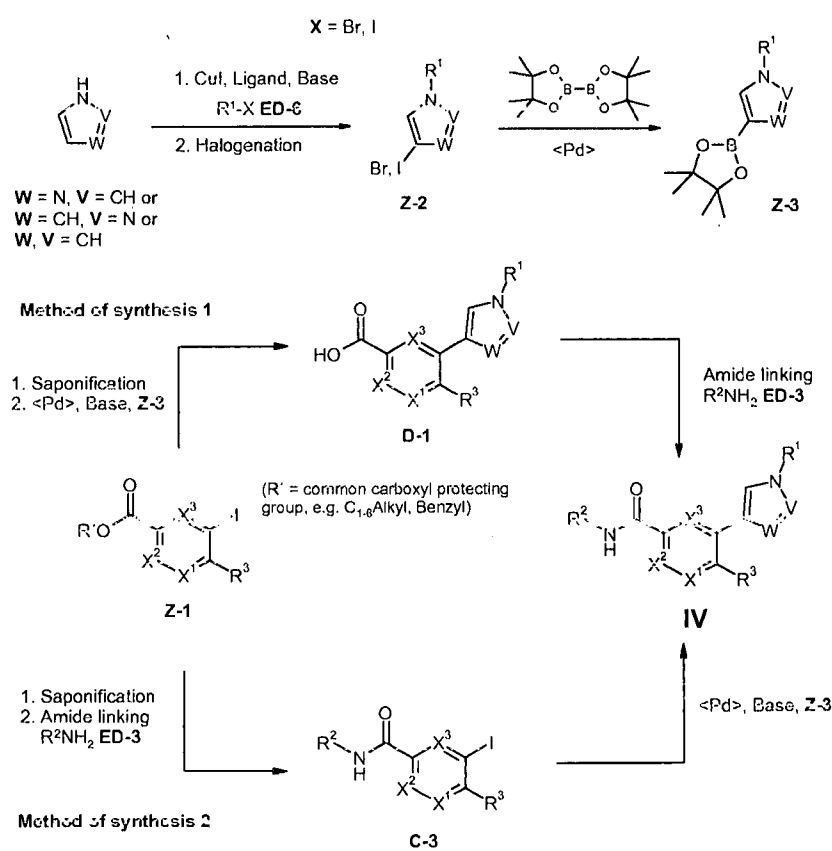
Example compounds of **type III**:

Compounds with a C-linked triazole ring (**type III**) may for example be prepared by one of the synthesis routes (synthesis method 1 and 2) shown in Reaction scheme C.

- 15 Starting from iodides **Z-1** (cf. Reaction scheme B) first of all the ester function is cleaved (synthesis method 1) and then a palladium-catalysed SONOGASHIRA cross-coupling reaction with trimethylsilylacetylene and CuI is carried out, to obtain the alkyne **C-1**. This is followed by a copper-catalysed 1,3-dipolar cycloaddition between **C-1** and

heteroarylazides **ED-5**, thus forming the C-linked triazole ring. By comparison with the formation of the N-linked triazole ring according to reaction scheme **A** the reactivities "1,3-dipol" and "dipolarophil" regarding the groups thus introduced are precisely reversed. The final amide coupling with amines **ED-3** leads to compounds **III**. If desired the saponification according to synthesis method 1 may also be carried out before this amide coupling, as all the transformations are comparable with the ester function as well. According to synthesis method 2, example compounds **III** may alternatively be prepared by a different order of the reaction sequence from that in synthesis method 1.

Reaction scheme D



10

Example compounds of **type IV**:

Compounds with a C-linked pyrrole, pyrazole or imidazole ring (**type IV**) may for example be prepared by one of the synthesis routes (synthesis method 1 and 2) shown in Reaction scheme **D**.

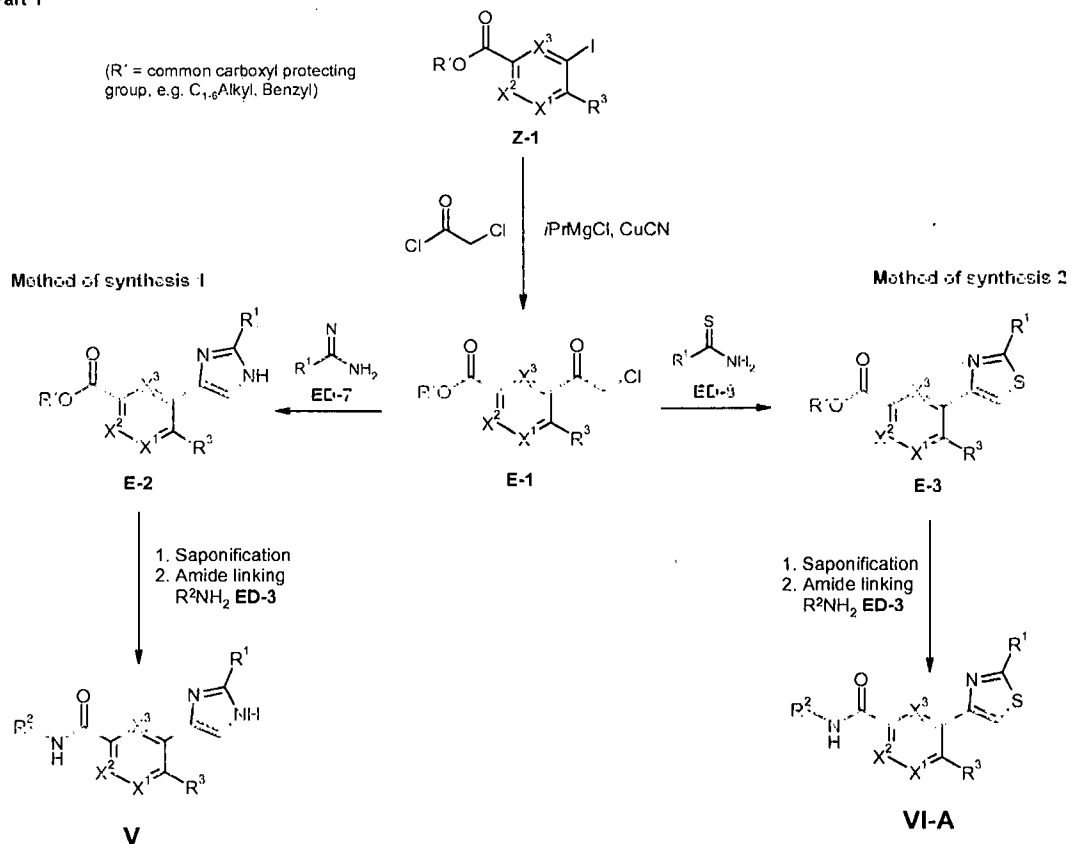
Starting from iodides **Z-1** after saponification a palladium-catalysed cross-coupling reaction is carried out with the boric acid derivatives **Z-3** (synthesis method 1), to obtain the intermediates **D-1**. After a final amidation the end compounds **IV** are obtained. If desired, the saponification described may also take place just before this final amidation.

- 5 The components **Z-3** needed for this sequence are prepared beforehand starting from pyrrole, imidazole or pyrazole in a copper-catalysed cross-coupling reaction with the corresponding heteroarylhalide **ED-6**, subsequent halogenation at the heteroaryl with for example bromine, iodine, *N*-bromosuccinimide, *N*-iodosuccinimide or other halogenating reagents known from the literature and a final, palladium-catalysed cross-coupling reaction
- 10 with *bis*-pinacolborane.

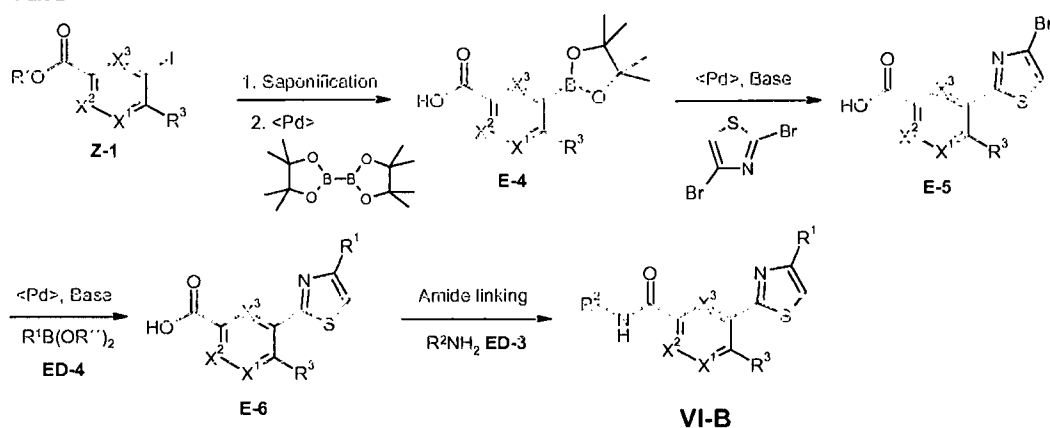
According to synthesis method 2 the reaction steps of synthesis method 1 are rearranged in their order and the compounds **IV** are obtained via the intermediates **C-3** (cf. Reaction scheme C).

Reaction scheme E

Part 1



Part 2



Example compounds of **type V**, **VI-A** and **VI-B**:

Compounds with an imidazole ring C-linked via the 4-position in each case (**type V**) or

5 with a thiazole ring C-linked via the 4- or 2-position (**type VI-A** and **type VI-B**) may be

obtained by cyclisation from iodides **Z-1** (Reaction scheme E). In order to synthesise the Example compounds of **type V** and **VI-A** (part 1) the iodides **Z-1** are metallised in the first reaction step by *i*PrMgCl in the presence of CuCN and then reacted with chloroacetyl chloride to obtain α -chloroketones **E-1**.

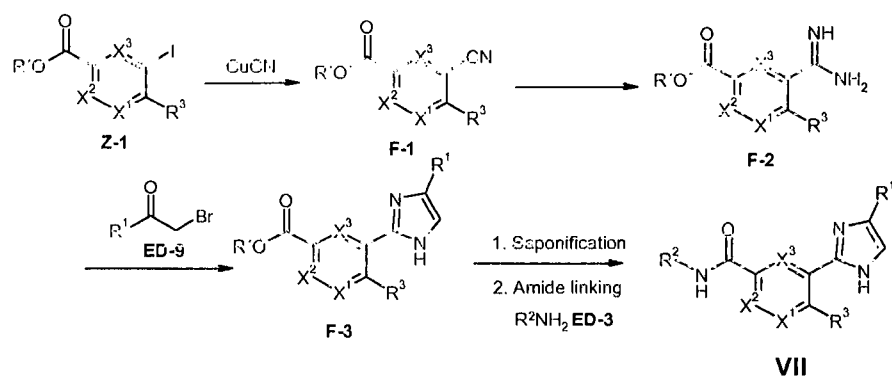
- 5 The reaction of **E-1** with heteroarylamidines **ED-7** leads to imidazole intermediates **E-2** (synthesis method 1), while reaction with heteroarylthioamides **ED-8** yields thiazole intermediates **E-3** (synthesis method 2). Both **E-2** and **E-3** may then be amidated after saponification to form the end compounds.

- To synthesise the example compounds of **type VI-B** (part 2) the iodides **Z-1** are saponified
10 in the first reaction step and then, with palladium catalysis, converted into the boric acid derivatives **E-4**, e.g. by reaction with *bis*-pinacolborane. By two successive palladium-catalysed SUZUKI reactions first of all the thiazole ring is introduced with 2,4-dibromothiazole (intermediates **E-5**) and then the group **R¹** is introduced via the boric acids or boric acid derivatives **ED-4** (intermediates **E-6**). By final amide linking with
15 amines **ED-3** the end compounds of **type VI-B** are obtained. If desired the saponification described may also be carried out just before this final amidation.

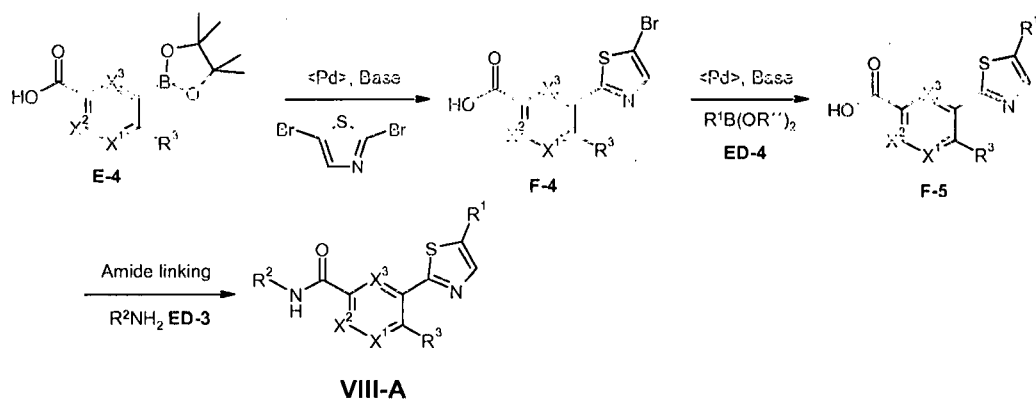
Reaction scheme F

Part 1

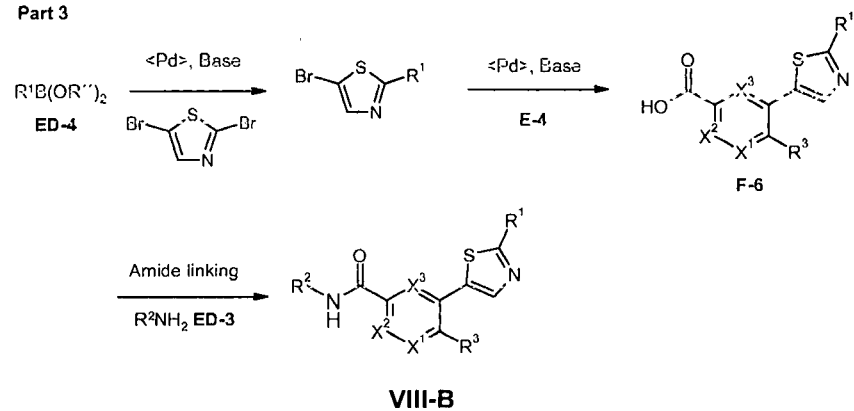
(R' = common carboxyl protecting group, e.g. C₁₋₆Alkyl, Benzyl)



Part 2



Part 3



Example compounds of **type VII** (Reaction scheme F, part 1):

Compounds with an imidazole ring C-linked via the 2-position (**type VII**) may be obtained by cyclisation from iodides **Z-1**. The latter are substituted in the first reaction step by

5

CuCN to form the nitriles **F-1** and converted by aminolysis into the amidines **F-2**. The imidazole ring is formed by the reaction with heteroaryl- α -bromomethylketones **ED-9** and lastly the intermediates **F-3** are saponified and amidated. By comparison with the synthesis of the imidazole ring C-linked in the 4 position according to Reaction scheme **E** (**type V**) the reactivities " α -haloketone" and "amidine" are exactly reversed with regard to the groups thus introduced.

Example compounds of **type VIII-A** (Reaction scheme F, part 2):

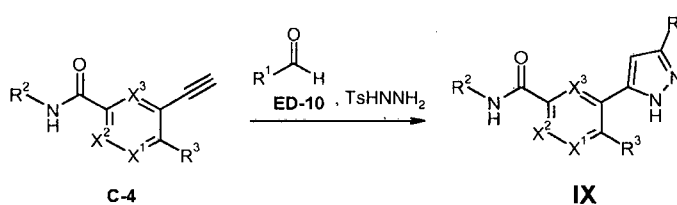
Compounds with a thiazole ring C-linked via the 2-position may be obtained starting from the boric acid derivatives **E-4** (cf. Reaction scheme E). First of all the thiazole ring is introduced with 2,5-dibromothiazols (intermediate **F-4**) and then the group **R¹** is introduced via the boric acids or boric acid derivatives **ED-4** (intermediate **F-5**) by two successive palladium-catalysed SUZUKI reactions. By final amide linking with amines **ED-3** the end compounds of **type VIII-A** are obtained. If desired the saponification described for the synthesis of **E-4** (cf. Reaction scheme E) may also be carried out just before this final amidation.

Example compounds of **type VIII-B** (Reaction scheme F, part 3):

Compounds with a thiazole ring C-linked via the 5-position (**type VIII-B**) may be obtained starting from the boric acids or boric acid derivatives **E-4**.

First of all, in a first palladium-catalysed SUZUKI cross-coupling reaction the boric acids or boric acid derivatives **ED-4** are reacted with 2,5-dibromothiazole in order to introduce **R¹**. In another SUZUKI reaction with the boric acid derivatives **E-4** the carboxylic acids **F-6** are obtained, which are then converted in a subsequent amide coupling with the amines **ED-3** into the end compounds of **type VIII-B**.

Reaction scheme G



25

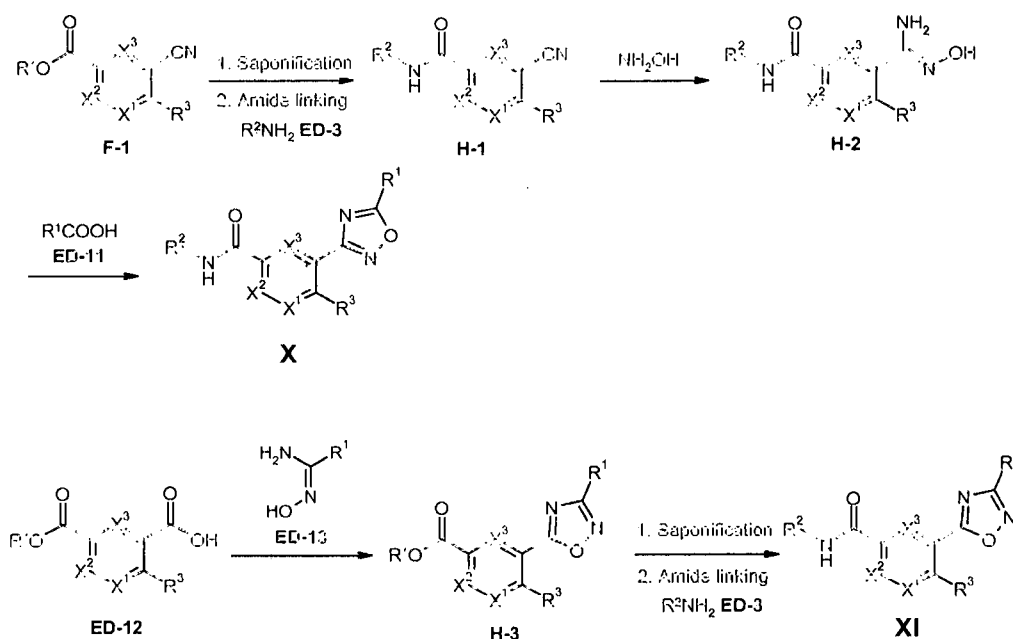
Example compounds of **type IX**:

Compounds with a pyrazole ring C-linked via the 5-position (**type IX**) may be obtained by cyclisation from alkynes **C-4** (cf. Reaction scheme **C**), which undergo cycloaddition with tosylhydrazones. The tosylhydrazones are generated *in situ* from the corresponding

5 heteroarylaldehydes **ED-10** and tosylhydrazine.

Alternatively the cycloaddition described may also be carried out on alkynes **C-1**. In this case subsequent amidation with amines **ED-3** has to take place.

Reaction scheme H



10 Example compounds of **type X**:

Compounds with a 2,4-oxadiazole ring C-linked via the 3-position (**type X**) may be obtained by cyclisation from nitriles **F-1** (cf. Reaction scheme **F**). In a first step **F-1** is saponified and the free acid is amidated with an amine **ED-3** (**H-1**). After the subsequent

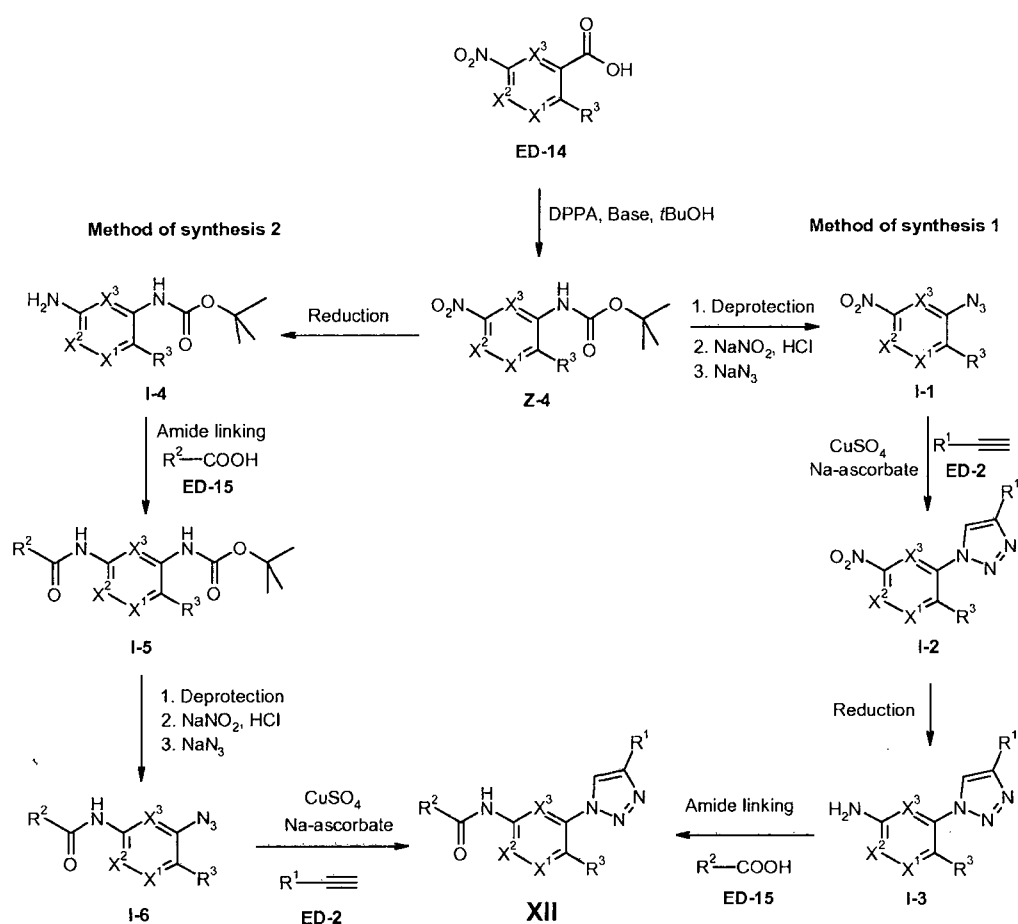
15 addition of hydroxylamine to form the intermediate **H-2**, this is cyclised with heteroarylcarboxylic acids **ED-11** to obtain compounds **X**.

Example compounds of **type XI**:

Compounds with a 2,4-oxadiazole ring C-linked via the 5-position (**type XI**) may be

obtained by cyclisation from carboxylic acids **ED-12**, by condensing them with heteroarylhydroxyamidines **ED-13**. The intermediate **H-3** thus obtained is saponified and amidated to form compounds **XI**.

Reaction scheme I



Example compounds of type XII:

Compounds according to the invention with an N-linked triazole ring (**type XII**) may be prepared for example by one of the synthesis routes (synthesis method 1 and 2) illustrated in Reaction scheme I. Compounds of **Type XII** have an inverted amide bond, compared with those of **Type I**.

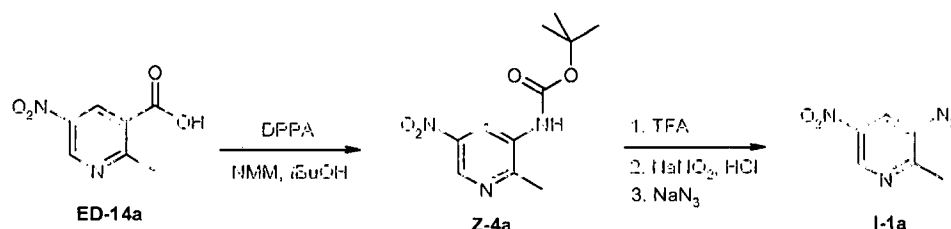
Starting from the nitrocarboxylic acids **ED-14** first of all the transformation to form the Boc-protected anilines **Z-4** is carried out in a CURTIUS reaction using DPPA and *tert*-butanol as well as a base, for example *N*-methylmorpholine.

After the cleaving of the Boc protective group, e.g. with TFA or HCl, diazotisation with sodium nitrite in hydrochloric acid solution and reaction of the diazonium salt with sodium azide, the azides **I-1** are obtained (synthesis method 1). By a copper-catalysed 1,3-dipolar cycloaddition reaction with alkynes **ED-2** the triazole ring is synthesised and the intermediate **I-2** obtained is then reduced to the aniline **I-3**. The nitro group may be reduced using methods known from the literature, such as for example the use of hydrogen in the presence of palladium on activated charcoal or iron in the presence of ammonium chloride. Finally the anilines **I-3** are amidated with carboxylic acids **ED-15**.

According to synthesis method 2 the reaction steps known from synthesis method 1 are carried out in an altered sequence.

Synthesis of Examples XII-1 – XII-78

a) Method of synthesising I-1a



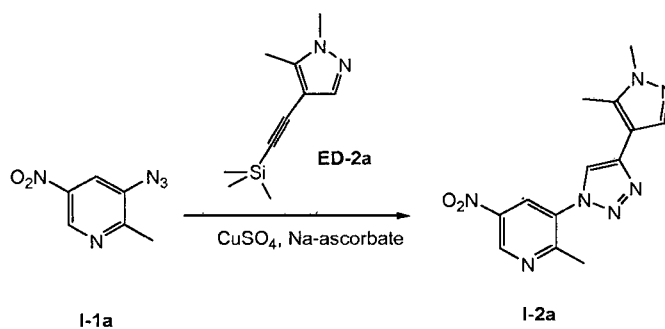
ED-14a (1.01 g, 5.52 mmol) is placed in *t*BuOH (50 mL), combined with DPPA (1.8 mL, 8.35 mmol) and NMM (724 μ L, 6.59 mmol) and refluxed for 15 h. After cooling, saturated sodium chloride solution is added and the mixture is extracted several times with EE. The combined organic phases are washed with saturated sodium chloride solution, dried on MgSO_4 , filtered and evaporated down using the rotary evaporator. The residue is taken up in some water and freeze-dried. The **Z-4a** thus obtained (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 1.73$ min; MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 254$) is used without further purification.

Z-4a (1.25 g, 4.94 mmol) is placed in DCM (15 mL), combined with TFA (7 mL) and the mixture is stirred for 2 h at RT. The mixture is diluted with DCM (20 mL) and extracted with H_2O (2 x 40 mL) and 2 N hydrochloric acid (3 x 40 mL). The combined aqueous phases are made basic with sodium hydroxide solution and extracted with EE (3 x 75 mL). The combined organic phases are washed with saturated NaHCO_3 solution, dried on

MgSO₄, filtered and evaporated down. The residue (730 mg, 4.77 mmol) is placed in 2 N hydrochloric acid (25 mL), cooled to 0 °C and mixed dropwise with a NaNO₂ solution (395 mg, 5.72 mmol in 2 mL H₂O). After 30 min, NaN₃ (341 mg, 5.25 mmol dissolved in 2 mL H₂O) is added at 0 °C and the mixture is stirred for a further 30 min. The reaction mixture is diluted with H₂O and extracted 3 x with EE. The combined organic phases are dried on MgSO₄, filtered and evaporated down. The azide **I-1a** obtained (HPLC-MS: *t*_{Ret.} = 1.30 min) is used without further purification.

Analogously to the method of synthesising **I-1a**, further azides **I-1** are obtained from the corresponding educts **ED-13**.

10 **b) Method of synthesising I-2a**

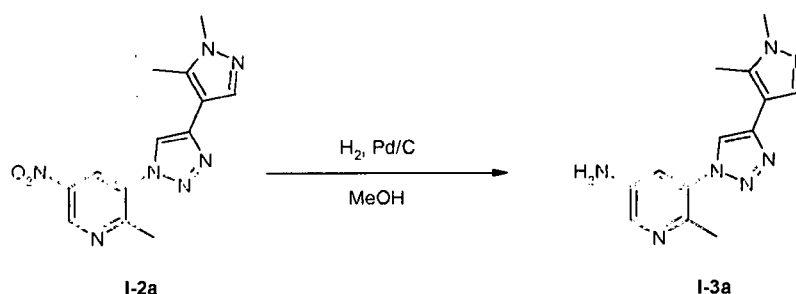


In order to cleave the trimethylsilyl group, 1,5-dimethyl-4-trimethylsilanylethynyl-1H-pyrazole **ED-2a** (1.65 g, 8.61 mmol) is placed in MeOH (20 mL) and stirred together with K₂CO₃ (1.22 g, 8.85 mmol) for 1.5 h at RT. Then **I-1a** (854 mg, 4.77 mmol), sodium ascorbate (594 mg, 3.00 mmol in 2 mL H₂O) and 2.2 mL of a 0.8 M aqueous CuSO₄ solution are added and the mixture is stirred overnight at RT. The reaction mixture is evaporated down using the rotary evaporator, taken up in H₂O and extracted 3 x with EE. The combined organic phases are dried on MgSO₄, filtered and evaporated down. The residue is taken up in a little DMF and water, during which time a portion of **I-2a** is precipitated and filtered off. The mother liquor is purified by normal phase chromatography. The product-containing fractions of **I-2a** (HPLC-MS: *t*_{Ret.} = 1.35 min; MS (M+H)⁺ = 300) are evaporated down.

Analogously to the method of synthesising **I-2a** further intermediates **I-2** are obtained from

the corresponding components **I-1** and **ED-2**.

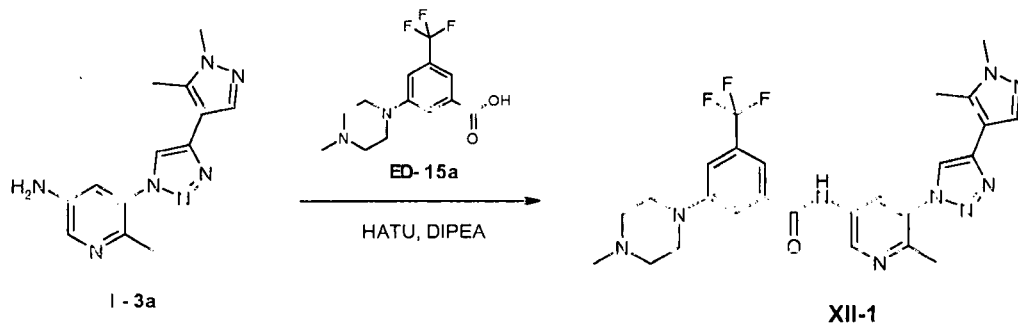
c) Method of synthesising I-3a



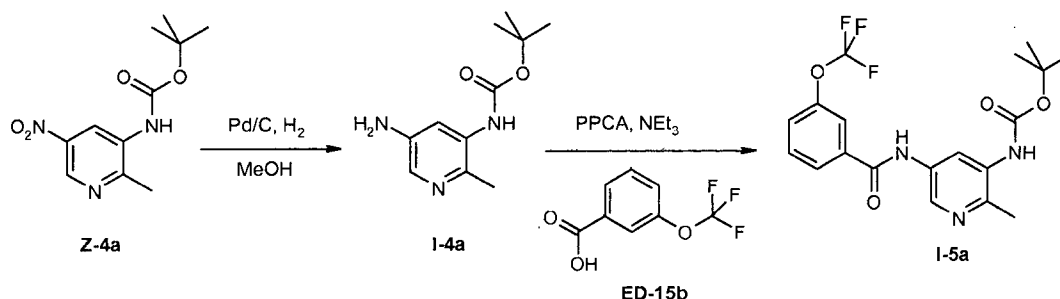
I-2a (485 mg, 1.62 mmol) is taken up in MeOH (10 mL), combined with Pd/C (10 %, 186 mg, 1.75 mmol) and hydrogenated for 3 h at 50 PSI in the hydrogenating autoclave. The catalyst is filtered off, the mother liquor is evaporated down, it is taken up in a little 2 N hydrochloric acid and freeze-dried. The **I-3a** thus obtained (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 0.99$ min; MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 270$) is further used without any further purification steps.

Analogously to this method further anilines **I-3** may also be obtained reductively from the corresponding nitro compounds **I-2**.

d) Method of synthesising example compound XII-1



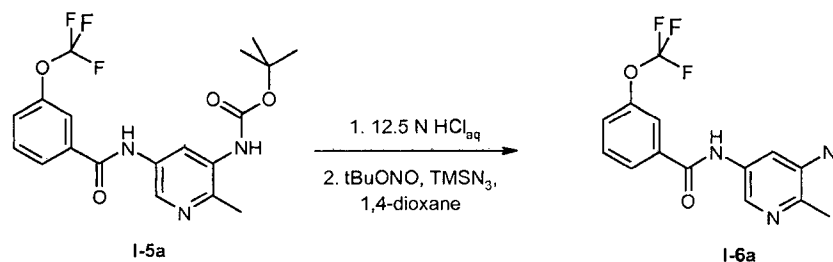
Benzoic acid **ED-15a** (56.6 mg, 0.20 mmol) is placed in THF, combined with HATU (73.7 mg, 0.23 mmol) and DIPEA (88 μL , 0.52 mmol) and stirred for 30 min at RT. Then **I-3a** (50.0 mg, 0.16 mmol) is added and the mixture is stirred for 3 d at 50 $^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture is evaporated down using the rotary evaporator, the residue is taken up in a little DMF and H_2O and purified by preparative HPLC. The product-containing fractions of **XII-1** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 1.79$ min; MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 540$) are combined and freeze-dried.

e) Method of synthesising I-5a

Z-4a (1.79 g, 7.07 mmol) is placed in MeOH (80 mL), combined with Pd/C (188 mg, 10 %) and hydrogenated for 2 h under 4 bar hydrogen pressure at RT. The catalyst is
 5 filtered off and the filtrate is evaporated down using the rotary evaporator. The residue is taken up in a little MeCN and H₂O and freeze-dried. **I-4a** is obtained (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 1.20$ min; MS ($M+H$)⁺ = 224), which is used further without any further purification.

I-4a (1.51 g, 6.76 mmol) and **ED-15b** (1.52 g, 7.31 mmol) are placed in THF (20 mL) and combined with NEt₃ (3.0 mL). Then propanephosphonic acid cycloanhydride (5.9 mL,
 10 50 % in EtOAc) is added dropwise and the mixture is stirred for 2 h at RT. Then it is evaporated down using the rotary evaporator, the residue is taken up in H₂O and extracted three times with DCM. The combined organic phases are dried on MgSO₄, filtered and evaporated down using the rotary evaporator. The **I-5a** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 1.93$ min; MS ($M+H$)⁺ = 412) thus obtained is used further without any further purification steps.

15 Analogously to this method other amides **I-5** may also be obtained by amidation with other carboxylic acids **ED-15** from the corresponding aminopyridines **I-4**.

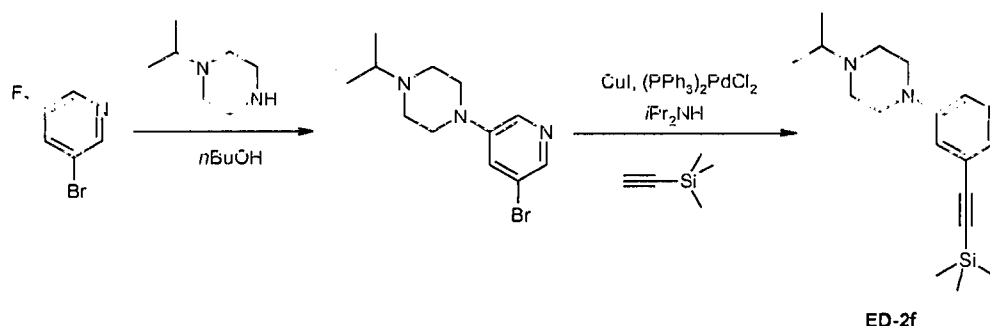
f) Method of synthesising I-6a

I-5a (3.36 g, 6.78 mmol) is stirred overnight in 12.5 N hydrochloric acid (10 mL) at 50 °C. After cooling the reaction mixture is combined with H₂O (10 mL), neutralised with sodium hydroxide solution (8 N) and extracted three times with DCM. The combined organic phases are dried on MgSO₄, filtered and evaporated down using the rotary evaporator. The residue (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 1.43$ min; MS (M+H)⁺ = 312) is taken up in a little H₂O and MeCN and freeze-dried.

The free amine thus obtained (1.60 g, 5.15 mmol) is placed in 1,4-dioxane (20 mL), mixed successively with TMS-N₃ (0.7 mL, 8.60 mmol) and *tert.*-butylnitrite (3.0 mL, 25.3 mmol) and stirred overnight at RT. Then the mixture is diluted with DCM and washed three times with saturated NaHCO₃ solution. The organic phase is dried on MgSO₄, filtered and evaporated down using the rotary evaporator. The **I-6a** thus obtained is used further without any further purification steps.

Analogously to this method further azides **I-6** are also obtained from the protected aminopyridines **I-5**.

15 **g) Method of synthesising ED-2f**

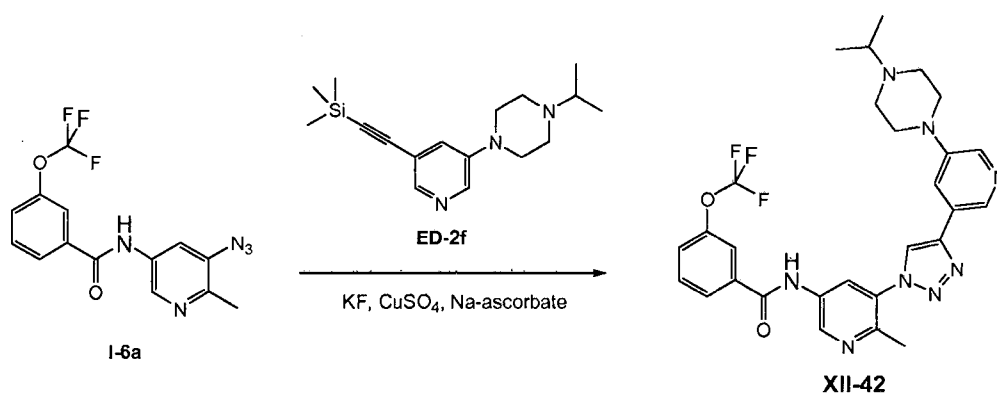


3-Bromo-5-fluoro-pyridine (4.26 g, 23.5 mmol) and isopropylpiperazine (7.58 g, 59.1 mmol) are placed in *n*-BuOH (16 mL) and stirred for 6 d at 100 °C. After cooling the reaction mixture is acidified with 0.1 N hydrochloric acid and extracted three times with EtOAc. The aqueous phase is adjusted to pH 10 with sodium hydroxide solution and extracted three times with DCM. The combined organic phases are dried on MgSO₄, filtered and evaporated down using the rotary evaporator. The residue is taken up in a little DCM and added to 4 g of polymer-bound isocyanate pre-swollen in DCM (made by

Argonaut, Art.No. 800260) and the mixture is stirred for 2 h at RT. Then the polymer resin is filtered off, the mixture is washed with DCM and evaporated down using the rotary evaporator. The substituted 3-bromo-pyridine thus obtained (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 1.59$ min; MS $(M+H)^+ = 284$) is used further without any further purification steps.

- 5 The substituted 3-bromo-pyridine obtained (3.88 g, 8.18 mmol), CuI (124 mg, 0.65 mmol) and $(PPh_3)_2PdCl_2$ (95.0 mg, 0.14 mmol) are placed under protective gas in diisopropylamine (5 mL), combined with TMS-acetylene (1.5 mL, 10.6 mmol) and stirred for 30 min at 100 °C in the microwave. After cooling the reaction mixture is diluted with 1 N hydrochloric acid and extracted three times with DCM. The acidic aqueous phase is
- 10 adjusted to pH 9 and extracted three times with DCM. The combined organic phases are dried on $MgSO_4$, filtered and evaporated down using the rotary evaporator. The residue is purified by normal phase chromatography. The product-containing fractions of **ED-2f** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 2.13$ min; MS $(M+H)^+ = 203$) are evaporated down and dried under a high vacuum.
- 15 Analogously to this method further TMS-protected acetylenes **ED-2** are obtained from 3-bromo-5-fluoro-pyridine.

h) Method of synthesising example compound XII-42

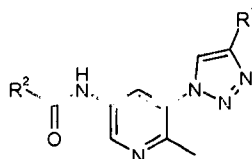


- ED-2f** (140 mg, 0.46 mmol) is placed in MeOH (10 mL), combined with KF (60 mg, 1.03 mmol) and stirred overnight at RT. Then **I-6a** (132 mg, 0.31 mmol) is added, the mixture is stirred for 5 min, aqueous sodium ascorbate solution (180 μ L, 1 M) and aqueous
- 20

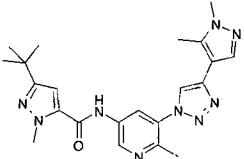
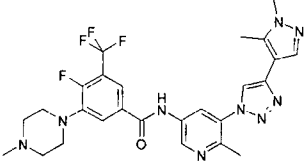
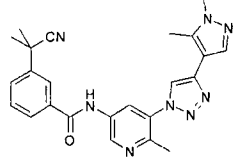
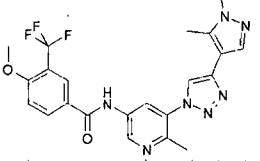
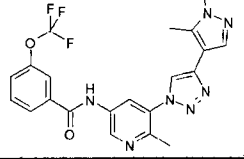
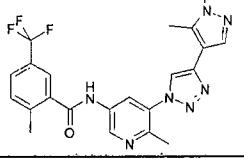
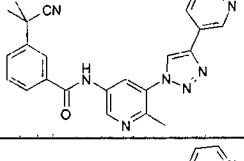
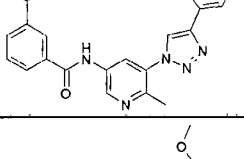
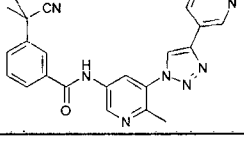
CuSO₄ solution (150 µL, 1 M) are added successively and the mixture is stirred at 45 °C for 48 h. Then it is made basic with 1 N sodium hydroxide solution and extracted three times with EtOAc. The combined organic phases are dried on MgSO₄, filtered and evaporated down using the rotary evaporator. The residue is taken up in a little DMF and H₂O and purified by preparative HPLC. The product-containing fractions of **XII-42** (HPLC-MS: *t*_{Ret.} = 1.92 min; MS (M+H)⁺ = 567) are combined and freeze-dried.

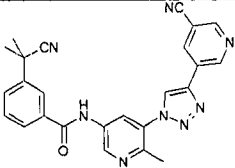
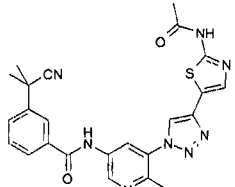
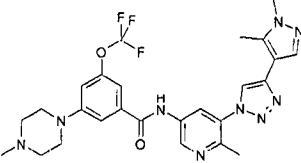
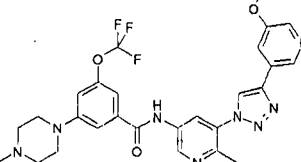
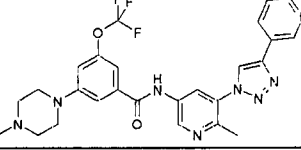
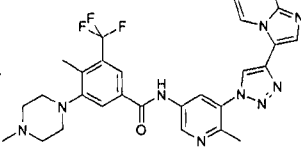
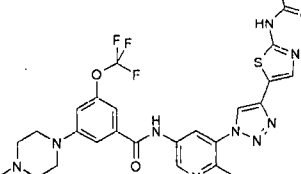
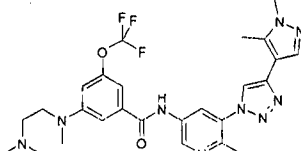
Analogously to the above described reaction methods **a)** to **d)** (synthesis method 1) for synthesising the example compound **XII-1** or **e)** to **h)** (synthesis method 2) for synthesising the example compound **XII-42** the following Examples **XII-2** to **XII-41**, as well as **XII-43** to **XII-78** (Table 2) or comparable further Examples may be obtained from the corresponding precursors, which are either commercially obtainable or may be prepared using methods known from the literature.

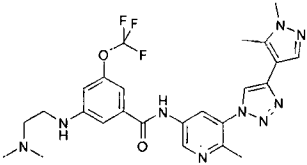
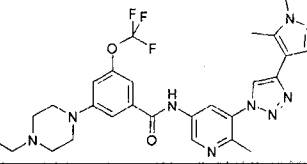
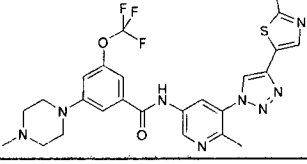
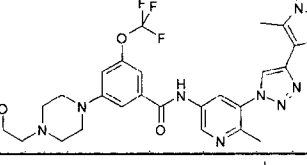
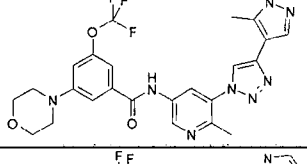
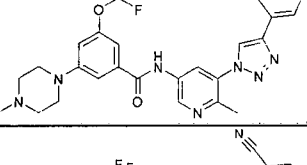
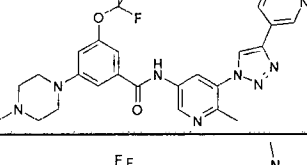
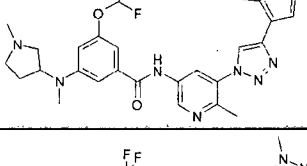
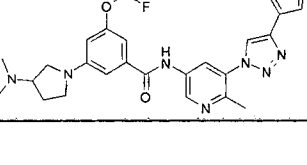
Table 2

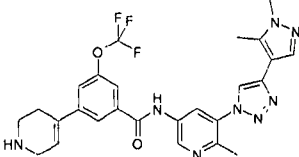
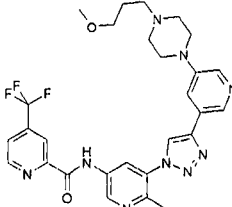
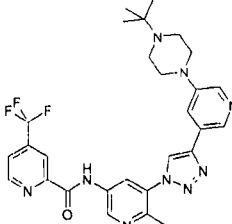
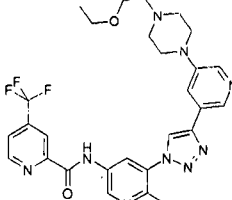
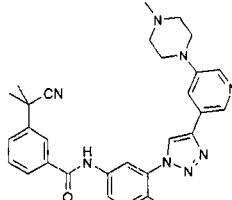
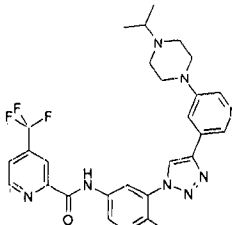
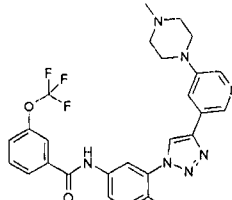
Example compounds **XII-1** bis **XII-78**

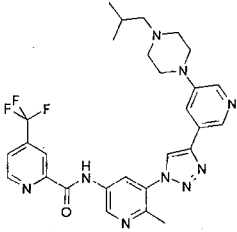
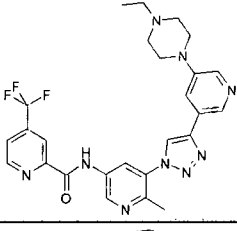
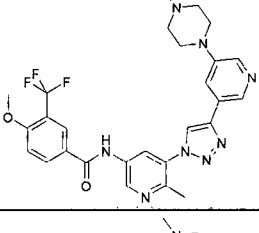
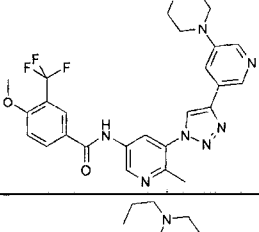
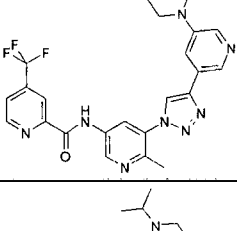
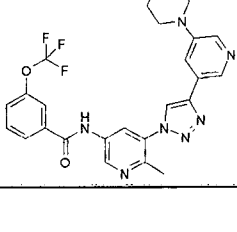
#	Structure	<i>t</i> _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-1		1.79	540
XII-2		1.73	443
XII-3		1.74	421

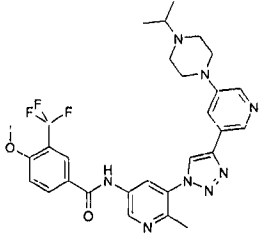
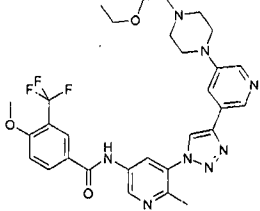
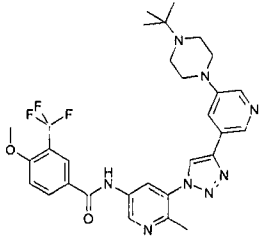
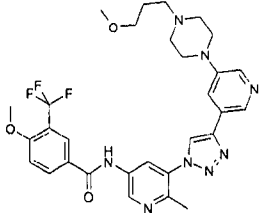
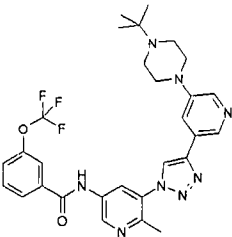
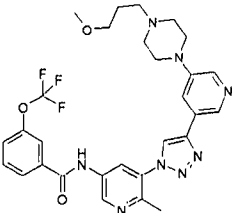
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-4			
XII-5		1.87	558
XII-6		1.63	(M-H) ⁻ = 439
XII-7		1.77	472
XII-8		1.79	458
XII-9		1.78	456
XII-10		1.53	(M-H) ⁻ = 423
XII-11		1.68	424
XII-12		1.66	454

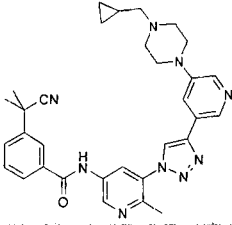
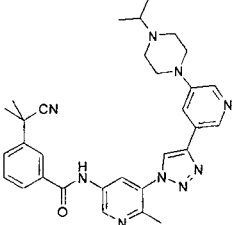
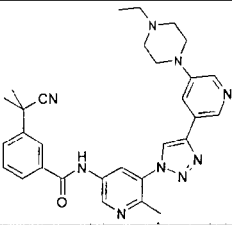
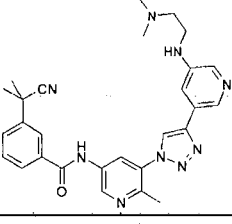
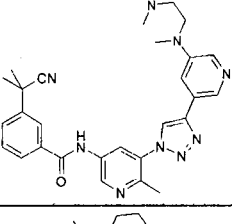
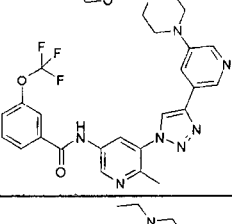
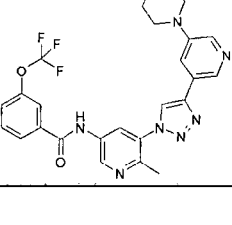
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-13		1.70	(M-H) ⁻ = 447
XII-14		1.46	(M-H) ⁻ = 485
XII-15		1.79	556
XII-16		1.87	569
XII-17		1.82	539
XII-18		1.92	591
XII-19		1.66	602
XII-20		1.86	558

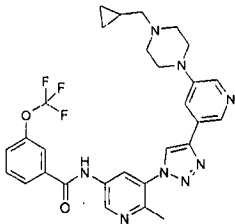
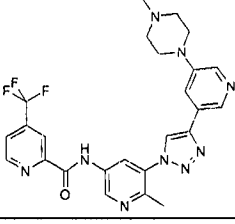
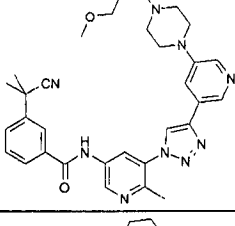
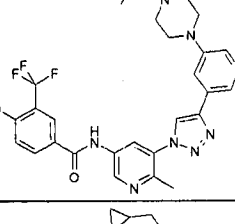
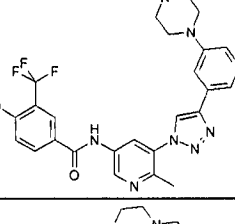
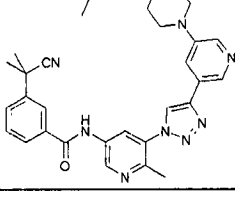
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-21		1.78	544
XII-22		1.86	570
XII-23		1.85	559
XII-24		1.81	600
XII-25		1.77	543
XII-26		1.73	540
XII-27		1.86	564
XII-28		1.86	570
XII-29		1.87	570

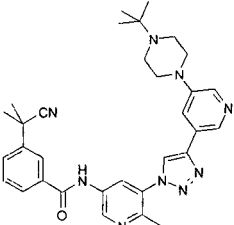
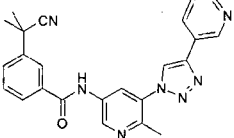
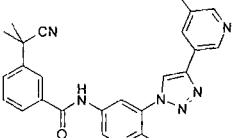
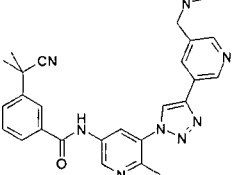
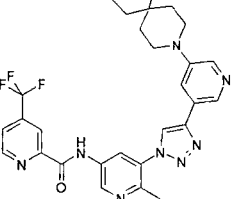
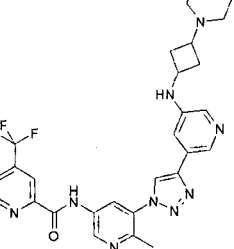
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-30		1.70	539
XII-31		1.79	582
XII-32		1.97	566
XII-33		1.83	582
XII-34		1.64	522
XII-35		1.89	552
XII-36		1.77	539

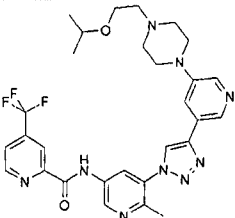
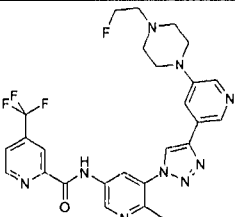
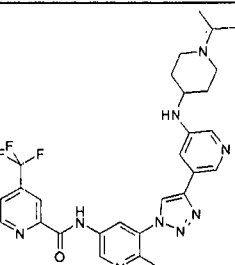
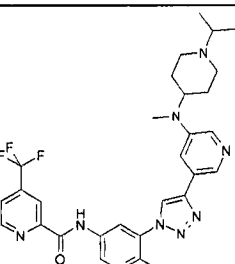
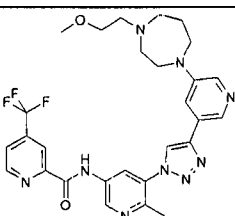
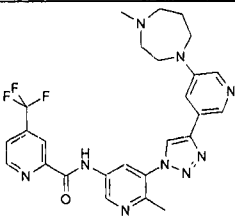
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-37		2.11	566
XII-38		1.76	538
XII-39		1.80	567
XII-40		1.71	553
XII-41		1.88	552
XII-42		1.92	567

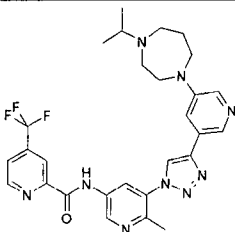
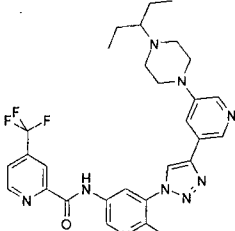
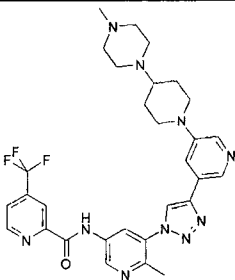
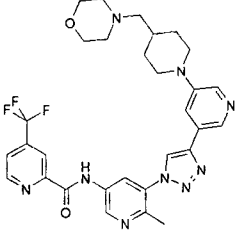
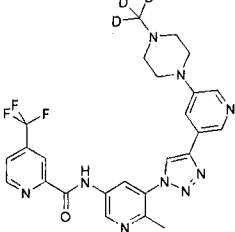
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-43		1.88	581
XII-44		1.86	611
XII-45		2.12	595
XII-46		1.79	611
XII-47		2.01	581
XII-48		1.82	597

#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-49		1.82	562
XII-50		1.80	550
XII-51		1.71	536
XII-52		1.64	510
XII-53		1.70	524
XII-54		1.97	597
XII-55		1.83	553

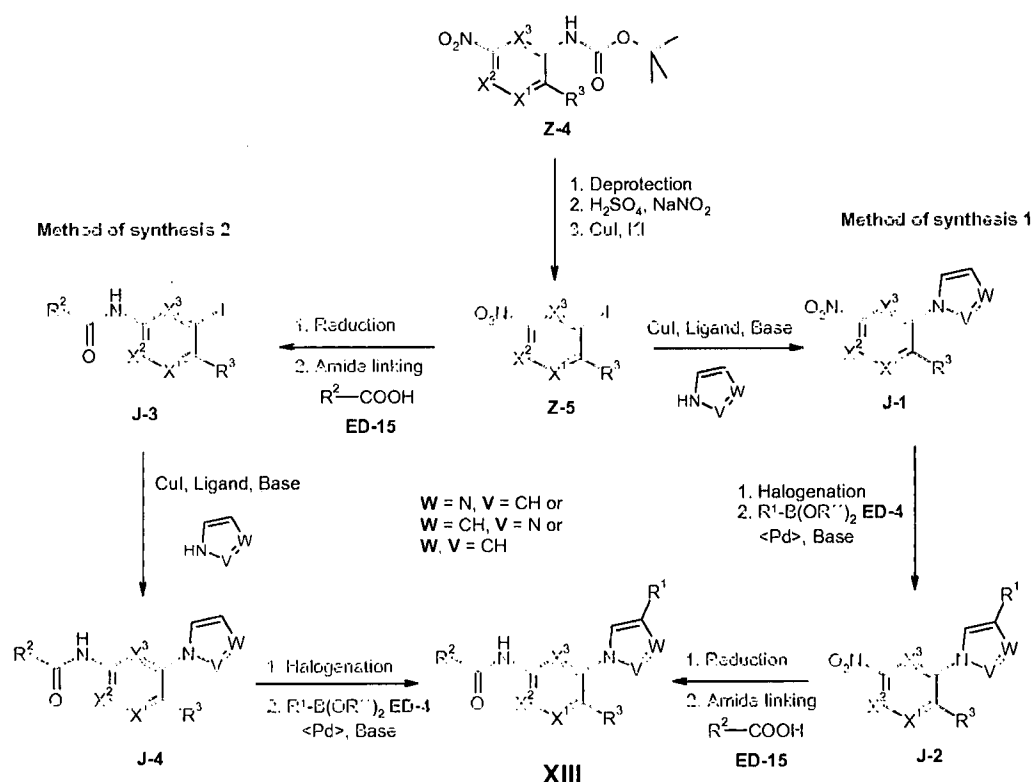
#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-56			
XII-57		1.66	524
XII-58			
XII-59			
XII-60			
XII-61			

#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-62			
XII-63		1.48	454
XII-64		1.73	481
XII-65		1.76	507
XII-66			
XII-67			

#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-68			
XII-69			
XII-70			
XII-71			
XII-72			
XII-73			

#	Structure	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-74			
XII-75			
XII-76			
XII-77			
XII-78			

Reaction scheme J

Example compounds of **type XIII**:

Compounds with an N-linked pyrrole, pyrazole or imidazole ring (**type XIII**) may for example be prepared using one of the synthesis routes (synthesis method 1 and 2) shown in Reaction scheme J. Compounds of **Type XIII** have an inverted amide bond compared with those of **Type II**.

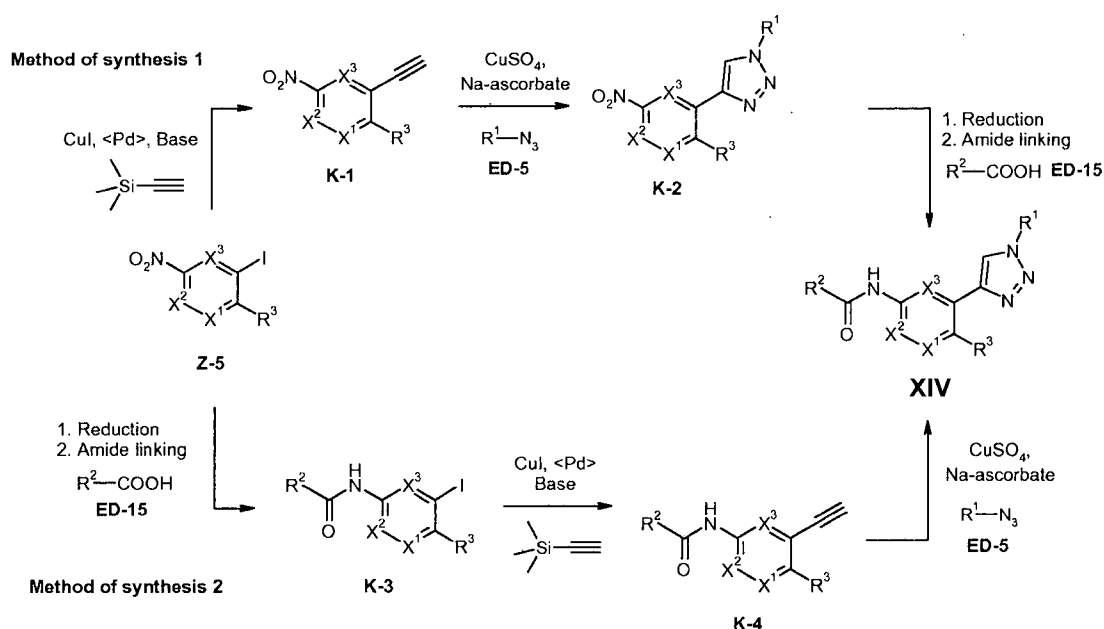
Starting from the Boc-protected nitroanilines **Z-4** (cf. Reaction scheme I) first of all the transformation into the iodides **Z-5** is carried out by cleaving the protective group, diazotisation and SANDMEYER reaction.

The iodides **Z-5** may then undergo an ULLMANN-like substitution by pyrrole, imidazole or pyrazole (synthesis method 1) with copper catalysis, to obtain the nitro compounds **J-1**. A selective halogenation with for example bromine, iodine, *N*-bromosuccinimide, *N*-iodosuccinimide or other halogenating reagents known from the literature and subsequent palladium-catalysed SUZUKI cross-coupling reaction with a heteroarylboric acid or derivative thereof **ED-4** results in intermediates **J-2**, which are finally reduced and

amidated with acids **ED-15** to form the end compounds **XIII**.

According to synthesis method 2 the reaction steps known from synthesis method 1 are carried out in a different order.

Reaction scheme K



5

Example compounds of **type XIV**:

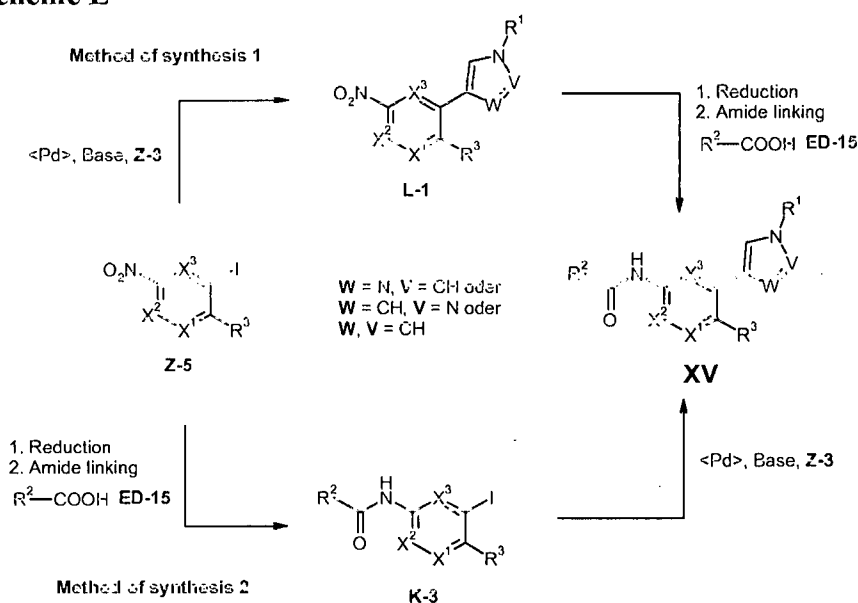
Compounds with a C-linked triazole ring (**type XIV**) may for example be prepared by one of the synthesis routes (synthesis method 1 and 2) shown in Reaction scheme K.

Compounds of **Type XIV** have an inverted amide bond compared with those of **Type III**.

- 10 Starting from iodides **Z-5** (cf. Reaction scheme J) first of all (synthesis method 1) a palladium-catalysed SONOGASHIRA cross-coupling reaction is carried out with trimethylsilylacetylene and CuI, to obtain the alkyne **K-1**. This is followed by a copper-catalysed 1,3-dipolar cycloaddition between **K-1** and heteroarylazides **ED-5**, thus synthesising the C-linked triazole ring. Compared with the synthesis of the N-linked
- 15 triazole ring according to Reaction scheme A or I the reactivities "1,3-dipole" and "dipolarophil" relating to the groups thus introduced are reversed completely. The final amide coupling after reduction with acids **ED-14** leads to compounds **XIV**.
- According to synthesis method 2 Example compounds **XIV** may alternatively be prepared

by a change in the order of the reaction sequence, compared with synthesis method 1.

Reaction scheme L



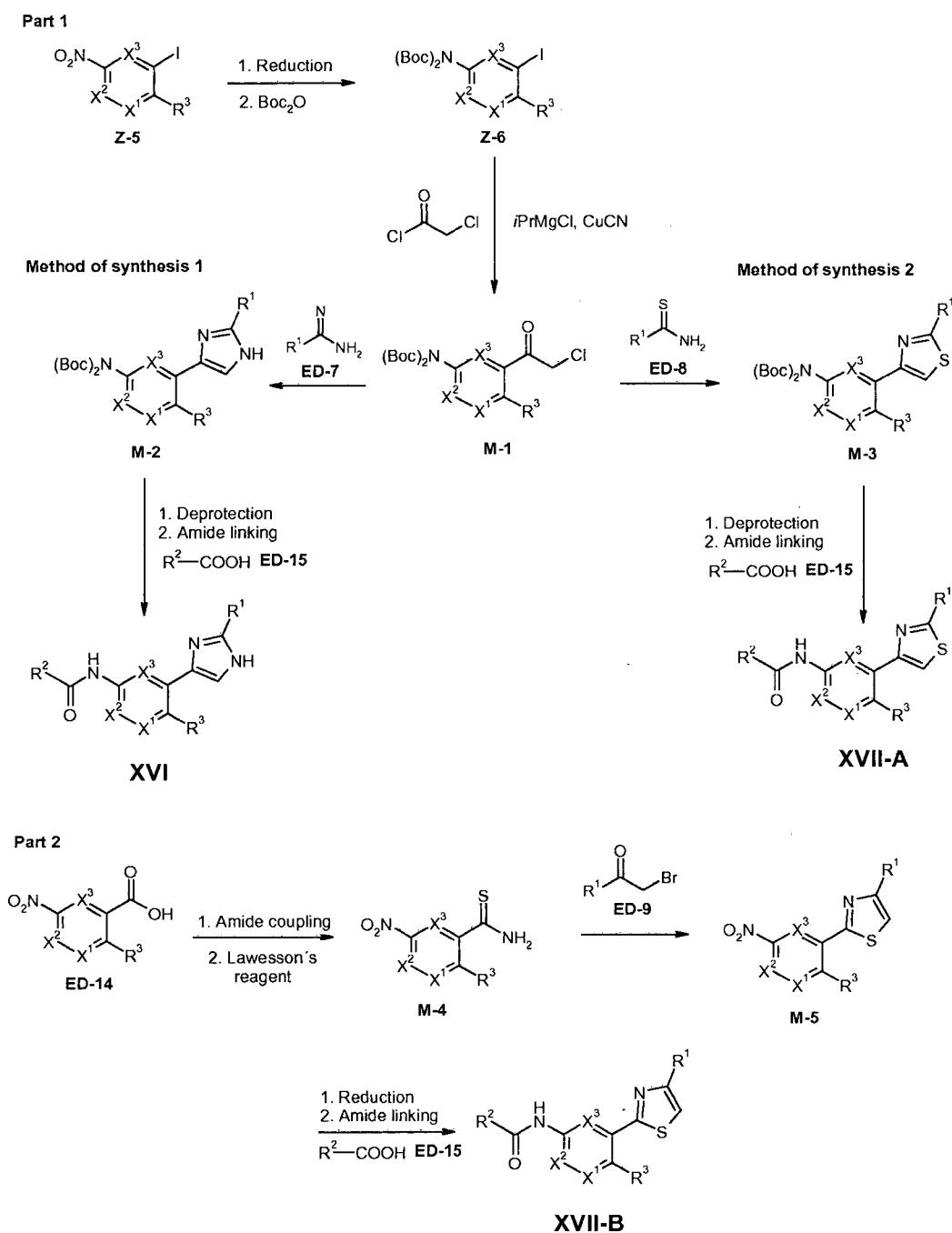
Example compounds of **type XV**:

- 5 Compounds with a C-linked pyrrole, pyrazole or imidazole ring (**type XV**) may for example be prepared using one of the synthesis routes (synthesis method 1 and 2) illustrated in Reaction scheme L. Compounds of **Type XV** have an inverted amide bond compared with those of **Type IV**.

Starting from iodides **Z-5** (cf. Reaction scheme J) first of all (synthesis method 1) a
10 palladium-catalysed SUZUKI cross-coupling reaction is carried out with boric acid derivatives **Z-3** (cf. Reaction scheme D), to obtain the nitro compounds **L-1**. These are converted into the Example compounds of **type XV** by reduction of the nitro group and subsequent amide coupling with the acids **ED-15**.

According to synthesis method 2 Example compounds **XV** may alternatively be prepared
15 by a change in the order of the reaction sequence, compared with synthesis method 1.

Reaction scheme M



Example compounds of **type XVI** and **XVII-A** (Reaction scheme M, part 1):

Compounds having in each case an imidazole ring C-linked via the 4-position (**type XVI**)

5 or a C-linked thiazole ring (**type XVII-A**) may be obtained from the iodides **Z-5**.

Compounds of **Type XVI** and **XVII-A** have an inverted amide bond compared with those of **Type V**, **VI-A** and **VI-B** (cf. Reaction scheme E).

First, iodide **Z-5** is reduced and the amino group obtained is protected by two Boc-protective groups. The iodides thus obtained **Z-6** are metallised by *i*-PrMgCl in the presence
 5 of CuCN and then reacted with chloroacetyl chloride to form α -chloroketones **M-1**.

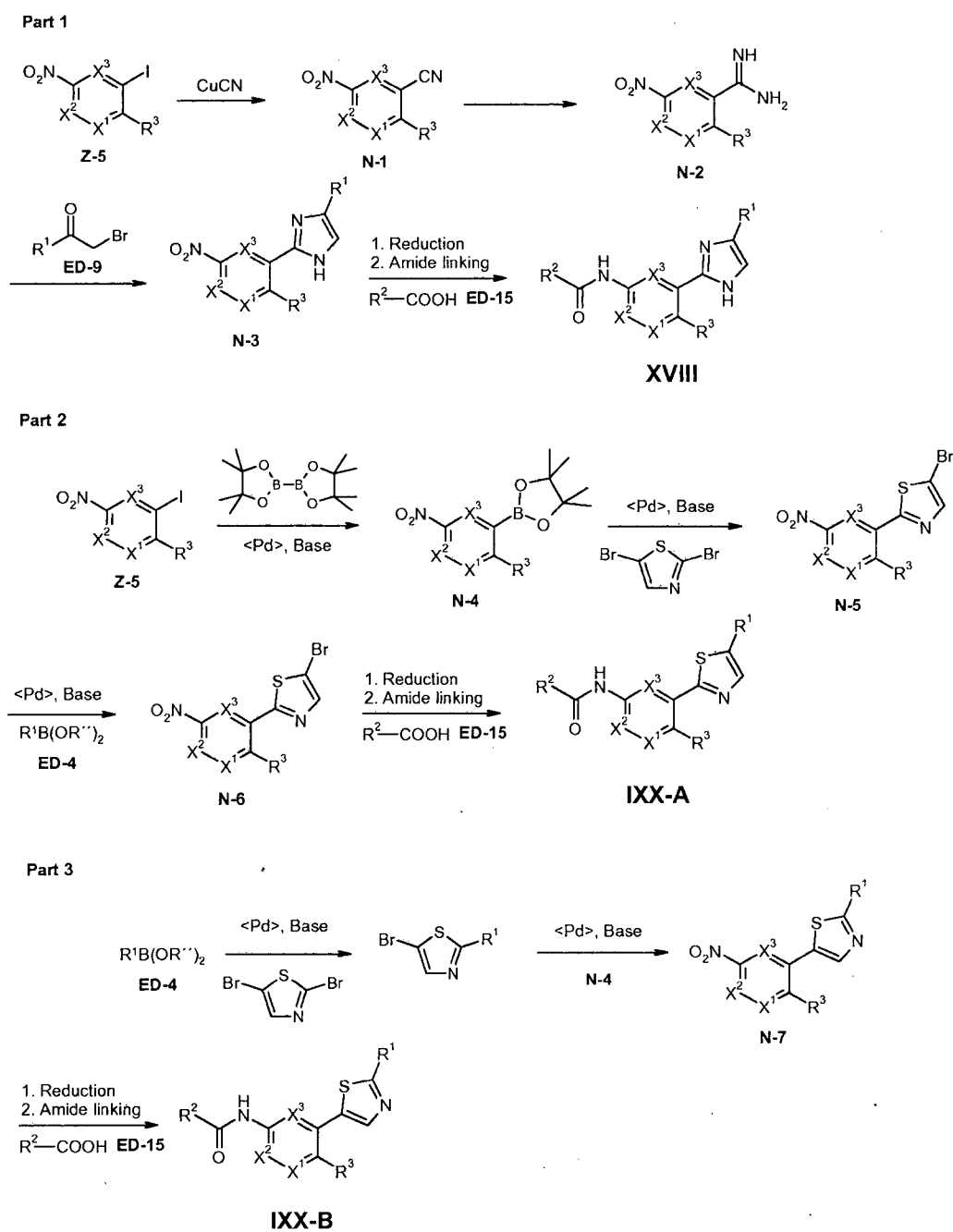
The reaction of **M-1** with heteroarylamidines **ED-7** leads to imidazole intermediates **M-2** (synthesis method 1), while reaction with heteroarylthioamides **ED-8** leads to thiazole intermediates **M-3** (synthesis method 2). Both **M-2** and **M-3** may then be amidated after saponification to form the end compounds.

10 Example compounds of **type XVII-B** (Reaction scheme M, part 2):

Compounds with a thiazole ring C-linked via the 2-position (**type XVII-B**) may be obtained from the carboxylic acids **ED-14**. Compounds of **Type XVII-B** have an inverted amide bond compared with those of **Type VI-B**.

First of all the carboxylic acid **ED-14** is converted into the thioamide **M-4** by amide
 15 coupling and reaction with LAWESSON's reagent. Cyclisation with α -bromoketones **ED-9** and subsequent reduction of the nitro group with final amide coupling with carboxylic acids **ED-15** yields the end compounds of **type XVII-B**

Reaction scheme N



Compounds of **Type XVIII**, **IXX-A** and **IXX-B** have an inverted amide bond compared with those of **Type VII**, **VIII-A** and **VIII-B** (cf. Reaction scheme F).

5 Example compounds of **type XVIII** (Reaction scheme N, part 1):

Compounds with an imidazole ring C-linked via the 2-position (**type XVIII**) may be obtained by cyclisation from iodides **Z-5**. Compounds of **Type XVIII** have an inverted amide bond compared with those of **Type VII**.

5 The iodides **Z-5** are substituted by CuCN in the first reaction step to form the nitriles **N-1** and converted by aminolysis into the amidines **N-2**. The imidazole ring is formed by the reaction with heteroaryl- α -bromomethylketones **ED-9** and finally the intermediates **N-3** are reduced and amidated.

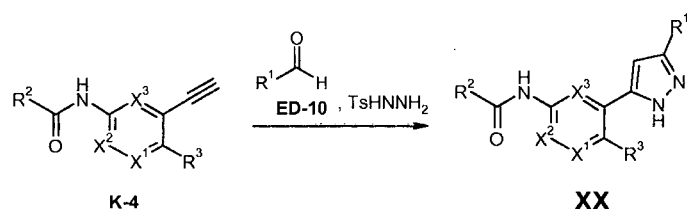
Example compounds of **type IXX-A** (Reaction scheme N, part 2):

10 Compounds with a thiazole ring C-linked via the 2-position (**type IXX-A**) may also be obtained starting from iodides **Z-5**. The synthesis is carried out by first of all preparing the boric acid derivatives **N-4** from **Z-5**, e.g. by reacting with *bis*-pinacolborane with palladium catalysis, and then reacting them in a palladium-catalysed SUZUKI cross-coupling reaction with 2,4-dibromothiazole or 2,5-dibromothiazole to obtain the intermediates **N-5**. By further SUZUKI reaction with the boric acids or boric acid
15 derivatives **ED-4** the group **R¹** is then introduced (intermediate **N-6**), before finally obtaining the end compounds after reduction and amidation with **ED-15**.

Example compounds of **type IXX-B** (reaction scheme N, part 3):

20 Compounds with a thiazole ring C-linked via the 5-position (**type IXX-B**) may be obtained starting from the boric acids or boric acid derivatives **N-4**. First of all, in a first palladium-catalysed SUZUKI cross-coupling reaction the boric acids or boric acid derivatives **ED-4** are reacted with 2,5-dibromothiazole to introduce **R¹**. In another SUZUKI reaction with the boric acid derivatives **N-4** the nitro compounds **N-7** are obtained, which are then converted into the end compounds of **type IXX-B** by reduction and finally amide coupling with the carboxylic acids **ED-15**.

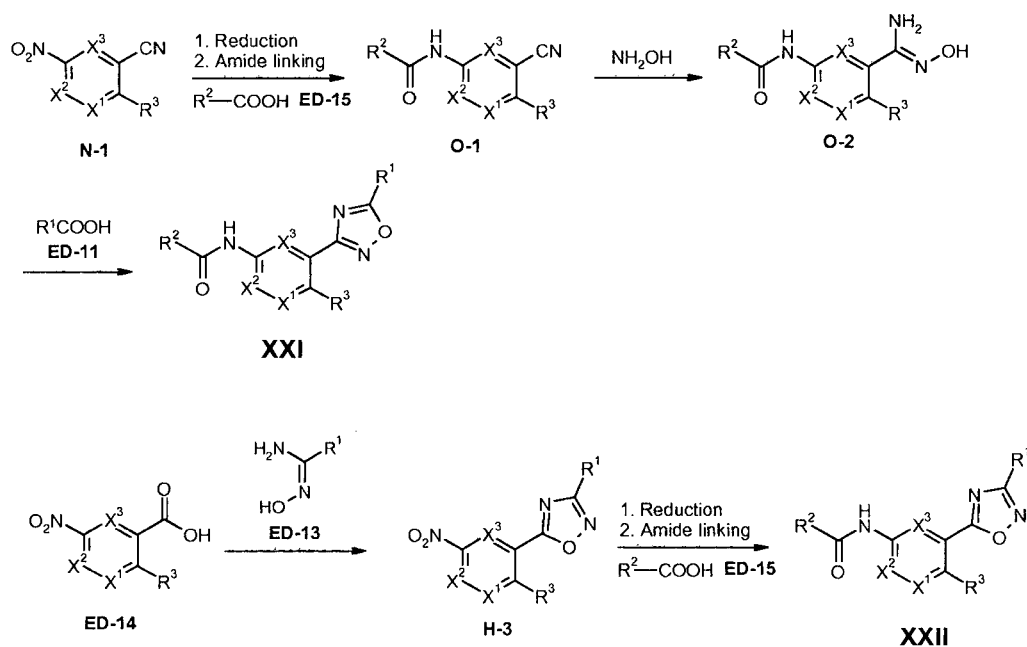
Reaction scheme O



Example compounds of **type XX**:

Compounds with a pyrazole ring C-linked via the 5-position (**type XX**) may be obtained by cyclisation from the alkynes **K-4** (cf. Reaction scheme **K**), which undergo cycloaddition with tosylhydrazones. The tosylhydrazones are generated *in situ* from the corresponding heteroarylaldehydes **ED-10** and tosylhydrazine. Compounds of **Type XX** have an inverted amide bond compared with those of **Type IX**.

Reaction scheme P



10

Example compounds of **type XXI**:

Compounds with a 2,4-oxadiazole ring C-linked via the 3-position (**type XXI**) may be obtained by cyclisation from nitriles **N-1** (cf. Reaction scheme **N**). In a first step the nitro

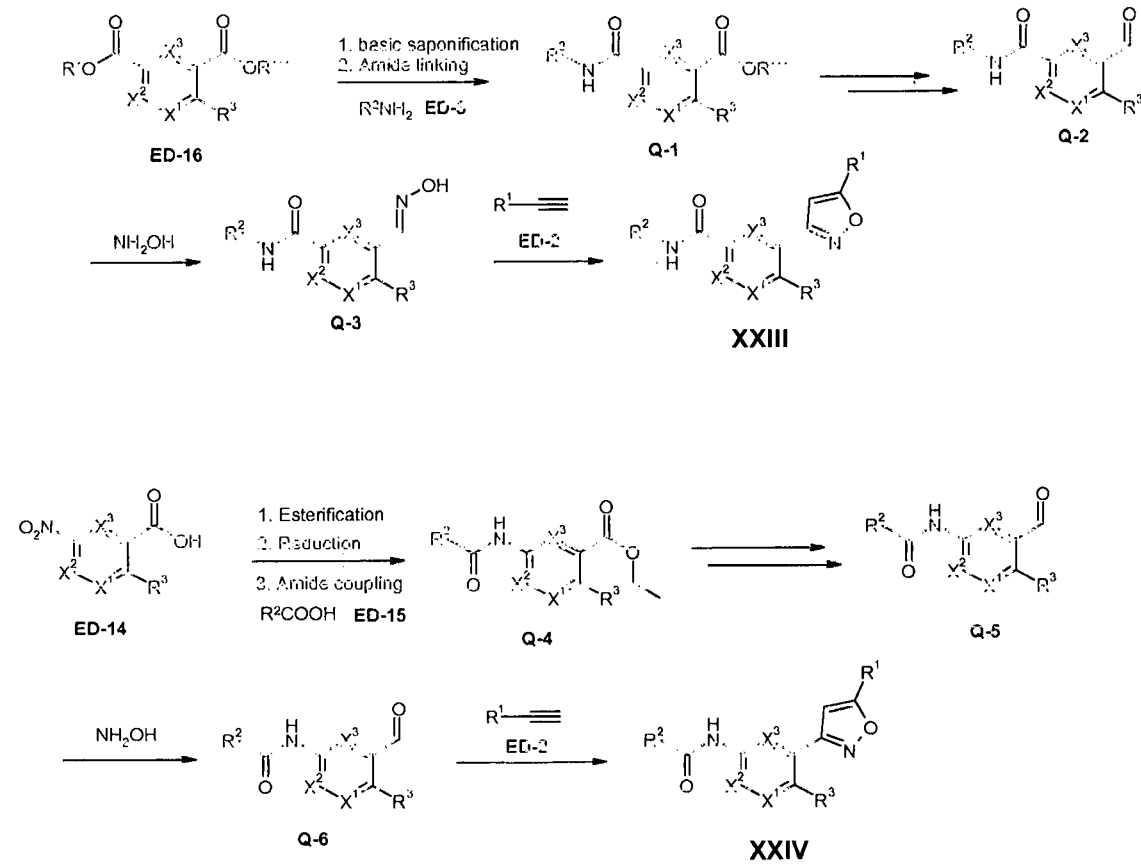
group in **N-1** is reduced and the free amino group is amidated with a carboxylic acid **ED-15 (O-1)**. After the subsequent addition of hydroxylamine to the intermediate **O-2**, this is cyclised with heteroarylcarboxylic acids **ED-11** to form compounds **XXI**. Compounds of **Type XXI** have an inverted amide bond compared with those of **Type X**.

5 Example compounds of **type XXII**:

Compounds with a 2,4-oxadiazole ring C-linked via the 5-position (**type XXII**) may be obtained by cyclisation from carboxylic acids **ED-14**, by reacting them with heteroarylhydroxyamidines **ED-13**. The intermediate **O-3** thus obtained is reduced and amidated with carboxylic acids **ED-15** to form compounds **XXII**. Compounds of **Type XXII** have an inverted amide bond compared with those of **Type XI**.

Reaction scheme Q

(R' = common carboxyl protecting group that can be basically saponified, e.g. methyl, ethyl)
 R'' = common carboxyl protecting group orthogonal to R', e.g. Boc



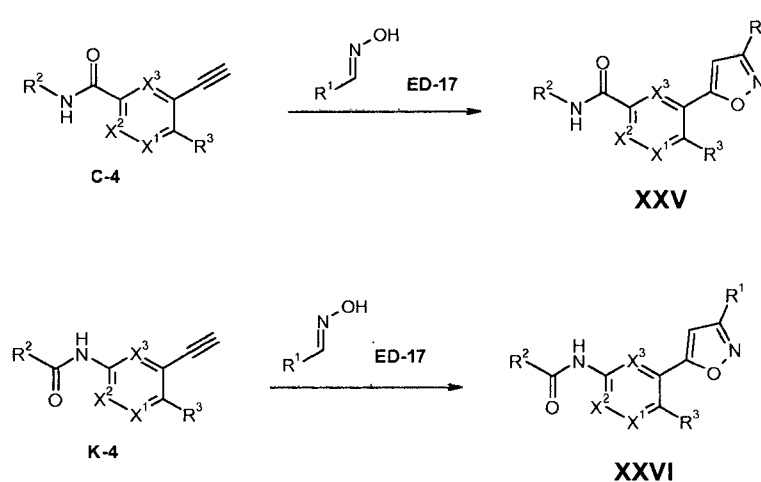
Example compounds of **type XXIII**:

Compounds with a 1,2-isoxazole ring C-linked via the 3-position (**type XXIII**) may be obtained by cyclisation from the diesters **ED-16**, by first of all monosaponifying them and then amidating them with amines **ED-3**. The resulting esters **Q-1** are then converted into the aldehydes **Q-2** in a reduction-oxidation sequence, and these are then converted with hydroxylamines into the oximes **Q-3** and then by 1,3-dipolar cycloaddition with the alkynes **ED-2** into the end compounds **XXIII**. To ensure that in the diester **ED-16** only the carboxylate group $-\text{COOR}'$ is selectively saponified, the groups R' and R''' must have orthogonal reactivities in relation to the saponification conditions (e.g. $-\text{COOR}'$ basically saponifiable, $-\text{COOR}'''$ acidically saponifiable)

Example compounds of **type XXIV**:

Compounds with a 1,2-isoxazole ring C-linked via the 3-position and an inverted amide bond (**type XXIV**) may be obtained by cyclisation from the carboxylic acids **ED-14**, by first of all esterifying the acid function, reducing the nitro function and then amidating with the carboxylic acids **ED-15**. The esters **Q-4** thus obtained are then transformed in a reduction-oxidation sequence into the aldehydes **Q-5**, which are then converted with hydroxylamines into the oximes **Q-6** and then by 1,3-dipolar cycloaddition with the alkynes **ED-2** into the end compounds **XXIV**.

Reaction scheme R



Example compounds of **type XXV** and **XXVI**:

Compounds with a 1,2-isoxazole ring C-linked via the 5-position (**type XXV**) may be obtained by 1,3-dipolar cycloaddition from the alkynes **C-4** and the oximes **ED-17**. The corresponding compounds with an inverted amide bond (**type XXVI**) may be obtained in
 5 the same way from the alkynes **K-4**.

Further references to Reaction Schemes A to R and all the types of example compounds (I to XXVI):

For amide coupling reactions, methods for activating the carboxylic acids are used which are known from the literature. Thus, for example, the acids may be converted for example
 10 with SOCl₂, oxalyl chloride/DMF or the GHOSEZ reagent (1-chloro-*N,N*,2-trimethylpropenylamine) into the acid chlorides, which are reacted with the corresponding amines with the addition of an auxiliary base such as e.g. TEA, DIPEA, pyridine or other common organic bases to form the amides. Alternatively the carboxylic acids may be
 15 activated with special coupling reagents such as e.g. HATU, TBTU, DCC, EDC, PyBOP, CDI and other reagents known from the literature and reacted as described above with amines and auxiliary bases to form the amides.

Both the group **R¹** and the group **R²** of compounds **I** to **XXVI** according to the invention may be modified in other reaction steps not shown in the Schemes, to obtain further
 20 compounds **I** to **XXVI** according to the invention. These reaction steps may be reactions of substitution, alkylation, acylation or addition. Examples of such a modification are the compounds **I-35** to **I-41** according to the invention (Table 1), which are prepared by BUCHWALD-HAETWIG reaction from the compound **I-34** according to the invention.

A representative number of the educt components **ED-1** to **ED-17** needed for synthesising compounds according to the invention are commercially obtainable or may be prepared
 25 routinely using generally known methods. In addition, they may be prepared according to or analogously to the literature cited below.

Heteroarylalkynes **ED-2** may be prepared from the corresponding halides using methods known from the literature by a palladium-catalysed SONOGASHIRA cross-coupling reaction with trimethylsilylacetylene in the presence of copper(I)iodide. The trimethylsilyl-

protected alkynes thus formed are reacted *in situ* by cleaving the trimethylsilyl group with K_2CO_3 or KF to form the terminal alkynes. Alternatively alkynes **ED-2** may also be prepared by BESTMANN-OHIRA reaction from the corresponding heteroarylaldehydes R^1CHO (**ED-10**). The aldehydes **ED-10** required for this may be synthesised according to
5 methods known from the literature, e.g. by VILSMAIER-HAACK formylation of the corresponding heteroaromatic groups.

The heteroarylboric acids or -boric acid derivatives **ED-4** to be used in SUZUKI reactions are prepared from the corresponding heteroarylhalides **ED-6**, which are obtained by halogenation from the heteroaromatic groups.

10 Heteroarylazides **ED-5** are obtained from heteroarylamines R^1-NH_2 by hydrochloric acid diazotisation and substitution with sodium azide.

Heteroarylamidines **ED-7** may be obtained by PINNER reaction from heteroarylnitriles R^1-CN , and heteroarylthioamides **ED-8** may be obtained from heteroarylcarboxylic acids by amidation and reaction with LAWESSON's reagent.

15 Heteroaryl bromomethylketones **ED-9** are obtained from heteroarylhalides **ED-6** by metallisation with magnesium and acylation with bromoacetyl chloride or bromide or alternatively from heteroarylcarboxylic acids **ED-11** by WEINREB amidation with *N,O*-dimethylhydroxylamine, subsequent reaction with methyllithium or a methyl-GRIGNARD compound and finally selective α -bromination.

20 Heteroarylhydroxyamidines **ED-13** are prepared by the addition of hydroxylamines to heteroarylnitriles R^1-CN .

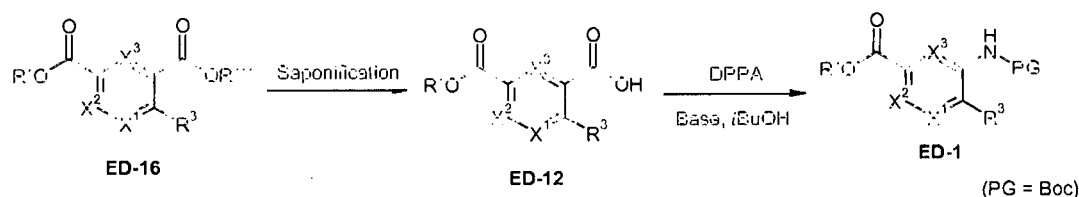
Heteroaryloximes **ED-17** are obtained from aldehydes **ED-10** and hydroxylamines.

Moreover, on the synthesis of other educt components or methods of cyclisation, reference may be made to the following publications:

25 WO 2004/050642, WO 2005/056535, WO 2005/090333, WO 2005/115991, US 2006/100204, WO 2008/003770, WO 2009/003999, WO 2009/003998, WO 2008/089034, WO 2007/056016, WO 2007/075896, WO 2008/021388, WO 2005/023761

Six-membered cyclic heteroaryl component **ED-16** (diester) can be transformed by

monosaponification and subsequent CHELTUS degradation into the components **ED-12** or **ED-1**:



The following Examples describe the biological activity of the compounds according to the invention, without restricting the invention to these Examples.

Compounds of general formula (1) are characterised by their many possible applications in the therapeutic field. Particular mention should be made of those applications in which the inhibition of specific signal enzymes, particularly the inhibiting effect on the proliferation of cultivated human tumour cells but also on the proliferation of other cells such as endothelial cells, for example, are involved.

Kinase test B-Raf (V600E)

In a dilution series 10 μL of test substance solution are placed in a multiwell plate. The dilution series is selected so that generally a range of concentrations of 2 μM to 0.119 nM or 0.017 nM is covered. If necessary the initial concentration of 2 μM is changed to 50 μM , 10 μM or 0.4 μM or 0.2857 μM and further dilution is carried out accordingly. The final concentration of DMSO is 5 %. 10 μL of the B-Raf (V600E)-kinase solution are pipetted in (containing 0.5 ng B-Raf (V600E)-kinase in 20 mM Tris-HCl pH 7.5, 0.1 mM EDTA, 0.1 mM EGTA, 0.286 mM sodium orthovanadate, 10 % glycerol, 1 mg/mL bovine serum albumin, 1 mM dithiothreitol) and the mixture is incubated for 1 h at RT under with shaking. The kinase reaction is started by the addition of 20 μL ATP solution [final concentration: 250 μM ATP, 30 mM Tris-HCl pH 7.5, 0.02 % Brij, 0.2 mM sodium orthovanadate, 10 mM magnesium acetate, 0.1 mM EGTA, phosphatase cocktail (Sigma, # P2850, dilution recommended by the manufacturer), 0.1 mM EGTA] and 10 μL MEK1 solution [containing 50 ng biotinylated MEK1 (prepared from purified MEK1 according to standard procedure, e.g. with EZ-Link Sulpho-NHS-LC-Biotin reagent, Pierce, # 21335)

and carried out for 60 min at RT with constant shaking. The reaction is stopped by the addition of 12 μ L of a 100 mM EDTA solution and incubation is continued for a further 5 min. 55 μ L of the reaction solution are transferred into a streptavidin-coated plate (e.g. Streptawell HighBond, Roche, # 11989685001) and shaken gently for 1 h at RT, in order to bind biotinylated MEK1 to the plate. After elimination of the liquid the plate is washed five times with 200 μ L of 1x PBS and 100 μ L solution of primary antibody plus europium-labelled secondary antibody [Anti Phospho-MEK (Ser217/221), Cell Signaling, # 9121 and Eu-N1 labeled goat-anti-rabbit antibody, Perkin Elmer, # AD0105], the primary antibody is diluted 1:2000 and the secondary antibody is diluted to 0.4-0.5 μ g/mL in Delfia Assay Buffer (Perkin Elmer, # 1244-111). After 1 h shaking at RT the solution is poured away and washed five times with 200 μ L Delfia Wash Buffer (Perkin Elmer, # 4010-0010/# 1244-114). After the addition of 200 μ L Enhancement Solution (Perkin Elmer, # 4001-0010/# 1244-105) the mixture is shaken for 10 min at RT and then measured in a Wallac Victor using the program "Delfia Time Resolved Fluorescence (Europium)". IC₅₀ values are obtained from these dosage-activity curves using a software program (GraphPadPrizm).

Most of the example compounds of Type **I** to **XXVI** exhibit good to very good inhibitory effects in this B-Raf (V600E) inhibition test, i.e. an IC₅₀ value of less than 5 μ M, generally less than 1 μ M.

In order to demonstrate that compounds according to the invention have an inhibitory activity via different structural elements, Table 3 shows the %CTL values of the compound examples at a concentration of 2 μ M (exceptions are marked accordingly). A value of 100 % indicates no inhibition while a value of 0 % indicates total inhibition. The %CTL values denote the residual activity of the enzyme after the addition of the inhibitory compound in the solvent DMSO in relation to the enzyme activity in the solvent DMSO without the addition of a compound (control). The values were determined using the B-Raf(V600E)-kinase test described above.

Table 3

#	%CTL
I-1	7.6
I-2	8.0
I-3	8.7
I-4	1.7
I-6	2.1
I-7	2.0
I-8	1.6
I-9	1.4
I-10	1.1
I-12	1.8
I-13	2.3
I-14	1.4
I-15	1.4
I-16	2.0
I-18	2.4
I-20	1.9
I-21	2.2
I-23	5.9
I-24	1.0
I-25	2.2
I-26	1.4
I-27	3.3
I-29	2.5
I-30	6.9
I-32	1.5
I-33	1.4
I-34	1.5
I-35	1.7
I-36	1.8
I-37	2.5
I-38	2.4
I-39	1.5
I-40	1.4
I-41	1.1
I-42	1.6
I-43	1.1
I-44	3.3
I-45	3.2
I-46	6.1
I-47	2.0
I-48	1.7
I-49	6.2
I-50	2.2
I-51	4.0
I-52	1.6
I-53	1.4
I-54	1.2
I-55	1.2

#	%CTL
I-56	1.4
I-57	2.3
I-58	5.5
I-59	13.4
I-60	7.2
I-61	8.1
I-62	2.8
I-63	4.6
I-64	6.6
I-65	7.1
I-66	6.4
I-67	2.9
I-68	4.7
I-69	2.8
I-70	10.4
I-71	5.5
I-72	5.1
I-73	1.7
I-74	9.0
I-75	7.3
I-76	2.0
I-77	1.9
I-78	2.8
I-79	3.6
I-80	1.9
I-81	1.2
I-82	1.6
I-83	1.1
I-84	2.4
I-85	1.1
I-86	1.4
I-87	1.7
I-88	1.3
I-89	1.5
I-90	2.1
I-91	2.5
I-92	2.5
I-93	3.5
I-94	3.5
I-95	3.1
I-96	3.4
I-97	3.3
I-98	3.0
I-99	1.9
I-100	3.0
I-101	1.3
I-102	4.6
I-103	3.8

#	%CTL
I-104	2.1
I-105	2.0
I-106	1.3
I-107	1.6
I-108	1.7
I-109	1.8
I-110	1.3
I-111	1.8
I-112	2.0
I-113	2.9
I-114	15.6
I-115	1.9
I-116	3.1
I-117	3.1
I-118	2.6
I-119	1.8
I-120	1.7
I-121	2.3
I-122	1.8
I-123	5.8
I-124	1.9
I-125	1.2
I-126	5.7
I-127	6.1
I-128	5.3
I-130	2.2
I-131	2.2
I-132	1.0
I-134	2.6
I-135	2.6
I-136	2.5
I-137	2.5
I-138	2.5
I-139	2.5
I-140	2.2
I-141	2.1
I-142	1.5
I-143	2.2
I-144	1.9
I-145	2.2
I-146	2.0
I-147	3.1
I-148	4.0
I-149	2.1
I-150	4.1
I-151	4.5
I-152	2.4
I-153	1.8

#	%CTL
I-154	2.9
I-155	2.6
I-164	9.9
I-165	8.9
I-166	7.9
I-167	7.9
I-168	9.8
I-169	8.4
I-170	7.5
I-171	7.7
I-172	8.0
I-173	2.4
I-174	8.1
I-175	8.1
I-176	6.7
I-177	1.9
I-178	2.3
I-179	2.6
I-180	2.9
I-181	2.3
I-182	2.1
I-183	1.8
I-184	2.5
I-185	1.7
I-186	1.5
I-187	4.1
I-188	1.5
I-189	3.8
I-190	4.1
I-191	3.0
I-192	1.9
I-193	3.6
I-194	2.1
I-195	0.8

#	%CTL
I-196	1.0
I-197	1.0
I-198	1.7
I-199	1.6
I-200	1.0
I-201	1.6
I-202	1.6
I-204	1.0
I-205	0.8
I-206	0.9
XII-1	4.4
XII-2	4.6
XII-3	4.7
XII-5	1.8
XII-6	4.7
XII-7	4.7
XII-8	6.4
XII-9	6.6
XII-10	2.5
XII-11	1.5
XII-12	5.2
XII-13	0.9
XII-14	0.9
XII-15	0.8
XII-16	0.7
XII-17	0.9
XII-18	2.1
XII-19	6.5
XII-20	1.6
XII-21	1.5
XII-22	3.4
XII-23	7.2
XII-24	3.8
XII-25	3.9

#	%CTL
XII-26	2.2
XII-27	2.4
XII-28	2.0
XII-29	1.6
XII-30	1.8
XII-31	1.9
XII-32	2.9
XII-33	1.7
XII-34	0.8
XII-35	1.7
XII-36	1.3
XII-37	2.3
XII-38	2.1
XII-39	2.5
XII-40	3.0
XII-41	3.1
XII-42	4.3
XII-43	2.1
XII-44	1.9
XII-45	2.9
XII-46	1.8
XII-47	4.0
XII-48	2.4
XII-49	2.3
XII-50	6.8
XII-51	2.3
XII-52	7.0
XII-53	7.0
XII-54	10.8
XII-55	1.8
XII-57	0.9
XII-63	3.8
XII-64	0.9
XII-65	0.9

* Measurement at 0.29 µM

** Measurement at 1.02 µM

*** Measurement at 1.43 µM

5 Measurement of the inhibition of the proliferation of cultivated human melanoma cells (SK-MEL-28, B-RAF^{V600E} mutated)

For measuring the proliferation of cultivated human tumour cells, cells of the melanoma cell line SK-MEL-28 [American Type Culture Collection (ATCC)] are cultivated in MEM medium, supplemented with 10 % foetal calf serum, 2 % sodium bicarbonate, 1 mM

sodium pyruvate, 1 % non-essential amino acids (e.g. from Cambrex, # BE13-114E) and 2 mM glutamine. SK-MEL28 cells are placed in 96-well flat bottomed dishes in a density of 2500 cells per well in supplemented MEM medium (see above) and incubated overnight in an incubator (at 37°C and 5 % CO₂). The active substances are added to the cells in different concentrations, so that a concentration range of 50 µM to 3.2 nM is covered. If necessary the initial concentration of 50 µM is changed to 10 µM or 2 µM and further dilution is carried out accordingly (to 0.6 nM or 0.12 nM). After an incubation period of a further 72 h 20 µL AlamarBlue reagent (Serotec Ltd., # BUF012B) are added to each well and the cells are incubated for a further 3-6 h. The colour change of the AlamarBlue reagent is determined in a fluorescence spectrophotometer (e.g. Gemini, Molecular Devices). EC₅₀ values are calculated using a software program (GraphPadPrizm).

Most of the example compounds of type **I** to **XXVI** exhibit a good to very good activity in the cellular SK-MEL-28 assay, i.e. example compounds of type **I** and **XII** (Table 3) have an EC₅₀ value of less than 10 µM, generally less than 3 µM.

15 Measurement of the inhibition of the proliferation of cultivated human melanoma cells (A375, B-RAF^{V600E} mutated)

For measuring the proliferation of cultivated human tumour cells, cells of the melanoma cell line A375 [American Type Culture Collection (ATCC)] are cultivated in DMEM medium, supplemented with 10 % foetal calf serum and 2 % sodium bicarbonate. Test substances are tested on A375 cells according to the procedure described for SK-MEL28 cells (see above), but seeding them at 5000 cells per well.

Most of the example compounds of types **I** to **XXVI** show good to very good activity in the cellular A375 assay, i.e. example compounds of type **I** and **XII** (Table 3) have an EC₅₀ value of less than 10 µM, generally less than 3 µM.

25 The active substances are characterised in that they have a significantly lower antiproliferative effect on cell lines that do not have a B-PAF mutation, i.e. the EC₅₀ value is generally higher, by a factor of 10, than the EC₅₀ value of B-PAF mutated cell lines.

The cellular selectivity of the active substances is demonstrated by the fact that the EC₅₀

value of the phospho-ERK reduction correlates with the EC₅₀ value of the antiproliferative activity in B-RAF mutated cell lines.

Measurement of the reduction in the phospho-ERK signal in cultivated human melanoma cells (SK-MEL-28, B-RAF^{V600E} mutated)

- 5 In order to measure the reduction in the phospho-ERK signal of cultivated human tumour cells, cells of the melanoma cell line SK-MEL-28 [American Type Culture Collection (ATCC)] are cultivated in MEM medium, supplemented with 10 % foetal calf serum, 2 % sodium bicarbonate, 1 mM sodium pyruvate, 1 % non-essential amino acids (e.g. from Cambrex, # BE13-114E) and 2 mM glutamine. SK-MEL28 cells are placed in 96-well flat
10 bottomed dishes at a density of 7500 cells per well in supplemented MEM medium (see above) and incubated overnight in an incubator (at 37°C and 5 % CO₂). The active substances are added to the cells in different concentrations, so that a concentration range of 10 µM to 2.4 nM is covered. If necessary the initial concentration of 10 µM is changed to 50 µM or 2.5 µM and further dilution is carried out accordingly (to 12.2 nM or 0.6 nM).
15 After an incubation period of a further 2 h the cells are fixed with 4 % formaldehyde and rendered permeable with 0.1 % Triton X-100 in PBS. Non-specific antibody binding is reduced by incubation with 5 % skimmed milk powder dissolved in TBS-T. Phosphorylated ERK is detected with a mouse monoclonal anti-diphosphorylated ERK1/2 antibody (from Sigma, #M8159). After washing steps with 0.1 % Tween 20 in PBS the
20 bound first antibody is detected by the second antibody (peroxidase coupled polyclonal rabbit anti mouse IgG from DAKO #P0161). After further washing steps, the substrate (TMB Peroxidase Substrate Solution from Bender MedSystems #BMS406) is added. The colour reaction is stopped after a few minutes with 1 M phosphoric acid. The colour is measured with a Spectra max Plus reader from Molecular Devices at 450 nm. EC₅₀ values
25 are calculated using a software program (GraphPadPrizm).

- The substances of the present invention are B-RAF-kinase inhibitors. As can be demonstrated by DNA staining followed by FACS or Cellomics Array Scan analysis, the inhibition of proliferation achieved by means of the compounds according to the invention is brought about above all by preventing entry into the DNA synthesis phase. The treated
30 cells arrest in the G1 phase of the cell cycle.

Accordingly, the compounds according to the invention are also tested on other tumour cells. For example these compounds are effective on the colon carcinoma line, e.g. Colo205, and may be used in this and other indications. This demonstrates the usefulness of the compounds according to the invention for the treatment of different types of
5 tumours.

On the basis of their biological properties the compounds of general formula (1) according to the invention, their tautomers, racemates, enantiomers, diastereomers, mixtures thereof and the salts of all the above-mentioned forms are suitable for treating diseases characterised by excessive or abnormal cell proliferation.

Such diseases include for example: viral infections (e.g. HIV and Kaposi's sarcoma); inflammatory and autoimmune diseases (e.g. colitis, arthritis, Alzheimer's disease, glomerulonephritis and wound healing); bacterial, fungal and/or parasitic infections; leukaemias, lymphomas and solid tumours (e.g. carcinomas and sarcomas), skin diseases
15 (e.g. psoriasis); diseases based on hyperplasia which are characterised by an increase in the number of cells (e.g. fibroblasts, hepatocytes, bones and bone marrow cells, cartilage or smooth muscle cells or epithelial cells (e.g. endometrial hyperplasia)); bone diseases and cardiovascular diseases (e.g. restenosis and hypertrophy). They are also suitable for protecting proliferating cells (e.g. hair, intestinal, blood and progenitor cells) from DNA
20 damage caused by radiation, UV treatment and/or cytostatic treatment.

For example, the following cancers may be treated with compounds according to the invention, without being restricted thereto: brain tumours such as for example acoustic neurinoma, astrocytomas such as pilocytic astrocytomas, fibrillary astrocytoma,
25 protoplasmic astrocytoma, gemistocytary astrocytoma, anaplastic astrocytoma and glioblastoma, brain lymphomas, brain metastases, hypophyseal tumour such as prolactinoma, HGH (human growth hormone) producing tumour and ACTH producing tumour (adrenocorticotrophic hormone), craniopharyngiomas, medulloblastomas, meningiomas and oligodendrogliomas; nerve tumours (neoplasms) such as for example
30 tumours of the vegetative nervous system such as neuroblastoma sympathicum,

ganglioneuroma, paraganglioma (pheochromocytoma, chromaffinoma) and glomus-caroticum tumour, tumours on the peripheral nervous system such as amputation neuroma, neurofibroma, neurinoma (neurilemmoma, Schwannoma) and malignant Schwannoma, as well as tumours of the central nervous system such as brain and bone marrow tumours;

5 intestinal cancer such as for example carcinoma of the rectum, colon, anus, small intestine and duodenum; eyelid tumours such as basalioma or basal cell carcinoma; pancreatic cancer or carcinoma of the pancreas; bladder cancer or carcinoma of the bladder; lung cancer (bronchial carcinoma) such as for example small-cell bronchial carcinomas (oat cell carcinomas) and non-small cell bronchial carcinomas such as plate epithelial carcinomas,

10 adenocarcinomas and large-cell bronchial carcinomas; breast cancer such as for example mammary carcinoma such as infiltrating ductal carcinoma, colloid carcinoma, lobular invasive carcinoma, tubular carcinoma, adenocystic carcinoma and papillary carcinoma; non-Hodgkin's lymphomas (NHL) such as for example Burkitt's lymphoma, low-malignancy non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and mucosis fungoides; uterine cancer or

15 endometrial carcinoma or corpus carcinoma; CUP syndrome (Cancer of Unknown Primary); ovarian cancer or ovarian carcinoma such as mucinous, endometrial or serous cancer; gall bladder cancer; bile duct cancer such as for example Klatskin tumour; testicular cancer such as for example seminomas and non-seminomas; lymphoma (lymphosarcoma) such as for example malignant lymphoma, Hodgkin's disease, non-

20 Hodgkin's lymphomas (NHL) such as chronic lymphatic leukaemia, leukaemic reticuloendotheliosis, immunocytoma, plasmocytoma (multiple myeloma), immunoblastoma, Burkitt's lymphoma, T-zone mycosis fungoides, large-cell anaplastic lymphoblastoma and lymphoblastoma; laryngeal cancer such as for example tumours of the vocal cords, supraglottal, glottal and subglottal laryngeal tumours; bone cancer such as

25 for example osteochondroma, chondroma, chondroblastoma, chondromyxoid fibroma, osteoma, osteoid osteoma, osteoblastoma, eosinophilic granuloma, giant cell tumour, chondrosarcoma, osteosarcoma, Ewing's sarcoma, reticulo-sarcoma, plasmocytoma, fibrous dysplasia, juvenile bone cysts and aneurysmatic bone cysts; head and neck tumours such as for example tumours of the lips, tongue, floor of the mouth, oral cavity, gums,

30 palate, salivary glands, throat, nasal cavity, paranasal sinuses, larynx and middle ear; liver cancer such as for example liver cell carcinoma or hepatocellular carcinoma (HCC);

leukaemias, such as for example acute leukaemias such as acute lymphatic/lymphoblastic leukaemia (ALL), acute myeloid leukaemia (AML); chronic leukaemias such as chronic lymphatic leukaemia (CLL), chronic myeloid leukaemia (CML); stomach cancer or gastric carcinoma such as for example papillary, tubular and mucinous adenocarcinoma, signet ring cell carcinoma, adenosquamous carcinoma, small-cell carcinoma and undifferentiated carcinoma; melanomas such as for example superficially spreading, nodular, lentigo-maligna and acral-lentiginous melanoma; renal cancer such as for example kidney cell carcinoma or hypernephroma or Grawitz's tumour; oesophageal cancer or carcinoma of the oesophagus; penile cancer; prostate cancer; throat cancer or carcinomas of the pharynx such as for example nasopharynx carcinomas, oropharynx carcinomas and hypopharynx carcinomas; retinoblastoma such as for example vaginal cancer or vaginal carcinoma; plate epithelial carcinomas, adenocarcinomas, in situ carcinomas, malignant melanomas and sarcomas; thyroid carcinomas such as for example papillary, follicular and medullary thyroid carcinoma, as well as anaplastic carcinomas; spinalioma, epidormoid carcinoma and plate epithelial carcinoma of the skin; thymomas, cancer of the urethra and cancer of the vulva.

The new compounds may be used for the prevention, short-term or long-term treatment of the above-mentioned diseases, optionally also in combination with radiotherapy or other "state-of-the-art" compounds, such as e.g. cytostatic or cytotoxic substances, cell proliferation inhibitors, anti-angiogenic substances, steroids or antibodies.

The compounds of general formula (1) may be used on their own or in combination with other active substances according to the invention, optionally also in combination with other pharmacologically active substances.

Chemotherapeutic agents which may be administered in combination with the compounds according to the invention, include, without being restricted thereto, hormones, hormone analogues and antihormones (e.g. tamoxifen, toremifene, raloxifene, fulvestrant, megestrol acetate, flutamide, nilutamide, bicalutamide, aminoglutethimide, cyproterone acetate, finasteride, buserelin acetate, fludrocortisone, fluoxymesterone, medroxyprogesterone,

octreotide), aromatase inhibitors (e.g. anastrozole, letrozole, liarozole, vorozole, exemestane, atamestane), LHRH agonists and antagonists (e.g. goserelin acetate, luprolide), inhibitors of growth factors (growth factors such as for example "platelet derived growth factor" and "hepatocyte growth factor", inhibitors are for example "growth factor" antibodies, "growth factor receptor" antibodies and tyrosinekinase inhibitors, such as for example cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib and trastuzumab); antimetabolites (e.g. antifolates such as methotrexate, raltitrexed, pyrimidine analogues such as 5-fluorouracil, capecitabin and gemcitabin, purine and adenosine analogues such as mercaptopurine, thioguanine, cladribine and pentostatin, cytarabine, fludarabine); antitumour antibiotics (e.g. anthracyclins such as doxorubicin, daunorubicin, epirubicin and idarubicin, mitomycin-C, bleomycin, dactinomycin, plicamycin, streptozocin); platinum derivatives (e.g. Cisplatin, oxaliplatin, carboplatin); alkylation agents (e.g. Estramustin, meclorethamine, melphalan, chlorambucil, busulphan, dacarbazine, cyclophosphamide, ifosfamide, temozolomide, nitrosoureas such as for example carmustin and lomustin, thiotepa); antimitotic agents (e.g. Vinca alkaloids such as for example vinblastine, vindesine, vinorelbin and vincristine; and taxanes such as paclitaxel, docetaxel); topoisomerase inhibitors (e.g. epipodophyllotoxins such as for example etoposide and etopophos, teniposide, amsacrin, topotecan, irinotecan, mitoxantron) and various chemotherapeutic agents such as amifostin, anagrelid, clodronat, filgrastin, interferon alpha, leucovorin, rituximab, procarbazine, levamisole, mesna, mitotane, pamidronate and porfimer.

Suitable preparations include for example tablets, capsules, suppositories, solutions - particularly solutions for injection (s.c., i.v., i.m.) and infusion - elixirs, emulsions or dispersible powders. The content of the pharmaceutically active compound(s) should be in the range from 0.1 to 90 wt.-%, preferably 0.5 to 50 wt.-% of the composition as a whole, i.e. in amounts which are sufficient to achieve the dosage range specified below. The doses specified may, if necessary, be given several times a day.

Suitable tablets may be obtained, for example, by mixing the active substance(s) with known excipients, for example inert diluents such as calcium carbonate, calcium phosphate

or lactose, disintegrants such as corn starch or alginic acid, binders such as starch or gelatine, lubricants such as magnesium stearate or talc and/or agents for delaying release, such as carboxymethyl cellulose, cellulose acetate phthalate, or polyvinyl acetate. The tablets may also comprise several layers.

5

Coated tablets may be prepared accordingly by coating cores produced analogously to the tablets with substances normally used for tablet coatings, for example collidone or shellac, gum arabic, talc, titanium dioxide or sugar. To achieve delayed release or prevent incompatibilities the core may also consist of a number of layers. Similarly the tablet coating may consist of a number of layers to achieve delayed release, possibly using the excipients mentioned above for the tablets.

10

Syrups or elixirs containing the active substances or combinations thereof according to the invention may additionally contain a sweetener such as saccharine, cyclamate, glycerol or sugar and a flavour enhancer, e.g. a flavouring such as vanillin or orange extract. They may also contain suspension adjuvants or thickeners such as sodium carboxymethyl cellulose, wetting agents such as, for example, condensation products of fatty alcohols with ethylene oxide, or preservatives such as p-hydroxybenzoates.

15

Solutions for injection and infusion are prepared in the usual way, e.g. with the addition of isotonic agents, preservatives such as p-hydroxybenzoates, or stabilisers such as alkali metal salts of ethylenediamine tetraacetic acid, optionally using emulsifiers and/or dispersants, whilst if water is used as the diluent, for example, organic solvents may optionally be used as solvating agents or dissolving aids, and transferred into injection vials or ampoules or infusion bottles.

20

Capsules containing one or more active substances or combinations of active substances may for example be prepared by mixing the active substances with inert carriers such as lactose or sorbitol and packing them into gelatine capsules.

30

Suitable suppositories may be made for example by mixing with carriers provided for this purpose, such as neutral fats or polyethyleneglycol or the derivatives thereof.

Excipients which may be used include, for example, water, pharmaceutically acceptable organic solvents such as paraffins (e.g. petroleum fractions), vegetable oils (e.g. groundnut or sesame oil), mono- or polyfunctional alcohols (e.g. ethanol or glycerol), carriers such as
5 e.g. natural mineral powders (e.g. kaolins, clays, talc, chalk), synthetic mineral powders (e.g. highly dispersed silicic acid and silicates), sugars (e.g. cane sugar, lactose and glucose) emulsifiers (e.g. lignin, spent sulphite liquors, methylcellulose, starch and polyvinylpyrrolidone) and lubricants (e.g. magnesium stearate, talc, stearic acid and sodium lauryl sulphate).

10

The preparations are administered by the usual methods, preferably by oral or transdermal route, most preferably by oral route. For oral administration the tablets may, of course contain, apart from the abovementioned carriers, additives such as sodium citrate, calcium carbonate and dicalcium phosphate together with various additives such as starch,
15 preferably potato starch, gelatine and the like. Moreover, lubricants such as magnesium stearate, sodium lauryl sulphate and talc may be used at the same time for the tableting process. In the case of aqueous suspensions the active substances may be combined with various flavour enhancers or colourings in addition to the excipients mentioned above.

20 For parenteral use, solutions of the active substances with suitable liquid carriers may be used.

The dosage for intravenous use is from 1 - 1000 mg per hour, preferably between 5 and 500 mg per hour.

25 However, it may sometimes be necessary to depart from the amounts specified, depending on the body weight, the route of administration, the individual response to the drug, the nature of its formulation and the time or interval over which the drug is administered. Thus, in some cases it may be sufficient to use less than the minimum dose given above, whereas in other cases the upper limit may have to be exceeded. When administering large
30 amounts it may be advisable to divide them up into a number of smaller doses spread over the day.

The formulation examples which follow illustrate the present invention without restricting its scope:

Examples of pharmaceutical formulations

5	A)	<u>Tablets</u>	<u>per tablet</u>
		active substance according to formula (1)	100 mg
		lactose	140 mg
		corn starch	240 mg
10		polyvinylpyrrolidone	15 mg
		magnesium stearate	5 mg
			500 mg

15 The finely ground active substance, lactose and some of the corn starch are mixed together. The mixture is screened, then moistened with a solution of polyvinylpyrrolidone in water, kneaded, wet-granulated and dried. The granules, the remaining corn starch and the magnesium stearate are screened and mixed together. The mixture is compressed to produce tablets of suitable shape and size.

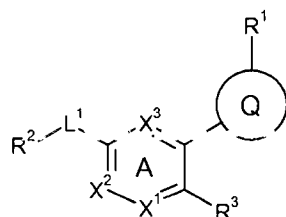
20	B)	<u>Tablets</u>	<u>per tablet</u>
		active substance according to formula (1)	80 mg
		lactose	55 mg
25		corn starch	190 mg
		microcrystalline cellulose	35 mg
		polyvinylpyrrolidone	15 mg
		sodium-carboxymethyl starch	23 mg
		magnesium stearate	2 mg
30			
			400 mg

The finely ground active substance, some of the corn starch, lactose, microcrystalline cellulose and polyvinylpyrrolidone are mixed together, the mixture is screened and worked with the remaining corn starch and water to form a granulate which is dried and screened. The sodiumcarboxymethyl starch and the magnesium stearate are added and mixed in and
5 the mixture is compressed to form tablets of a suitable size.

C) Ampoule solution

	active substance according to formula (1)	50 mg
10	sodium chloride	50 mg
	water for inj.	5 mL

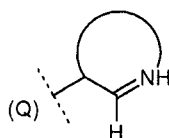
The active substance is dissolved in water at its own pH or optionally at pH 5.5 to 6.5 and sodium chloride is added to make it isotonic. The solution obtained is filtered free from
15 pyrogens and the filtrate is transferred under aseptic conditions into ampoules which are then sterilised and sealed by fusion. The ampoules contain 5 mg, 25 mg and 50 mg of active substance.

Patent Claims**1. Compounds of general formula (1)**

(1)

, wherein

R¹ denotes a 5- or 6-membered monocyclic or 9 or 10-membered bicyclic heteroaryl
 5 optionally substituted by one or more identical or different **R^b** and/or **R^c**, with the partial
 structure (i)



(i)

wherein the ring that binds directly to **Q** is heteroaromatic;

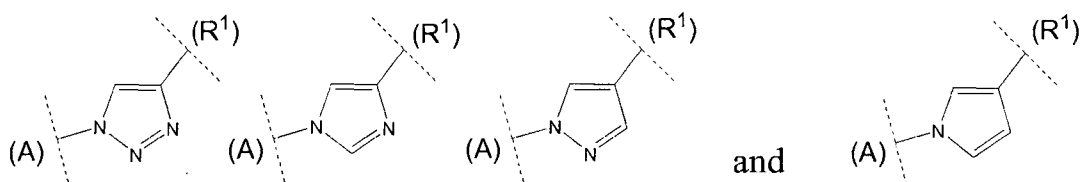
R² is a group optionally substituted by one or more identical or different **R^b** and/or **R^c**,
 10 selected from among C₆₋₁₀aryl and 5-12 membered heteroaryl;

R³ is selected from among hydrogen, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄alkyl), -N(C₁₋₄alkyl)₂,
 C₁₋₄alkyl, C₁₋₄haloalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄haloalkoxy, C₂₋₅cycloalkyl and halogen;

X¹, **X²** and **X³** are each selected independently of one another from among nitrogen and
 CR⁴,

15 while at least one and not more than two of the atoms **X¹**, **X²** and **X³** in ring A are
 nitrogen atoms and each **R⁴** is selected independently of one another from among
 hydrogen, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄alkyl), -N(C₁₋₄alkyl)₂, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄haloalkyl,
 C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄haloalkoxy, C₂₋₅cycloalkyl and halogen;

Q is selected from among



while in the five-membered ring heteroaryls described above one to three cyclic hydrogen atoms may each be substituted independently of one another by C₁₋₆alkyl;

5 **L**¹ is selected from among (R²)-C(O)NH- and (R²)-NHC(O)-;

each **R**^b is a suitable substituent and is selected independently of one another from among
 -OR^c, -SR^c, -NR^cR^c, -ONR^cR^c, -N(OR^c)R^c, -NR^bNR^cR^c, halogen, -CN, -NO₂, -N₃, -C(O)R^c,
 -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^c, -C(O)NR^bNR^cR^c, -C(O)NR^bOR^c, -C(NR^b)R^c, -N=CR^cR^c,
 -C(NR^b)OR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -C(NR^b)NR^bNR^cR^c, -C(NOR^b)R^c, -C(NOR^b)NR^cR^c,
 10 -C(NNR^bR^b)R^c, -OS(O)R^c, -OS(O)OR^c, -OS(O)NR^cR^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)₂OR^c,
 -OS(O)₂NR^cR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)OR^c, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NR^b)R^c, -OC(NR^b)NR^cR^c,
 -ONR^bC(O)R^c, -S(O)R^c, -S(O)OR^c, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂R^c, -S(O)₂OR^c, -S(O)₂NR^cR^c,
 -NR^bC(O)R^c, -NR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bC(O)NR^bNR^cR^c, -NR^bC(NR^b)R^c,
 -N=CR^cNR^cR^c, -NR^bC(NR^b)OR^c, -NR^bC(NR^b)NR^cR^c, -NR^bC(NOR^b)R^c, -NR^bS(O)R^c,
 15 -NR^bS(O)OR^c, -NR^bS(O)₂R^c, -NR^bS(O)₂OR^c, -NR^bS(O)₂NR^cR^c, -NR^bNR^bC(O)R^c,
 -NR^bNR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bNR^bC(NR^b)R^c and -N(OR^b)C(O)R^c and the bivalent
 substituents =O, =S, =NR^b, =NOR^b, =NNR^bR^b and =NNR^bC(O)NR^bR^b, while these
 bivalent substituents may only be substituents in non-aromatic ring systems;

each **R**^c independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted
 20 by one or more identical or different **R**^d and/or **R**^e, selected from among C₁₋₆alkyl,
 2-6 membered heteroalkyl, C₁₋₆haloalkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₆₋₁₀aryl, 5-12 membered
 heteroaryl and 3-14 membered heterocycloalkyl;

each **R**^d is a suitable substituent and is selected independently of one another from among
 -OR^e, -SR^e, -NR^eR^e, -ONR^eR^e, -N(OR^e)R^e, -N(R^b)NR^eR^e, halogen, -CN, -NO₂, -N₃,
 25 -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^e, -C(O)NR^bNR^eR^e, -C(O)NR^bOR^e, -C(NR^b)R^e,

$-N=CR^cF^c$, $-C(NR^B)OF^c$, $-C(NR^B)NR^cR^c$, $-C(NR^B)NR^B NR^cF^c$, $-C(NOR^B)R^c$,
 $-C(NOR^B)NR^cR^c$, $-C(NNR^B R^B)F^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)OF^c$, $-OS(O)NR^cF^c$, $-OS(O)_2R^c$,
 $-OS(O)_2OF^c$, $-OS(O)_2NR^cF^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OF^c$, $-OC(O)NR^cF^c$, $-OC(NR^B)R^c$,
 $-OC(NR^B)NR^cF^c$, $-ONR^B C(O)R^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OF^c$, $-S(O)NR^cF^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OF^c$,
5 $-S(O)_2NR^cF^c$, $-NR^B C(O)R^c$, $-NR^B C(O)OF^c$, $-NR^B C(O)NR^cF^c$, $-NR^B C(O)NR^B NR^cR^c$,
 $-NR^B C(NR^B)R^c$, $-N=CR^c NR^cR^c$, $-NR^B C(NR^B)OF^c$, $-NR^B C(NR^B)NR^cR^c$, $-NR^B C(NR^B)SR^c$,
 $-NR^B C(NOR^B)R^c$, $-NR^B S(O)R^c$, $-NR^B S(O)OF^c$, $-NR^B S(O)_2R^c$, $-NR^B S(O)_2OF^c$,
 $-NR^B S(O)_2NR^cF^c$, $-NR^B NR^B C(O)R^c$, $-NR^B NR^B C(O)NR^cR^c$, $-NR^B NR^B C(NR^B)F^c$ and
 $-N(OR^B)C(O)R^c$ and the bivalent substituents $=O$, $=S$, $=NR^B$, $=NOR^B$, $=NNR^B R^B$ and
10 $=NNR^B C(O)NR^B R^B$, while these bivalent substituents may only be substituents in non-
aromatic ring systems;

each R^c independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted
by one or more identical or different R^f and/or R^B , selected from among C_{1-6} alkyl,
2-6 membered heteroalkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-10} cycloalkyl, C_{6-10} aryl, 5-12 membered
15 heteroaryl and 3-14 membered heterocycloalkyl;

each R^f is a suitable substituent and is selected independently of one another from among
 $-OR^B$, $-SR^B$, $-NR^B R^B$, $-ONR^B R^B$, $-N(OR^B)R^B$, $-N(F^h)NR^B R^B$, halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$,
 $-C(O)R^B$, $-C(O)OF^B$, $-C(O)NR^B R^B$, $-C(O)NR^h NR^B R^B$, $-C(O)NR^h OF^B$, $-C(NR^h)R^B$,
 $-N=CR^B R^B$, $-C(NR^h)OF^B$, $-C(NR^h)NR^B R^B$, $-C(NR^h)NR^h NR^B R^B$, $-C(NOF^h)R^B$,
20 $-C(NOR^h)NR^B R^B$, $-C(NNR^h R^h)R^B$, $-OS(O)R^B$, $-OS(O)OF^B$, $-OS(O)NR^B R^B$, $-OS(O)_2R^B$,
 $-OS(O)_2OF^B$, $-OS(O)_2NR^B R^B$, $-OC(O)R^B$, $-OC(O)OF^B$, $-OC(O)NR^B R^B$, $-OC(NR^h)R^B$,
 $-OC(NR^h)NR^B R^B$, $-ONR^h C(O)R^B$, $-S(O)R^B$, $-S(O)OF^B$, $-S(O)NR^B R^B$, $-S(O)_2R^B$, $-S(O)_2OF^B$,
 $-S(O)_2NR^B R^B$, $-NR^h C(O)R^B$, $-NR^h C(O)OF^B$, $-NR^h C(O)NR^B R^B$, $-NR^h C(O)NR^h NR^B R^B$,
 $-NR^h C(NR^h)R^B$, $-N=CR^B NR^B R^B$, $-NR^h C(NR^h)OF^B$, $-NR^h C(NR^h)NR^B R^B$, $-NR^h C(NOF^h)R^B$,
25 $-NR^h S(O)R^B$, $-NR^h S(O)OF^B$, $-NR^h S(O)_2R^B$, $-NR^h S(O)_2OF^B$, $-NR^h S(O)_2NR^B R^B$,
 $-NR^h NR^h C(O)R^B$, $-NR^h NR^h C(O)NR^B R^B$, $-NR^h NR^h C(NR^h)R^B$ and $-N(OR^h)C(O)R^B$ and the
bivalent substituents $=O$, $=S$, $=NR^h$, $=NOR^h$, $=NNR^h R^h$ and $=NNR^h C(O)NR^h R^h$, while
these bivalent substituents may only be substituents in non-aromatic ring systems;

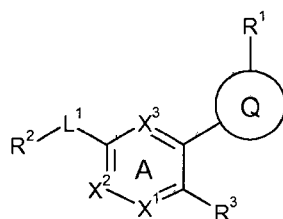
each R^B independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted
30 by one or more identical or different R^h , selected from among C_{1-3} alkyl, 2-6 membered

heteroalkyl, C₁₋₆haloalkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₆₋₁₀aryl, 5-12 membered heteroaryl and 3-14 membered heterocycloalkyl;

each **R^h** is selected independently of one another from among hydrogen, C₁₋₆alkyl, 2-6 membered heteroalkyl, C₁₋₆haloalkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₆₋₁₀aryl, 5-12 membered heteroaryl
5 and 3-14 membered heterocycloalkyl;

while the compounds **(1)** may optionally also be present in the form of their tautomers, racemates, enantiomers, diastereomers and mixtures thereof, or also as pharmacologically acceptable salts of all the above-mentioned forms.

2. Compounds of general formula **(1)**



(1)

10

, wherein

R¹ is a 5-10 membered heteroaryl optionally substituted by one or more identical or different **R^b** and/or **R^c**;

R² is a group optionally substituted by one or more identical or different **R^b** and/or **R^c**, selected from among C₆₋₁₀aryl and 5-12 membered heteroaryl;

15 **R³** is selected from among hydrogen, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄alkyl), -N(C₁₋₄alkyl)₂, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄haloalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄haloalkoxy, C₃₋₅cycloalkyl and halogen;

X¹, **X²** and **X³** are each selected independently of one another from among nitrogen and **CR⁴**,

while at least one and not more than two of the atoms **X¹**, **X²** and **X³** are nitrogen
20 atoms and each **R⁴** is selected independently of one another from among hydrogen,

-CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄alkyl), -N(C₁₋₄alkyl)₂, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄haloalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄haloalkoxy, C₃₋₅cycloalkyl and halogen;

Q is a five-membered heteroaromatic group with one to three heteroatoms, selected independently of one another from among nitrogen, oxygen and sulphur, optionally substituted by a C₁₋₆alkyl

while the ring **A** and **R**¹ are arranged in a 1,3 position with one another in terms of their link to **Q** and the rings **A** and **Q** are linked by a carbon-carbon bond;

L¹ is selected from among (R²)-C(O)NH- and (R²)-NHC(O)-;

each **R**^b is a suitable substituent and is selected independently of one another from among
 10 -OR^c, -SR^c, -NR^cF^c, -ONF^cF^c, -N(OR^c)F^c, -NR^bNR^cF^c, halogen, -CN, -NO₂, -N₃, -C(O)R^c,
 -C(O)OR^c, -C(O)NR^cF^c, -C(O)NR^bNR^cF^c, -C(O)NR^bOR^c, -C(NR^b)F^c, -N=CF^cR^c,
 -C(NR^b)OR^c, -C(NR^b)NR^cF^c, -C(NR^b)NR^bNR^cF^c, -C(NOR^b)R^c, -C(NOR^b)NR^cF^c,
 -C(NNR^bR^b)F^c, -OS(O)R^c, -OS(O)OR^c, -OS(O)NR^cF^c, -OS(O)₂F^c, -OS(O)₂OR^c,
 -OS(O)₂NR^cF^c, -OC(O)R^c, -OC(O)OR^c, -OC(O)NR^cF^c, -OC(NR^b)F^c, -OC(NR^b)NR^cF^c,
 15 -ONR^bC(O)R^c, -S(O)R^c, -S(O)OR^c, -S(O)NR^cF^c, -S(O)₂F^c, -S(O)₂OR^c, -S(O)₂NR^cF^c,
 -NR^bC(O)F^c, -NR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR^cF^c, -NR^bC(O)NR^bNR^cF^c, -NR^bC(NR^b)F^c,
 -N=CF^cNR^cF^c, -NR^bC(NR^b)OR^c, -NR^bC(NR^b)NR^cF^c, -NR^bC(NOR^b)F^c, -NR^bS(O)R^c,
 -NR^bS(O)OR^c, -NR^bS(O)₂F^c, -NR^bS(O)₂OR^c, -NR^bS(O)₂NR^cF^c, -NR^bNR^bC(O)F^c,
 -NR^bNR^bC(O)NR^cF^c, -NR^bNR^bC(NR^b)R^c and -N(OR^b)C(O)R^c and the bivalent
 20 substituents =O, =S, =NR^b, =NOR^b, =NNR^bR^b and =NNR^bC(O)NR^bR^b, while these
 bivalent substituents may only be substituents in non-aromatic ring systems;

each **R**^c independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted
 by one or more identical or different **R**^d and/or **R**^c, selected from among C₁₋₆alkyl,
 2-6 membered heteroalkyl, C₁₋₆haloalkyl, C₂₋₁₀cycloalkyl, C₃₋₁₀aryl, 5-12 membered
 25 heteroaryl and 3-14 membered heterocycloalkyl;

each **R**^d is a suitable substituent and is selected independently of one another from among
 -OR^c, -SR^c, -NR^cF^c, -ONF^cF^c, -N(OR^c)R^c, -N(R^b)NR^cF^c, halogen, -CN, -NO₂, -N₃,
 -C(O)F^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cF^c, -C(O)NR^bNR^cF^c, -C(O)NR^bOR^c, -C(NR^b)R^c,

$-N=CR^eR^e$, $-C(NR^e)OR^e$, $-C(NR^e)NR^eR^e$, $-C(NR^e)NR^eNR^eR^e$, $-C(NOR^e)R^e$,
 $-C(NOR^e)NR^eR^e$, $-C(NNR^eR^e)R^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2R^e$,
 $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^e)R^e$,
 $-OC(NR^e)NR^eR^e$, $-ONR^eC(O)R^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$,
5 $-S(O)_2NR^eR^e$, $-NR^eC(O)R^e$, $-NR^eC(O)OR^e$, $-NR^eC(O)NR^eR^e$, $-NR^eC(O)NR^eNR^eR^e$,
 $-NR^eC(NR^e)R^e$, $-N=CR^eNR^eR^e$, $-NR^eC(NR^e)OR^e$, $-NR^eC(NR^e)NR^eR^e$, $-NR^eC(NR^e)SR^e$,
 $-NR^eC(NOR^e)R^e$, $-NR^eS(O)R^e$, $-NR^eS(O)OR^e$, $-NR^eS(O)_2R^e$, $-NR^eS(O)_2OR^e$,
 $-NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $-NR^eNR^eC(O)R^e$, $-NR^eNR^eC(O)NR^eR^e$, $-NR^eNR^eC(NR^e)R^e$ and
 $-N(OR^e)C(O)R^e$ and the bivalent substituents $=O$, $=S$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$ and
10 $=NNR^eC(O)NR^eR^e$, while these bivalent substituents may only be substituents in non-
aromatic ring systems;

each R^e independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted
by one or more identical or different R^f and/or R^g , selected from among C_{1-6} alkyl,
2-6 membered heteroalkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{6-10} aryl, 5-12 membered
15 heteroaryl and 3-14 membered heterocycloalkyl;

each R^f is a suitable substituent and is selected independently of one another from among
 $-OR^g$, $-SR^g$, $-NR^gR^g$, $-ONR^gR^g$, $-N(OR^g)R^g$, $-N(R^h)NR^gR^g$, halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$,
 $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-C(O)NR^hNR^gR^g$, $-C(O)NR^hOR^g$, $-C(NR^h)R^g$,
 $-N=CR^gR^g$, $-C(NR^h)OR^g$, $-C(NR^h)NR^gR^g$, $-C(NR^h)NR^hNR^gR^g$, $-C(NOR^h)R^g$,
20 $-C(NOR^h)NR^gR^g$, $-C(NNR^hR^h)R^g$, $-OS(O)R^g$, $-OS(O)OR^g$, $-OS(O)NR^gR^g$, $-OS(O)_2R^g$,
 $-OS(O)_2OR^g$, $-OS(O)_2NR^gR^g$, $-OC(O)R^g$, $-OC(O)OR^g$, $-OC(O)NR^gR^g$, $-OC(NR^h)R^g$,
 $-OC(NR^h)NR^gR^g$, $-ONR^hC(O)R^g$, $-S(O)R^g$, $-S(O)OR^g$, $-S(O)NR^gR^g$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)_2OR^g$,
 $-S(O)_2NR^gR^g$, $-NR^hC(O)R^g$, $-NR^hC(O)OR^g$, $-NR^hC(O)NR^gR^g$, $-NR^hC(O)NR^hNR^gR^g$,
 $-NR^hC(NR^h)R^g$, $-N=CR^gNR^gR^g$, $-NR^hC(NR^h)OR^g$, $-NR^hC(NR^h)NR^gR^g$, $-NR^hC(NOR^h)R^g$,
25 $-NR^hS(O)R^g$, $-NR^hS(O)OR^g$, $-NR^hS(O)_2R^g$, $-NR^hS(O)_2OR^g$, $-NR^hS(O)_2NR^gR^g$,
 $-NR^hNR^hC(O)R^g$, $-NR^hNR^hC(O)NR^gR^g$, $-NR^hNR^hC(NR^h)R^g$ and $-N(OR^h)C(O)R^g$ and the
bivalent substituents $=O$, $=S$, $=NR^h$, $=NOR^h$, $=NNR^hR^h$ and $=NNR^hC(O)NR^hR^h$, while
these bivalent substituents may only be substituents in non-aromatic ring systems;

each R^g independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted
30 by one or more identical or different R^h , selected from among C_{1-6} alkyl, 2-6 membered

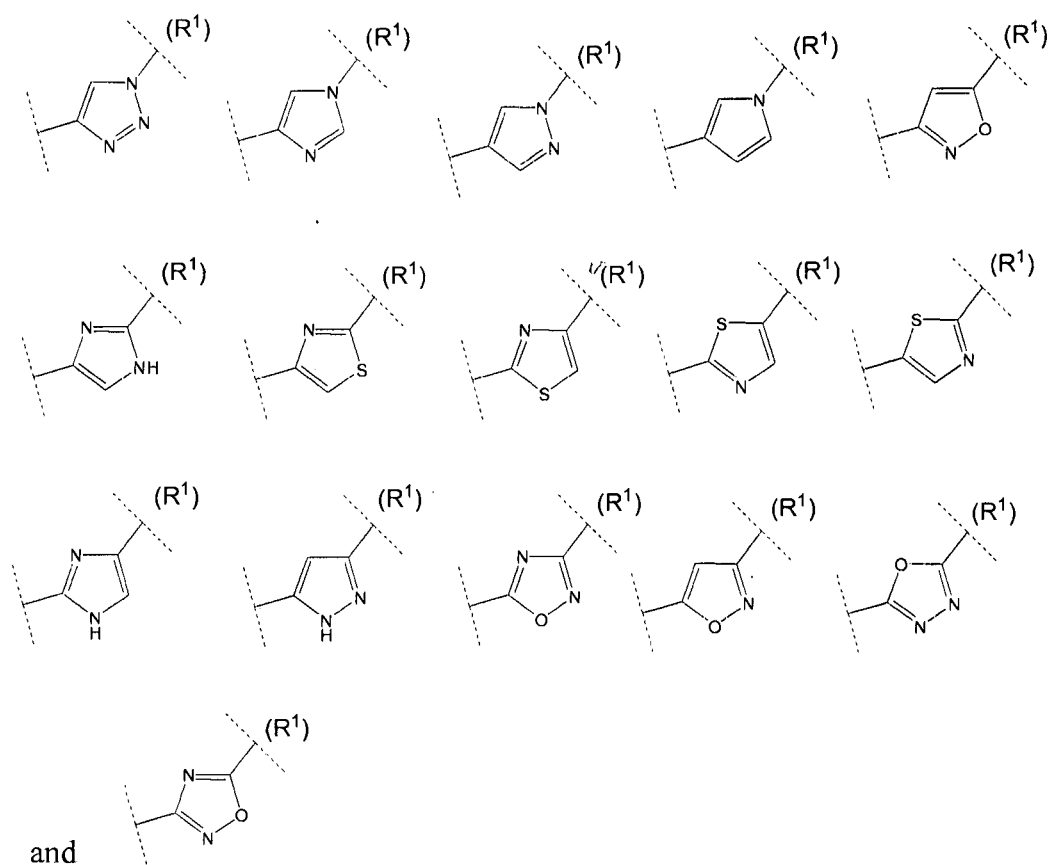
heteroalkyl, C₁₋₆haloalkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₆₋₁₀aryl, 5-12 membered heteroaryl and 3-14 membered heterocycloalkyl;

each R^h is selected independently of one another from among hydrogen, C₁₋₆alkyl, 2-6 membered heteroalkyl, C₁₋₆haloalkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₆₋₁₀aryl, 5-12 membered heteroaryl
5 and 3-14 membered heterocycloalkyl;

while the compounds (1) may optionally also be present in the form of their tautomers, racemates, enantiomers, diastereomers and mixtures thereof, or also as pharmacologically acceptable salts of all the above-mentioned forms.

3. Compounds according to claim 2, wherein

10 Q is selected from among



4. Compounds according to one of claims 2 or 3, wherein

R^1 is a 5- or 6-membered monocyclic or 9 or 10-membered bicyclic heteroaryl optionally substituted by one or more identical or different R^b and/or R^c and

R^b and R^c are defined as in claim 2.

5 5. Compounds according to claim 1 or 2 or 4,

wherein R^1 is a heteroaryl which is substituted by one or more identical or different R^{b2} and/or R^{c2} ;

each R^{b2} is a suitable substituent and is selected independently of one another from among halogen, $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, $-SR^{c2}$, $-C(O)R^{c2}$, $-S(O)_2R^{c2}$, $-S(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-NHC(O)R^{c2}$,
10 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(O)OR^{c2}$, $-CN$, $-NO_2$ and halogen and the bivalent substituent $=O$, while this bivalent substituent may only be a substituent in non-aromatic ring systems;

each R^{c2} independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^{d2} and/or R^{e2} , selected from among C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{6-10} aryl, 5-12 membered heteroaryl and 3-14 membered
15 heterocycloalkyl;

each R^{d2} is a suitable substituent and is selected independently of one another from among $-OR^{e2}$, $-NR^{e2}R^{e2}$, halogen and $-C(O)OR^{e2}$;

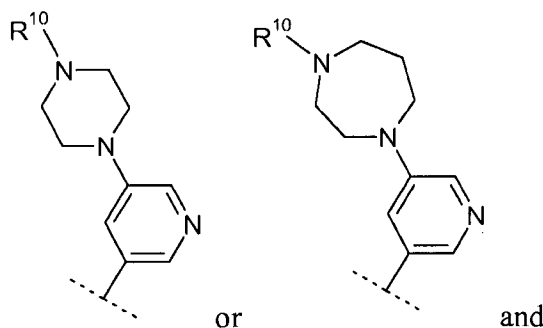
each R^{e2} independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^{f2} and/or R^{g2} , selected from among C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{6-10} aryl and 3-14 membered heterocycloalkyl;
20 C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{6-10} aryl and 3-14 membered heterocycloalkyl;

each R^{f2} is a suitable substituent and is selected independently of one another from among $-OR^{g2}$, $-CN$, $-C(O)NR^{g2}R^{g2}$ and halogen;

each R^{g2} are each selected independently of one another from among hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl and C_{6-10} aryl.

25 6. Compounds according to claim 5, wherein

R^1 denotes

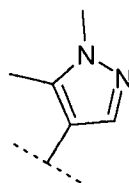


R^{10} is selected from among hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl and C_{3-6} cycloalkyl,

while the above-mentioned groups, wherever possible, may optionally be substituted by one or more identical or different substituents, selected from among -OH, -OC₁₋₆alkyl, -C₁₋₆haloalkyl, -OC₃₋₆cyloalkyl, C₃₋₆cyloalkyl, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₆alkyl) and -C(O)N(C₁₋₆alkyl)₂.

7. Compounds according to claim 5, wherein

R^1 denotes



8. Compounds according to one of claims 1 to 7, wherein

X^1 denotes nitrogen, X^2 denotes CR^{4-1} and X^3 denotes CR^{4-2} and

R^{4-1} and R^{4-2} are each selected independently of one another from among hydrogen, fluorine, chlorine and methyl and at least one of the groups R^{4-1} and R^{4-2} denotes hydrogen.

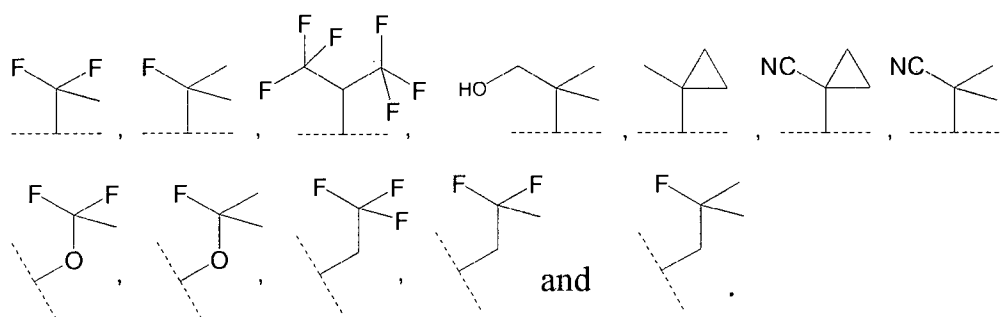
9. Compounds according to one of claims 1 to 8, wherein

R^2 is a group optionally substituted by one or more identical or different R^b and/or R^c , selected from among phenyl and 5-6 membered heteroaryl,

and R^b and R^c are defined as in claim 1.

10. Compounds according to claim 9,

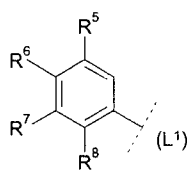
wherein R^2 is a heteroaryl which is selected from among furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, triazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl and pyrimidyl, and is optionally substituted by one or two substituents, each independently selected from among C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, 4-7 membered heterocycloalkyl, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, 1-methylpropyl, isobutyl, *sec*.-butyl, *tert*.-butyl, *n*-pentyl, 1-methylbutyl, 1-ethylpropyl, isopentyl, neopentyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, fluoromethyl, *tert*.-butoxy, trifluoromethoxy,



10

11. Compounds according to claim 9, wherein

R^2 denotes a phenyl



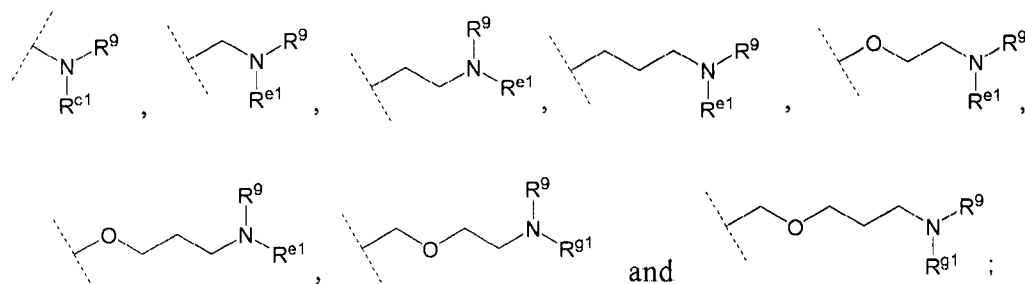
R^5 is selected from among hydrogen, C_{1-6} alkyl, $-OC_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} haloalkyl,

15 $-OC_{1-6}$ haloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl and 3-7 membered heterocycloalkyl, all the above-mentioned groups optionally being substituted by C_{1-6} alkyl, $-CN$ or $-OH$;

R^6 is selected from among hydrogen, C_{1-6} alkyl, $-OC_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} haloalkyl,

$-OC_{1-6}$ haloalkyl, $-CN$, $-OH$, halogen, $-NHC_{1-6}$ alkyl and $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, the latter two optionally being substituted in the alkyl moiety by a substituents $-N(C_{1-6}alkyl)_2$;

R^7 is selected from among hydrogen, $-OC_{1-6}alkyl$, halogen, $-NHS(O)_2C_{1-6}alkyl$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHC_{1-6}alkyl$, $-S(O)_2N(C_{1-6}alkyl)_2$,



R^9 is selected from among hydrogen and $C_{1-6}alkyl$;

5 R^{c1} denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^{d1} and/or R^{e1} , selected from among $C_{1-6}alkyl$ and 3-14 membered heterocycloalkyl;

each R^{d1} is a suitable substituent and is selected independently of one another from among $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$ and halogen;

10 each R^{e1} independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^{f1} and/or R^{g1} , selected from among $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-10}cycloalkyl$, $C_{6-10}aryl$, 5-12 membered heteroaryl and 3-14 membered heterocycloalkyl;

15 each R^{f1} is a suitable substituent and is selected independently of one another from among $-OR^{g1}$, $-NR^{g1}R^{g1}$ and halogen and the bivalent substituent $=O$, which may only be a substituent in non-aromatic ring systems;

20 each R^{g1} independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^{h1} , selected from among $C_{1-6}alkyl$, $C_{3-10}cycloalkyl$, 5-12 membered heteroaryl and 3-14 membered heterocycloalkyl;

each R^{h1} is selected independently of one another from among $C_{1-6}alkyl$ and the bivalent substituent $=O$, which may only be a substituent in non-aromatic ring systems;

or

the group $\text{-NR}^9\text{R}^{\text{e}1}$ denotes a nitrogen-containing, 3-14 membered heterocycloalkyl or 5-12 membered heteroaryl, optionally substituted by one or more identical or different group(s) selected from among $\text{R}^{\text{d}1}$ and $\text{R}^{\text{e}1}$;

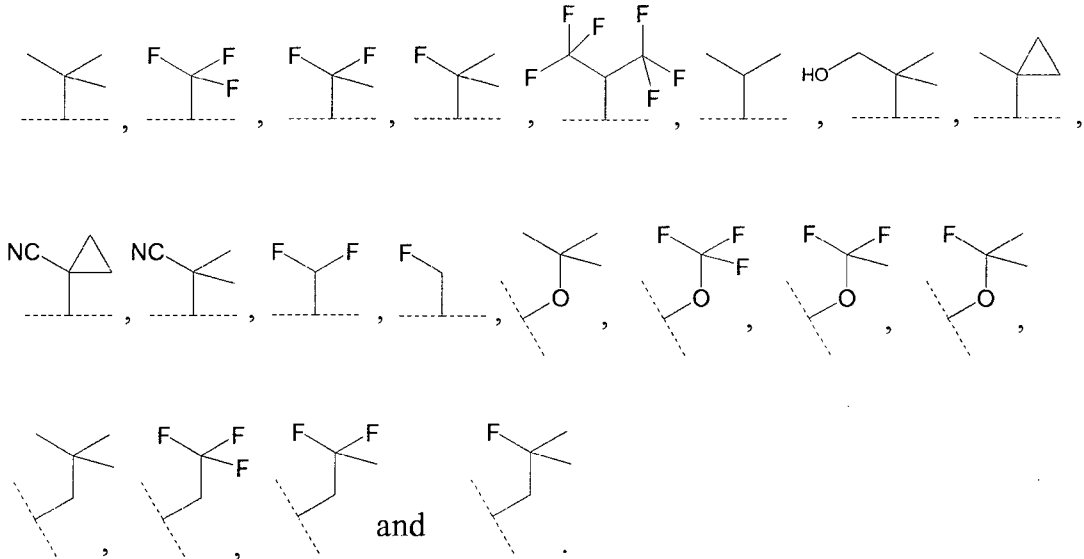
5 the group $\text{-NR}^9\text{R}^{\text{e}1}$ denotes a nitrogen-containing, 3-14 membered heterocycloalkyl or 5-12 membered heteroaryl, optionally substituted by one or more identical or different group(s) selected from among $\text{R}^{\text{f}1}$ and $\text{R}^{\text{g}1}$;

the group $\text{-NR}^9\text{R}^{\text{g}1}$ denotes a nitrogen-containing, 3-14 membered heterocycloalkyl or 5-12 membered heteroaryl, optionally substituted by one or
10 more identical or different group(s) $\text{R}^{\text{h}1}$;

R^8 is selected from among hydrogen, C_{1-6} alkyl, -OC_{1-6} alkyl, -CN , halogen, 5-12 membered heteroaryl and 3-14 membered heterocycloalkyl.

12. Compounds according to claim 11, wherein

R^5 is selected from among



13. Compounds according to claim 1 selected from among

I-1 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-

yl]-6-methyl-nicotinamide;

I-2 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-(4-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-nicotinamide;

I-3 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-[3-(4-methyl-
5 piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-nicotinamide;

I-4 *N*-(5-*tert*-butyl-2-methyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;

I-5 *N*-(5-*tert*-butyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;

10 **I-6** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-[4-methyl-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-nicotinamide;

I-7 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-(4-methoxy-3-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-nicotinamide;

I-8 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-(2-methyl-5-
15 trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide;

I-9 *N*-(5-*tert*-butyl-3-methanesulphonylamino-2-methoxy-phenyl)-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;

I-10 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-[4-fluoro-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-nicotinamide;

20 **I-11** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-nicotinamide;

I-12 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide;

I-13 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-[3-(isopropylamino-
25 methyl)-2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-nicotinamide;

I-14 5-[4-(2-acetylamino-thiazol-5-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-(4-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-nicotinamide;

I-15 5-[4-(2-acetylamino-thiazol-5-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide;

- I-16** 5-[4-(2-acetylamino-thiazol-5-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-nicotinamide;
- I-17** 5-[4-(2-acetylamino-thiazol-5-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-nicotinamide;
- 5 **I-18** 6-methyl-*N*-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-5-(4-pyrimidin-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-nicotinamide;
- I-19** *N*-[4-fluoro-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-5-(4-pyrimidin-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-nicotinamide;
- I-20** *N*-[3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-5-(4-
10 pyrimidin-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-nicotinamide;
- I-21** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-5-(4-pyrimidin-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-nicotinamide;
- I-22** *N*-(5-*tert*-butyl-2-methyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-6-methyl-5-(4-pyrimidin-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-nicotinamide;
- 15 **I-23** 6-methyl-5-(4-pyrimidin-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-*N*-(4-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-nicotinamide;
- I-24** 5-[4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-nicotinamide;
- I-25** *N*-[4-fluoro-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-5-[4-(5-methoxy-
20 pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-26** *N*-[3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl]-5-[4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-27** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-[4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- 25 **I-28** *N*-(5-*tert*-butyl-2-methyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-5-[4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-29** 5-[4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-(4-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-nicotinamide;
- I-30** *N*-(5-*tert*-butyl-2-methyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-6-methyl-5-[4-(6-methyl-imidazo[1,2-

a]pyrazin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-nicotinamide;

I-31 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-5-[4-(6-methyl-imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-nicotinamide;

I-32 6-methyl-5-[4-(6-methyl-imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-(4-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-nicotinamide;

I-33 *N*-(4-methoxy-3-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-5-[4-(6-methyl-imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-nicotinamide;

I-34 5-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-nicotinamide;

I-35 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-5-[4-(5-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-nicotinamide;

I-36 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-5-[4-(5-perhydro-1,4-oxazepin-4-yl-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-nicotinamide;

I-37 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-5-{4-[5-(tetrahydro-furan-3-ylamino)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-nicotinamide;

I-38 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-5-(4-{5-[methyl-(tetrahydro-furan-3-yl)-amino]-pyridin-3-yl}-1,2,3-triazol-1-yl)-nicotinamide;

I-39 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-5-{4-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-nicotinamide;

I-40 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-5-{4-[5-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-nicotinamide;

I-41 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-{4-[5-(2-methoxy-ethylamino)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;

I-42 *N*-(3-*tert*-butyl-isoxazol-5-yl)-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;

I-43 *N*-[3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-5-(4-thiazol-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-nicotinamide;

I-44 6-methyl-5-[4-(6-methyl-imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-[4-methyl-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-nicotinamide;

- I-45** 6-methyl-5-[4-(6-methyl-imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-nicotinamide;
- I-46** *N*-[3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-5-(4-pyridin-3-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-nicotinamide;
- 5 **I-47** 5-[4-(6-acetylamino-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-[3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-48** 5-[4-(2-acetylamino-thiazol-5-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-[3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-49** 5-[4-(5-cyano-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-[3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-4-
10 methyl-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-50** *N*-[3-(isopropylamino-methyl)-4-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-5-[4-(6-methyl-imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-nicotinamide;
- I-51** 6-methyl-*N*-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethoxy-phenyl]-5-(4-thiazol-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-nicotinamide;
- 15 **I-52** *N*-(4-chloro-3-dimethylaminomethyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-53** *N*-(4-chloro-3-pyrrolidin-1-ylmethyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-54** *N*-[4-chloro-3-(isopropylamino-methyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-5-[4-(1,5-
20 dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-55** *N*-[4-chloro-3-(isobutylamino-methyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-56** *N*-(3-bromo-4-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- 25 **I-57** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-[3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-58** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-[3-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-59** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-[3-(4-ethyl-piperazin-1-

- yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-60** *N*-{3-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-5-trifluoromethyl-phenyl}-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-61** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-(4-methyl-3-morpholin-4-yl-5-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide;
- I-62** *N*-(3-bromo-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-63** *N*-[3-((*S*)-3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl]-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-64** *N*-(4-methoxy-3-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-5-(4-pyrimidin-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-nicotinamide;
- I-65** *N*-[3-((*F*)-3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl]-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-66** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-(4-methyl-3-piperidin-1-yl-5-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide;
- I-67** 6-methyl-*N*-[4-methyl-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-5-(4-pyrimidin-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-nicotinamide;
- I-68** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-(3-ethylamino-4-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-nicotinamide;
- I-69** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-(3-morpholin-4-yl-5-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide;
- I-70** *N*-[3-(2-dimethylamino-ethylamino)-4-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl]-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-71** *N*-{3-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-4-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl}-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-72** 6-methyl-5-(4-pyrimidin-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-*N*-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide;
- I-73** *N*-(3-diethylamino-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;

- I-74** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-(3-piperidin-1-yl-5-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide;
- I-75** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-(3-ethylamino-5-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-nicotinamide;
- 5 **I-76** *N*-[3-((*R*)-3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-77** *N*-[3-((*S*)-3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-78** *N*-[3-(2-dimethylamino-ethylamino)-5-trifluoromethyl-phenyl]-5-[4-(1,5-dimethyl-10 1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-79** 6-methyl-*N*-[3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-5-(4-pyrimidin-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-nicotinamide;
- I-80** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-5-(4-pyridin-3-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-nicotinamide;
- 15 **I-81** 6-methyl-5-(4-thiazol-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-*N*-(4-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-nicotinamide;
- I-82** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-5-(4-thiazol-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-nicotinamide;
- I-83** *N*-(5-*tert*-butyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-6-methyl-5-(4-thiazol-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-20 nicotinamide;
- I-84** *N*-(5-*tert*-butyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-5-[4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-85** 5-[4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethoxy-phenyl]-nicotinamide;
- 25 **I-86** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-nicotinamide;
- I-87** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-[3-(1-methyl-1.2.3.6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-nicotinamide;
- I-88** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-[3-(1.2.3.6-

tetrahydro-pyridin-4-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-nicotinamide;

I-89 *N*-(4-methoxy-3-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-5-(4-thiazol-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-nicotinamide;

I-90 *N*-(4-chloro-3-pyrrolidin-1-ylmethyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-[4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;

I-91 5-[4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide;

I-92 5-[4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-(4-methoxy-3-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-nicotinamide;

I-93 *N*-(3-dimethylaminomethyl-4-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;

I-94 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-(3-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-methyl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-nicotinamide;

I-95 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-[3-(isobutylamino-methyl)-4-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-nicotinamide;

I-96 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-(4-methoxy-3-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-methyl)-5-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-nicotinamide;

I-97 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-[3-(1-ethyl-1.2.3.6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-nicotinamide;

I-98 *N*-[3-(1-cyclopropylmethyl-1.2.3.6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl]-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;

I-99 *N*-[3-(1-*sec*-butyl-1.2.3.6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl]-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;

I-100 *N*-(3-bromo-2-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;

I-101 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-[2-methyl-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-nicotinamide;

I-102 *N*-(3-dimethylaminomethyl-2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-[4-(1,5-

- dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-103** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-[3-(isopropylamino-methyl)-4-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-104** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-(2-methoxy-3-
5 pyrrolidin-1-ylmethyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-nicotinamide;
- I-105** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-[3-(isobutylamino-methyl)-2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-106** *N*-(3-dimethylaminomethyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- 10 **I-107** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-[3-(isopropylamino-methyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-108** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-[3-(isobutylamino-methyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-109** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-(3-{[(2-methoxy-
15 ethyl)-methyl-amino]-methyl}-5-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-nicotinamide;
- I-110** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-(3-methylaminomethyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide;
- I-111** *N*-(3-cyclopropylaminomethyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- 20 **I-112** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-(2-methoxy-3-{[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-5-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-nicotinamide;
- I-113** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-(3-hydroxymethyl-4-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-nicotinamide;
- I-114** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-(2-methyl-3-
25 piperidin-1-yl-5-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide;
- I-115** *N*-(4-chloro-3-hydroxymethyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-116** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-(4-methoxy-3-pyrrolidin-1-ylmethyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-nicotinamide;

- I-117** *N*-(3-dimethylaminomethyl-4-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-118** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-(2-methyl-3-perhydro-1,4-oxazepin-4-yl-5-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide;
- 5 **I-119** *N*-{3-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-2-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl}-5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-120** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-[3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-2-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-121** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-(2-methyl-3-pyrrolidin-1-yl-5-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide;
- 10 **I-122** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-(2-methyl-3-morpholin-4-yl-5-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide;
- I-123** 6-methyl-*N*-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-(4-thiazol-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-nicotinamide;
- 15 **I-124** 6-methyl-*N*-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethoxy-phenyl]-5-(4-pyrimidin-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-nicotinamide;
- I-125** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-[4-methyl-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-nicotinamide;
- I-126** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-[4-methyl-3-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-nicotinamide;
- 20 **I-127** *N*-(4-chloro-3-pyrrolidin-1-ylmethyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-5-(4-thiazol-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-nicotinamide;
- I-128** *N*-[4-Fluoro-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-5-(4-thiazol-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-nicotinamide;
- 25 **I-129** *N*-(4-methoxy-3-pyrrolidin-1-ylmethyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-5-[4-(6-methyl-imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-nicotinamide;
- I-130** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-*N*-(4-methyl-3-pyrrolidin-1-ylmethyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide;
- I-131** 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-[3-(isobutylamino-

methyl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-nicotinamide;

I-132 5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-[3-(isopropylamino-methyl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl]-6-methyl-nicotinamide;

I-133 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-[4-(5-fluoro-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;

I-134 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-{4-[5-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;

I-135 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-(4-{5-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1,2,3-triazol-1-yl)-6-methyl-nicotinamide;

I-136 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-5-[4-(4-morpholin-4-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-1,3'-bipyridinyl-5'-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-nicotinamide;

I-137 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-{4-[5-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;

I-138 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-{4-[5-(2-dimethylamino-ethylamino)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;

I-139 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-5-[4-(3,4,5,6,3',4',5',6'-octahydro-2*H*,2'*H*-1,4';1',3"-terpyridin-5"-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-nicotinamide;

I-140 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;

I-141 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-(4-{5-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-pyridin-3-yl}-1,2,3-triazol-1-yl)-6-methyl-nicotinamide;

I-142 *N*-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-5-{4-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-nicotinamide;

I-143 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-{4-[5-((*R*)-3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;

I-144 6-methyl-5-{4-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-*N*-(4-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-nicotinamide;

I-145 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-{4-[5-((*S*)-3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;

- I-146** *N*-(4-methoxy-3-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-5-{4-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-nicotinamide;
- I-147** *N*-(3-*tert*-butyl-4-chloro-phenyl)-6-methyl-5-{4-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-nicotinamide;
- 5 **I-148** *N*-(4-*tert*-butyl-thiazol-2-yl)-5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;
- I-149** 5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-*N*-(1-isopropyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-6-methyl-nicotinamide;
- I-150** 5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-*N*-(1-
10 isopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-methyl-nicotinamide;
- I-151** *N*-(1-isopropyl-5-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;
- I-152** 5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-*N*-(4-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-nicotinamide;
- 15 **I-153** *N*-(5-*tert*-butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;
- I-154** *N*-(3-isopropyl-isoxazol-5-yl)-5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;
- I-155** *N*-(6-*tert*-butyl-pyrimidin-4-yl)-5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-
20 yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;
- I-156** 5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-*N*-(3-trifluoromethyl-isoxazol-5-yl)-nicotinamide;
- I-157** *N*-[3-(1-Fluoro-1-methyl-ethyl)-isoxazol-5-yl]-5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;
- 25 **I-158** *N*-[3-(1,1-dimethyl-propyl)-isoxazol-5-yl]-5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;
- I-159** *N*-(3-*tert*-butyl-isoxazol-5-yl)-5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;
- I-160** *N*-[3-(2,2-dimethyl-propyl)-isoxazol-5-yl]-5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-

- pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;
- I-161** *N*-(2-*tert*-butyl-pyridin-4-yl)-5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;
- I-162** *N*-(3-*tert*-butyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;
- I-163** *N*-(5-*tert*-butyl-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;
- I-164** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-5-{4-[5-(4-propyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-nicotinamide;
- I-165** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-{4-[5-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;
- I-166** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-{4-[5-(4-cyclopentyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;
- I-167** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-{4-[5-(4-*tert*-butyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;
- I-168** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-(4-{5-[4-(3-hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1,2,3-triazol-1-yl)-6-methyl-nicotinamide;
- I-169** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-(4-{5-[4-(3-methoxy-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1,2,3-triazol-1-yl)-6-methyl-nicotinamide;
- I-170** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-(4-{5-[4-(2-ethoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1,2,3-triazol-1-yl)-6-methyl-nicotinamide;
- I-171** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-{4-[5-(4-isobutyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;
- I-172** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-{4-[5-(4-butyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;
- I-173** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-{4-[5-(4-cyclohexylmethyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;
- I-174** 5-{4-[5-(4-allyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-*N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-nicotinamide;

- I-175** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-(4-{5-[4-(2-cyano-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1,2,3-triazol-1-yl)-6-methyl-nicotinamide;
- I-176** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-{4-[5-(4-dimethylcarbamoylmethyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;
- 5 **I-177** *N*-(6-*tert*-butyl-pyrimidin-4-yl)-6-methyl-5-{4-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-nicotinamide;
- I-178** *N*-(2-*tert*-butyl-pyridin-4-yl)-6-methyl-5-{4-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-nicotinamide;
- I-179** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-(4-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1,2,3-triazol-1-yl)-6-methyl-nicotinamide;
- 10 **I-180** *N*-(3-*tert*-butyl-isoxazol-5-yl)-6-methyl-5-{4-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-nicotinamide;
- I-181** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-(4-{5-[4-(2,2-difluoro-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1,2,3-triazol-1-yl)-6-methyl-nicotinamide;
- 15 **I-182** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-5-(4-{5-[4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1,2,3-triazol-1-yl)-nicotinamide;
- I-183** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-5-[4-(5-piperazin-1-yl-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-nicotinamide;
- I-184** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-5-[4-(5-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-nicotinamide;
- 20 **I-185** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-5-[4-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-nicotinamide;
- I-186** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-5-{4-[5-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-nicotinamide;
- 25 **I-187** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-[4-(5-dimethylaminomethyl-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-nicotinamide;
- I-188** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-{4-[5-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;
- I-189** *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-{4-[5-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-ylmethyl)-

pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;

I-190 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;

I-191 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-(4-{5-[(ethyl-methyl-amino)-methyl]-pyridin-3-yl}-1,2,3-triazol-1-yl)-6-methyl-nicotinamide;

I-192 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-{4-[5-((*R*)-3-fluoro-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;

I-193 *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-5-{4-[5-((*S*)-3-fluoro-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-nicotinamide;

I-194 5-[4-(5-aminomethyl-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-*N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-6-methyl-nicotinamide;

XII-1 *N*-{5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide;

XII-2 4-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid {5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-amide;

XII-3 5-*tert*-butyl-isoxazole-3-carboxylic acid {5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-amide;

XII-4 5-*tert*-butyl-2-methyl-2*H*-pyrazole-3-carboxylic acid {5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-amide;

XII-5 *N*-{5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-4-fluoro-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide;

XII-6 3-(cyano-dimethyl-methyl)-*N*-{5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-benzamide;

XII-7 *N*-{5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-4-methoxy-3-trifluoromethyl-benzamide;

XII-8 *N*-{5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-3-trifluoromethoxy-benzamide;

XII-9 *N*-{5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-2-methyl-5-trifluoromethyl-benzamide;

- XII-10** 3-(cyano-dimethyl-methyl)-*N*-[6-methyl-5-(4-pyrimidin-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-pyridin-3-yl]-benzamide;
- XII-11** 3-(cyano-dimethyl-methyl)-*N*-[6-methyl-5-(4-pyridin-3-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-pyridin-3-yl]-benzamide;
- 5 **XII-12** 3-(cyano-dimethyl-methyl)-*N*-{5-[4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-benzamide;
- XII-13** 3-(cyano-dimethyl-methyl)-*N*-{5-[4-(5-cyano-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-benzamide;
- XII-14** *N*-{5-[4-(2-acetylamino-thiazol-5-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-
- 10 3-(cyano-dimethyl-methyl)-benzamide;
- XII-15** *N*-{5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethoxy-benzamide;
- XII-16** *N*-{5-[4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethoxy-benzamide;
- 15 **XII-17** 3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-*N*-[6-methyl-5-(4-pyridin-3-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-trifluoromethoxy-benzamide;
- XII-18** 4-methyl-*N*-{6-methyl-5-[4-(6-methyl-imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-pyridin-3-yl}-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide;
- XII-19** *N*-{5-[4-(2-acetylamino-thiazol-5-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-
- 20 3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethoxy-benzamide;
- XII-20** 3-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-*N*-{5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-5-trifluoromethoxy-benzamide;
- XII-21** 3-(2-dimethylamino-ethylamino)-*N*-{5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-5-trifluoromethoxy-benzamide;
- 25 **XII-22** *N*-{5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethoxy-benzamide;
- XII-23** *N*-{6-methyl-5-[4-(2-methyl-thiazol-5-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-pyridin-3-yl}-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethoxy-benzamide;
- XII-24** *N*-{5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-

- yl}-3-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-5-trifluoromethoxy-benzamide;
- XII-25** *N*-{5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-3-morpholin-4-yl-5-trifluoromethoxy-benzamide;
- XII-26** 3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-*N*-[6-methyl-5-(4-pyrimidin-5-yl-1,2,3-triazol-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-trifluoromethoxy-benzamide;
- 5 **XII-27** *N*-{5-[4-(5-cyano-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethoxy-benzamide;
- XII-28** *N*-{5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-3-[methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amino]-5-trifluoromethoxy-benzamide;
- 10 **XII-29** 3-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-*N*-{5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-5-trifluoromethoxy-benzamide;
- XII-30** *N*-{5-[4-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-3-(1.2.3.6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-5-trifluoromethoxy-benzamide;
- XII-31** 4-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [5-(4-{5-[4-(3-methoxy-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1,2,3-triazol-1-yl)-6-methyl-pyridin-3-yl]-amide;
- 15 **XII-32** 4-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (5-{4-[5-(4-*tert*-butyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-pyridin-3-yl)-amide;
- XII-33** 4-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [5-(4-{5-[4-(2-ethoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1,2,3-triazol-1-yl)-6-methyl-pyridin-3-yl]-amide;
- 20 **XII-34** 3-(cyano-dimethyl-methyl)-*N*-(6-methyl-5-{4-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-pyridin-3-yl)-benzamide;
- XII-35** 4-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-pyridin-3-yl)-amide;
- XII-36** *N*-(6-methyl-5-{4-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethoxy-benzamide;
- 25 **XII-37** 4-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (5-{4-[5-(4-isobutyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-pyridin-3-yl)-amide;
- XII-38** 4-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (5-{4-[5-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-pyridin-3-yl)-amide;

- XII-39** *N*-(5-{4-[5-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-pyridin-3-yl)-4-methoxy-3-trifluoromethyl-benzamide;
- XII-40** 4-methoxy-*N*-(6-methyl-5-{4-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-benzamide;
- 5 **XII-41** 4-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (6-methyl-5-{4-[5-(4-propyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-pyridin-3-yl)-amide;
- XII-42** *N*-(5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethoxy-benzamide;
- XII-43** *N*-(5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-pyridin-3-yl)-4-methoxy-3-trifluoromethyl-benzamide;
- 10 **XII-44** *N*-[5-(4-{5-[4-(2-ethoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1,2,3-triazol-1-yl)-6-methyl-pyridin-3-yl]-4-methoxy-3-trifluoromethyl-benzamide;
- XII-45** *N*-(5-{4-[5-(4-*tert*-butyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-pyridin-3-yl)-4-methoxy-3-trifluoromethyl-benzamide;
- 15 **XII-46** 4-methoxy-*N*-[5-(4-{5-[4-(3-methoxy-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1,2,3-triazol-1-yl)-6-methyl-pyridin-3-yl]-3-trifluoromethyl-benzamide;
- XII-47** *N*-(5-{4-[5-(4-*tert*-butyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethoxy-benzamide;
- XII-48** *N*-[5-(4-{5-[4-(3-methoxy-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1,2,3-triazol-1-yl)-6-methyl-pyridin-3-yl]-3-trifluoromethoxy-benzamide;
- 20 **XII-49** 3-(cyano-dimethyl-methyl)-*N*-(5-{4-[5-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-pyridin-3-yl)-benzamide;
- XII-50** 3-(cyano-dimethyl-methyl)-*N*-(5-{4-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-pyridin-3-yl)-benzamide;
- 25 **XII-51** 3-(cyano-dimethyl-methyl)-*N*-(5-{4-[5-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-pyridin-3-yl)-benzamide;
- XII-52** 3-(cyano-dimethyl-methyl)-*N*-(5-{4-[5-(2-dimethylamino-ethylamino)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-pyridin-3-yl)-benzamide;
- XII-53** 3-(cyano-dimethyl-methyl)-*N*-[5-(4-{5-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-

pyridin-3-yl}-1,2,3-triazol-1-yl)-6-methyl-pyridin-3-yl]-benzamide;

XII-54 *N*-[5-(4-{5-[4-(2-ethoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1,2,3-triazol-1-yl)-6-methyl-pyridin-3-yl]-3-trifluoromethoxy-benzamide;

XII-55 *N*-(5-{4-[5-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-
5 pyridin-3-yl)-3-trifluoromethoxy-benzamide;

XII-56 *N*-(5-{4-[5-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethoxy-benzamide;

XII-57 4-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (6-methyl-5-{4-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-pyridin-3-yl)-amide;

10 **XII-58** 3-(cyano-dimethyl-methyl)-*N*-[5-(4-{5-[4-(3-methoxy-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1,2,3-triazol-1-yl)-6-methyl-pyridin-3-yl]-benzamide;

XII-59 4-methoxy-*N*-(6-methyl-5-{4-[5-(4-propyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-benzamide;

XII-60 *N*-(5-{4-[5-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-pyridin-3-yl)-4-methoxy-3-trifluoromethyl-benzamide;
15

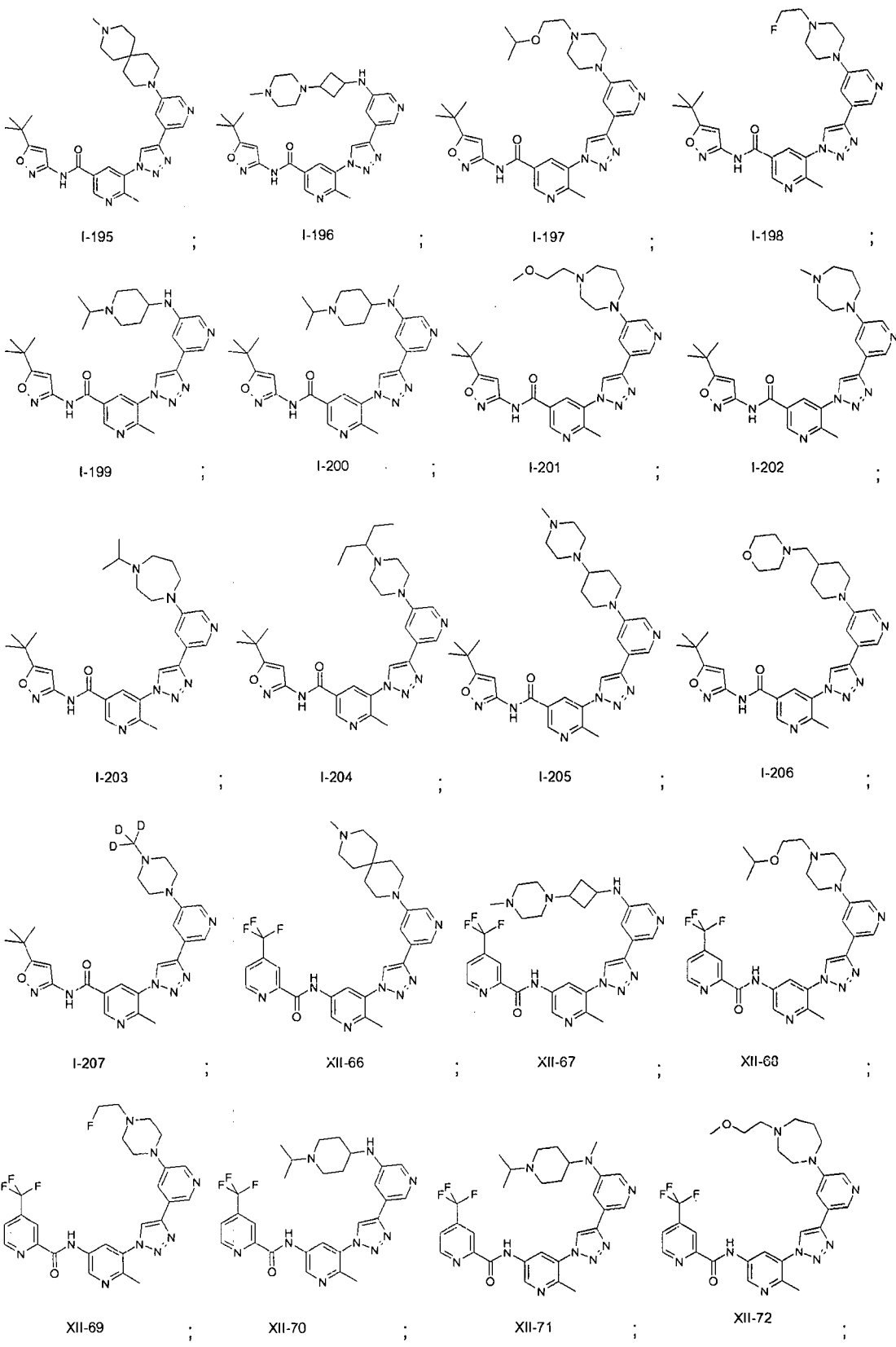
XII-61 3-(cyano-dimethyl-methyl)-*N*-[5-(4-{5-[4-(2-ethoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1,2,3-triazol-1-yl)-6-methyl-pyridin-3-yl]-benzamide;

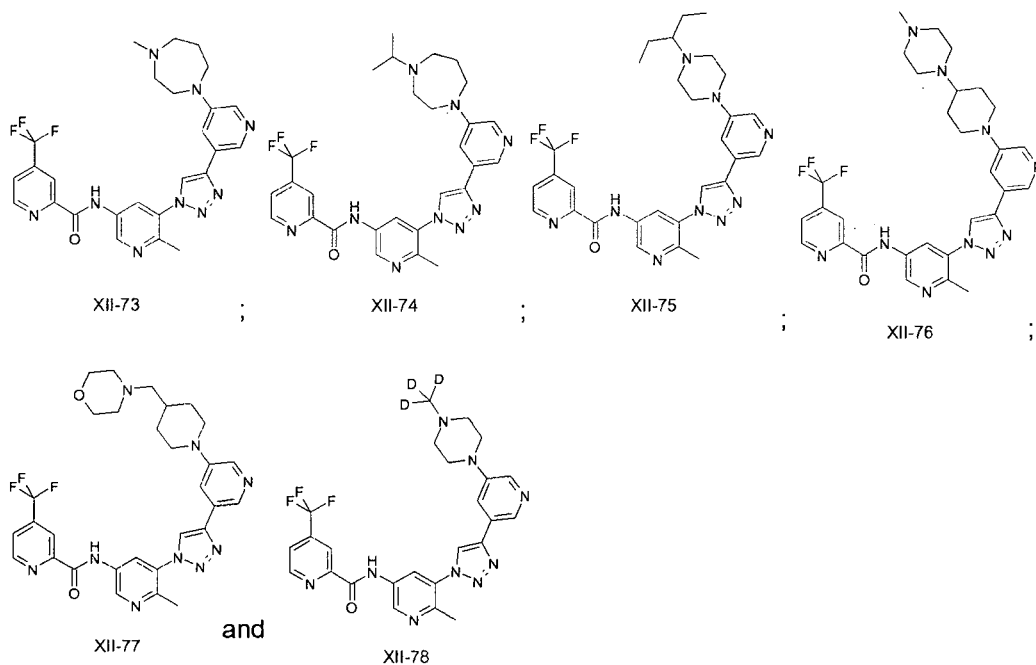
XII-62 *N*-(5-{4-[5-(4-*tert*-butyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1,2,3-triazol-1-yl}-6-methyl-pyridin-3-yl)-3-(cyano-dimethyl-methyl)-benzamide;

20 **XII-63** 3-(cyano-dimethyl-methyl)-*N*-{5-[4-(5-hydroxymethyl-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-benzamide;

XII-64 3-(cyano-dimethyl-methyl)-*N*-{5-[4-(5-dimethylaminomethyl-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-methyl-pyridin-3-yl}-benzamide;

XII-65 3-(cyano-dimethyl-methyl)-*N*-{6-methyl-5-[4-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazol-1-yl]-pyridin-3-yl}-benzamide;
25



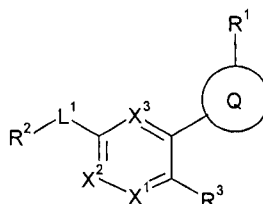


14. Compounds – or the pharmacologically acceptable salts thereof – of general formula (1) according to one of claims 1 to 13 as medicaments.
- 5 15. Pharmaceutical preparations, containing as active substance one or more compounds of general formula (1) according to one of claims 1 to 13 or the pharmacologically acceptable salts thereof, optionally in combination with conventional excipients and/or carriers.
- 10 16. Compounds of general formula (1) according to one of claims 1 to 13 for use in the treatment and/or prevention of cancer, infections, inflammatory and autoimmune diseases.
17. Compounds according to claim 16 for use in the treatment and/or prevention of cancer.
- 15 18. Pharmaceutical preparation comprising a compound of general formula (1) according to one of claims 1 to 13, wherein the compounds (1) may optionally also be present in the form of their tautomers, racemates, enantiomers, diastereomers and mixtures thereof, or also as pharmacologically acceptable salts of all the above-mentioned forms, and at least

one other cytostatic or cytotoxic active substance different from formula (1).

NUEVOS COMPUESTOS QUÍMICOS

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula general (1)



(1)

5 en donde los radicales R¹ a R³, X¹, X², X³, Q y L tienen los significados mencionados en las reivindicaciones y en la descripción, así como también a sus tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas y sales de todas estas formas, así como a su utilización como medicamentos.

Antecedentes de la invención

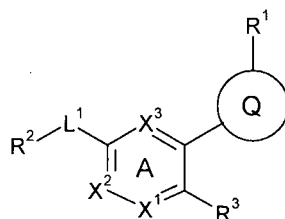
10 Heteroarilos con cinco anillos que contienen nitrógeno, sustituidos con fenilo se describen en los documentos WO 2005/090333 y US 2006/0100204 para la inhibición de la producción de citoquinas y, por consiguiente, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, así como en el documento WO 2008/003770 para la inhibición de enzimas de señales y, por consiguiente, para el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anormal. Otros heteroarilos con cinco anillos, sustituidos con fenilo y piridilo para la inhibición de citoquinas se describen en el
15 documento WO 2007/075896, y triazoles sustituidos con piridilo con el mismo efecto, se describen en el documento WO 2008/021388.

La presente invención tiene la misión de presentar nuevas sustancias activas que puedan emplearse para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que se
20 caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala.

Descripción detallada de la invención

De modo sorprendente, se encontró que compuestos de la fórmula general (1), en la cual los radicales R^1 a R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , Q y L^1 tienen los significados indicados a continuación, actúan como inhibidores de enzimas de señales específicas las cuales participan en el control de la proliferación celular. Por ello, los compuestos conformes a la invención se pueden utilizar, por ejemplo, para tratar enfermedades que están relacionadas con la actividad de estas enzimas de señales y que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala.

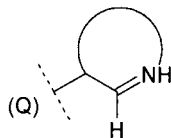
Por tanto, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula general (1)



(1)

, en donde

R^1 es un heteroarilo monocíclico con 5 o 6 eslabones o un heteroarilo bicíclico con 9 o 10 eslabones sustituido eventualmente con uno o varios R^b y/o R^c , iguales o diferentes, con la estructura parcial (i)



(i)

en donde el anillo que se une inmediatamente a Q es heteroaromático;

R^2 es un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^b y/o R^c iguales o diferentes, seleccionado del grupo constituido por arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-12 eslabones;

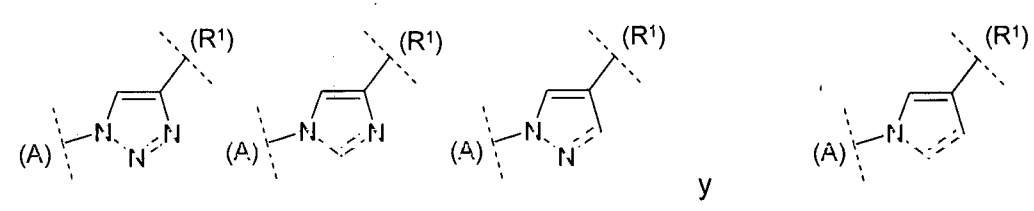
R^3 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo}(C_{1-4}))$,

-N(alquilo(C₁₋₄))₂, alquiloC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, haloalcoxiC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ y halógeno;

X¹, **X²** y **X³** en cada caso independientemente entre sí, se eligen del grupo constituido por nitrógeno y **CR⁴**,

- 5 en donde al menos uno o máximo dos de los átomos **X¹**, **X²** y **X³** en el anillo A son átomos de nitrógeno y cada **R⁴** en cada caso independientemente entre sí se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(alquiloC₁₋₄), -N(alquiloC₁₋₄)₂, alquiloC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, haloalcoxiC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ y halógeno;

- 10 **Q** se selecciona del grupo constituido por



en donde en los heteroarilos con cinco anillos anteriormente descritos uno hasta tres átomos de hidrógeno de los anillos, en cada caso independientemente entre sí, pueden estar sustituidos con alquiloC₁₋₆;

- 15 **L¹** se selecciona del grupo constituido por (R²)-C(O)NH- y (R²)-NHC(O)-;

cada **R^b** es un sustituyente adecuado, seleccionado en cada caso independientemente entre sí del grupo constituido por -OR^c, -SR^c, -NR^cR^c, -ONR^cR^c, -N(OR^c)R^c, -NR^gNR^cR^c, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^c, -C(O)NR^gNR^cR^c, -C(O)NR^gOR^c, -C(NR^g)R^c, -N=CR^cR^c, -C(NR^g)OR^c, -C(NR^g)NR^cR^c, -C(NR^g)NR^gNR^cR^c, -C(NOR^g)R^c, -C(NOR^g)NR^cR^c, -C(NNP^gR^g)R^c, -OS(O)R^c, -OS(O)OR^c, -OS(O)NR^cR^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)₂OR^c, -OS(O)₂NR^cR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)OR^c, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NR^g)R^c, -OC(NR^g)NR^cR^c, -ONR^gC(O)R^c, -S(O)R^c, -S(O)OR^c, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂R^c, -S(O)₂OR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -NR^gC(O)R^c, -NR^gC(O)OR^c, -NR^gC(O)NR^cR^c, -NR^gC(O)NR^gNR^cR^c, -NR^gC(NR^g)R^c, -N=CR^cNR^cR^c, -NR^gC(NR^g)OR^c, -NR^gC(NR^g)NR^cR^c, -NR^gC(NOR^g)R^c, -NR^gS(O)R^c, -NR^gS(O)OR^c, -NR^gS(O)₂R^c, -NR^gS(O)₂OR^c, -NR^gS(O)₂NR^cR^c, -NR^gNR^gC(O)R^c, -NR^gNR^gC(O)NR^cR^c, -NR^gNR^gC(NR^g)R^c y

$-N(OR^g)C(O)R^c$, así como por los sustituyentes bivalentes $=O$, $=S$, $=NR^g$, $=NOR^g$, $=NNR^gR^g$ y $=NNR^gC(O)NR^gR^g$, en donde estos sustituyentes bivalentes sólo pueden ser sustituyentes en sistemas anulares no aromáticos;

5 cada R^c es, en cada caso independientemente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^d y/o R^e iguales o diferentes, seleccionado del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo con 2-6 eslabones, halogenoalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo con 5-12 eslabones y heterocicloalquilo con 3-14 eslabones;

10 cada R^d es un sustituyente adecuado seleccionado independientemente entre sí del grupo constituido por $-OR^e$, $-SR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(OR^e)R^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)NR^gNR^eR^e$, $-C(O)NR^gOR^e$, $-C(NR^g)R^e$, $-N=CR^eR^e$, $-C(NR^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NR^g)NR^gNR^eR^e$, $-C(NOR^g)R^e$, $-C(NOR^g)NR^eR^e$, $-C(NNR^gR^g)R^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)R^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-ONR^gC(O)R^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-NR^gC(O)R^e$, $-NR^gC(O)OR^e$, $-NR^gC(O)NR^eR^e$, $-NR^gC(O)NR^gNR^eR^e$, $-NR^gC(NR^g)R^e$, $-N=CR^eNR^eR^e$, $-NR^gC(NR^g)OR^e$, $-NR^gC(NR^g)NR^eR^e$, $-NR^gC(NR^g)SR^e$, $-NR^gC(NOR^g)R^e$, $-NR^gS(O)R^e$, $-NR^gS(O)OR^e$, $-NR^gS(O)_2R^e$, $-NR^gS(O)_2OR^e$, $-NR^gS(O)_2NR^eR^e$, $-NR^gNR^gC(O)R^e$, $-NR^gNR^gC(O)NR^eR^e$, $-NR^gNR^gC(NR^g)R^e$ y
20 $-N(OR^g)C(O)R^e$, así como por los sustituyentes bivalentes $=O$, $=S$, $=NR^g$, $=NOR^g$, $=NNR^gR^g$ y $=NNR^gC(O)NR^gR^g$, en donde estos sustituyentes bivalentes sólo pueden ser sustituyentes en sistemas anulares no aromáticos;

25 cada R^e es, en cada caso independientemente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^f y/o R^g iguales o diferentes, seleccionado del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 eslabones, halogenoalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-12 eslabones y heterocicloalquilo de 3-14 eslabones;

30 cada R^f es un sustituyente adecuado seleccionado independientemente entre sí del grupo constituido por $-OR^g$, $-SR^g$, $-NR^gR^g$, $-ONR^gR^g$, $-N(OR^g)R^g$, $-N(R^h)NR^gR^g$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-C(O)NR^hNR^gR^g$, $-C(O)NR^hOR^g$, $-C(NR^h)R^g$, $-N=CR^gR^g$, $-C(NR^h)OR^g$, $-C(NR^h)NR^gR^g$, $-C(NR^h)NR^hNR^gR^g$, $-C(NOR^h)R^g$, $-C(NOR^h)NR^gR^g$, $-C(NNR^hR^h)R^g$, $-OS(O)R^g$, $-OS(O)OR^g$, $-OS(O)NR^gR^g$, $-OS(O)_2R^g$,

alquiloC₁₋₆, con uno a tres heteroátomos, seleccionados independientemente entre sí del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre,

en donde el anillo **A** y **R**¹, en cuanto a su unión con **Q** entre sí, se dispone en una posición 1,3 y los anillos **A** y **Q** se enlazan por una unión carbono-carbono;

- 5 **L**¹ se selecciona del grupo constituido por (R²)-C(O)NH- y (R²)-NHC(O)-;

cada **R**^b es un sustituyente adecuado, seleccionado en cada caso independientemente entre sí del grupo constituido por -OR^c, -SR^c, -NR^cR^c, -ONR^cR^c, -N(OR^c)R^c, -NR^gNR^cR^c, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^c, -C(O)NR^gNR^cR^c,
 10 -C(O)NR^gOR^c, -C(NR^g)R^c, -N=CR^cR^c, -C(=NR^g)OR^c, -C(NR^g)NR^cR^c, -C(NR^g)NR^gNR^cR^c,
 -C(NOR^g)R^c, -C(NOR^g)NR^cR^c, -C(NNR^gR^g)R^c, -OS(O)R^c, -OS(O)OR^c, -OS(O)NR^cR^c,
 -OS(O)₂R^c, -OS(O)₂OR^c, -OS(O)₂NR^cR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)OR^c, -OC(O)NR^cR^c,
 -OC(NR^g)R^c, -OC(NR^g)NR^cR^c, -ONR^gC(O)R^c, -S(O)R^c, -S(O)OR^c, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂R^c,
 -S(O)₂OR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -NR^gC(O)R^c, -NR^gC(O)OR^c, -NR^gC(O)NR^cR^c,
 -NR^gC(O)NR^gNR^cR^c, -NR^gC(NR^g)R^c, -N=CR^cNR^cR^c, -NR^gC(NR^g)OR^c, -NR^gC(NR^g)NR^cR^c,
 15 -NR^gC(NOR^g)R^c, -NR^gS(O)R^c, -NR^gS(O)OR^c, -NR^gS(O)₂R^c, -NR^gS(O)₂OR^c,
 -NR^gS(O)₂NR^cR^c, -NR^gNR^gC(O)R^c, -NR^gNR^gC(O)NR^cR^c, -NR^gNR^gC(NR^g)R^c y
 -N(OR^g)C(O)R^c, así como por los sustituyentes bivalentes =O, =S, =NR^g, =NOR^g,
 =NNR^gR^g y =NNR^gC(O)NR^gR^g, en donde estos sustituyentes bivalentes solo pueden ser
 sustituyentes en sistemas anulares no aromáticos;

- 20 cada **R**^c es, en cada caso de manera independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios **R**^d y/o **R**^e iguales o diferentes, seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, heteroalquilo de 2-6 eslabones, halogenoalquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₁₀, ariloC₆₋₁₀, heteroarilo de 5-12 eslabones y heterocicloalquilo de 3-14 eslabones;

- 25 cada **R**^d es un sustituyente adecuado seleccionado independientemente entre sí del grupo constituido por -OR^e, -SR^e, -NR^eR^e, -ONR^eR^e, -N(OR^e)R^e, -N(R^g)NR^eR^e, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^e, -C(O)NR^gNR^eR^e, -C(O)NR^gOR^e,
 -C(NR^g)R^e, -N=CR^eR^e, -C(NR^g)OR^e, -C(NR^g)NR^eR^e, -C(NR^g)NR^gNR^eR^e, -C(NOR^g)R^e,
 -C(NOR^g)NR^eR^e, -C(NNR^gR^g)R^e, -OS(O)R^e, -OS(O)OR^e, -OS(O)NR^eR^e, -OS(O)₂R^e,
 30 -OS(O)₂OR^e, -OS(O)₂NR^eR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^eR^e, -OC(NR^g)R^e,
 -OC(NR^g)NR^eR^e, -ONR^gC(O)R^e, -S(O)R^e, -S(O)OR^e, -S(O)NR^eR^e, -S(O)₂R^e, -S(O)₂OR^e,
 -S(O)₂NR^eR^e, -NR^gC(O)R^e, -NR^gC(O)OR^e, -NR^gC(O)NR^eR^e, -NR^gC(O)NR^gNR^eR^e,

-NR^gC(NR^g)R^e, -N=CR^eNR^eR^e, -NR^gC(NR^g)OR^e, -NR^gC(NR^g)NR^eR^e, -NR^gC(NR^g)SR^e,
 -NR^gC(NOR^g)R^e, -NR^gS(O)R^e, -NR^gS(O)OR^e, -NR^gS(O)₂R^e, -NR^gS(O)₂OR^e,
 -NR^gS(O)₂NR^eR^e, -NR^gNR^gC(O)R^e, -NR^gNR^gC(O)NR^eR^e, -NR^gNR^gC(NR^g)R^e y
 -N(OR^g)C(O)R^e, así como por los sustituyentes bivalentes =O, =S, =NR^g, =NOR^g,
 5 =NNR^gR^g y =NNR^gC(O)NR^gR^g, en donde estos sustituyentes bivalentes sólo pueden ser
 sustituyentes en sistemas anulares no aromáticos;

cada R^e es, en cada caso independientemente entre sí, hidrógeno o un radical
 eventualmente sustituido con uno o varios R^f y/o R^g iguales o diferentes, seleccionado del
 grupo constituido por alquiloC₁₋₆, heteroalquilo de 2-6 eslabones, halogenoalquiloC₁₋₆,
 10 cicloalquiloC₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-12 eslabones y heterocicloalquilo de 3-14
 eslabones;

cada R^f es un sustituyente adecuado seleccionado independientemente entre sí del grupo
 constituido por -OR^g, -SR^g, -NR^gR^g, -ONR^gR^g, -N(OR^g)R^g, -N(R^h)NR^gR^g, halógeno, -CN,
 -NO₂, -N₃, -C(O)R^g, -C(O)OR^g, -C(O)NR^gR^g, -C(O)NR^hNR^gR^g, -C(O)NR^hOR^g,
 15 -C(NR^h)R^g, -N=CR^gR^g, -C(NR^h)OR^g, -C(NR^h)NR^gR^g, -C(NR^h)NR^hNR^gR^g, -C(NOR^h)R^g,
 -C(NOR^h)NR^gR^g, -C(NNR^hR^h)R^g, -OS(O)R^g, -OS(O)OR^g, -OS(O)NR^gR^g, -OS(O)₂R^g,
 -OS(O)₂OR^g, -OS(O)₂NR^gR^g, -OC(O)R^g, -OC(O)OR^g, -OC(O)NR^gR^g, -OC(NR^h)R^g,
 -OC(NR^h)NR^gR^g, -ONR^hC(O)R^g, -S(O)R^g, -S(O)OR^g, -S(O)NR^gR^g, -S(O)₂R^g, -S(O)₂OR^g,
 -S(O)₂NR^gR^g, -NR^hC(O)R^g, -NR^hC(O)OR^g, -NR^hC(O)NR^gR^g, -NR^hC(O)NR^hNR^gR^g,
 20 -NR^hC(NR^h)R^g, -N=CR^gNR^gR^g, -NR^hC(NR^h)OR^g, -NR^hC(NR^h)NR^gR^g, -NR^hC(NOR^h)R^g,
 -NR^hS(O)R^g, -NR^hS(O)OR^g, -NR^hS(O)₂R^g, -NR^hS(O)₂OR^g, -NR^hS(O)₂NR^gR^g,
 -NR^hNR^hC(O)R^g, -NR^hNR^hC(O)NR^gR^g, -NR^hNR^hC(NR^h)R^g y -N(OR^h)C(O)R^g, así como por
 los sustituyentes bivalentes =O, =S, =NR^h, =NOR^h, =NNR^hR^h y =NNR^hC(O)NR^hR^h, en
 donde estos sustituyentes bivalentes sólo pueden ser sustituyentes en sistemas
 25 anulares no aromáticos;

cada R^g es, en cada caso independientemente entre sí, hidrógeno o un radical
 eventualmente sustituido con uno o varios R^h iguales o diferentes, seleccionado del grupo
 constituido por alquilo C₁₋₆, heteroalquilo de 2-6 eslabones, halogenoalquiloC₁₋₆,
 cicloalquiloC₃₋₁₀, ariloC₆₋₁₀, heteroarilo de 5-12 eslabones y heterocicloalquilo de 3-14
 30 eslabones;

cada R^h, en cada caso independientemente entre sí, está seleccionado del grupo
 constituido por hidrógeno, alquiloC₁₋₆, heteroalquilo de 2-6 eslabones, halogenoalquilo

C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-12 eslabones y heterocicloalquilo de 3-14 eslabones;

en donde los compuestos **(1)** también se presentan eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas o
5 también en forma de sales correspondientes farmacológicamente inocuas de todas las formas antes mencionadas;

Otro aspecto **(A3)** de la invención son los compuestos **(1)**, en los que

Q es un compuesto heteroaromático que contiene nitrógeno, eventualmente sustituido con un alquilo C₁₋₆.

10 Otro aspecto **(A4)** de la invención son los compuestos **(1)**, en los cuales

Q es un triazol, pirrol, pirazol, imidazol, tiazol, oxazol, isoxazol u oxadiazol sustituido eventualmente con un alquilo C₁₋₆.

Otro aspecto **(A5)** de la invención son los compuestos **(1)**, en los que

Q se selecciona del grupo constituido por

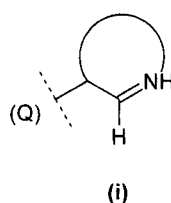
Otro aspecto **(B2)** de la invención son los compuestos **(1)**, en los cuales

R^1 es un heteroarilo eventualmente sustituido con uno o varios R^b y/o R^c iguales o diferentes, seleccionado del grupo constituido por piridilo, pirazolilo, tiazolilo, pirimidilo e imidazolilo, y

5 R^b y R^c son tales como se han definido antes.

Otro aspecto **(B3)** de la invención son los compuestos **(1)**, en los que

R^1 es un heteroarilo sustituido eventualmente con uno o varios R^b y/o R^c iguales o diferentes, con la estructura parcial **(i)**



10 en donde el anillo que se une inmediatamente a **Q** es heteroaromático, y

R^b y R^c son tales como se han definido antes.

Otro aspecto **(B4)** de la invención son los compuestos **(1)**, en los que

en el caso de R^1 se trata de un heteroarilo, el cual está sustituido por uno o varios R^{b2} y/o R^{c2} iguales o diferentes;

15 cada R^{b2} es un sustituyente adecuado, seleccionado en cada caso del grupo constituido por halógeno, $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, $-SR^{c2}$, $-C(O)R^{c2}$, $-S(O)_2R^{c2}$, $-S(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-NHC(O)R^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(O)OR^{c2}$, $-CN$, $-NO_2$ y halógeno, así como por el sustituyente bivalente $=O$, donde este sustituyente bivalente sólo puede ser sustituyente en sistemas anulares no aromáticos;

20 cada R^{c2} es, en cada caso de manera independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^d y/o R^e iguales o diferentes, seleccionado del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , halógenoalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-12 eslabones y heterocicloalquilo de 3-14 eslabones;

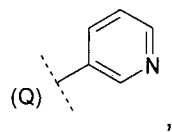
25 cada R^{d2} es un sustituyente adecuado seleccionado en cada caso independientemente entre sí del grupo constituido por $-OR^{e2}$, $-NR^{e2}R^{e2}$, halógeno y $-C(O)OR^{e2}$;

- cada R^{e2} es, en cada caso de manera independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^{f2} y/o R^{g2} iguales o diferentes, seleccionado del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} y heterocicloalquilo de 3-14 eslabones;
- 5 cada R^{f2} es un sustituyente adecuado seleccionado en cada caso independientemente entre sí del grupo constituido por $-OR^{g2}$, $-CN$, $-C(O)NR^{g2}$ y halógeno;
- cada R^{g2} en cada caso de modo independiente entre sí está seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} y arilo C_{6-10} .

- Otro aspecto (B5) de la invención son los compuestos (1), en los que
- 10 en el caso de R^1 se trata de un heteroarilo, el cual porta al menos un sustituyente diferente de hidrógeno.

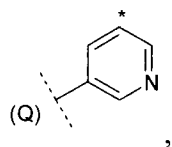
- Otro aspecto (B6) de la invención son los compuestos (1), en los que
- en el caso de R^1 se trata de un heteroarilo, el cual porta al menos un sustituyente con contenido de nitrógeno.

- 15 Otro aspecto (B7) de la invención son los compuestos (1), en los que R^1 es



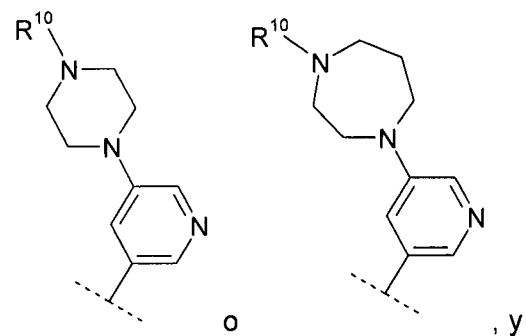
- sustituido eventualmente con uno o varios R^b y/o R^c iguales o diferentes, en donde R^b y R^c son tales como se han definido antes.

- 20 Otro aspecto (B8) de la invención son los compuestos (1), en los que R^1 es



- sustituido con uno R^b y/o R^c en posición 5 (*), en donde R^b y R^c son tales como se han definido antes.

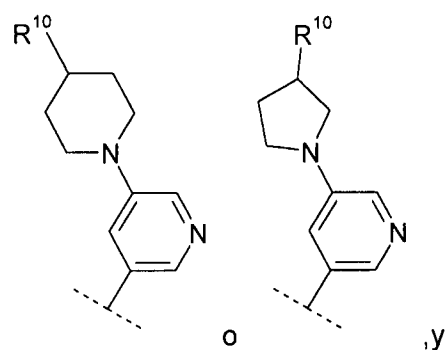
Otro aspecto (B9) de la invención son los compuestos (1), en los que R^1 representa



R^{10} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} ,

en donde los radicales anteriormente definidos, siempre que sea posible, pueden estar sustituidos eventualmente por uno o varios sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados del grupo constituido por -OH, -O-alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} , -CN, -C(O)NH $_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-6}) y -C(O)N(alquilo C_{1-6}) $_2$.

Otro aspecto (B10) de la invención son los compuestos (1), en los que R^1 representa



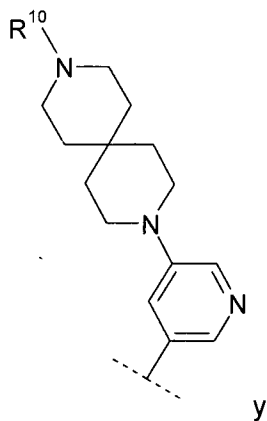
R^{10} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-7 eslabones, -NH $_2$, -NH-alquilo C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6}) $_2$ y cicloalquilo C_{3-6} ,

en donde los radicales anteriormente definidos, siempre que sea posible, pueden estar sustituidos eventualmente por uno o varios sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados del grupo constituido por -OH, -O-alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} ,

-O-cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquiloC₁₋₆) y -C(O)N(alquiloC₁₋₆)₂.

Otro aspecto (B11) de la invención son los compuestos (1), en los que

R¹ representa

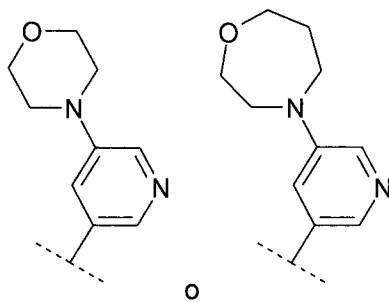


R¹⁰ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquiloC₁₋₆, halogenoalquiloC₁₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆,

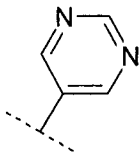
en donde los radicales anteriormente definidos, siempre que sea posible, pueden estar sustituidos eventualmente por uno o varios sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados del grupo constituido por -OH, -O-alquiloC₁₋₆, -haloalquiloC₁₋₆, -O-cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquiloC₁₋₆) y -C(O)N(alquiloC₁₋₆)₂.

Otro aspecto (B12) de la invención son los compuestos (1), en los que

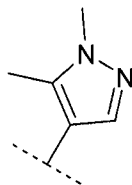
R¹ representa



Otro aspecto (B13) de la invención son los compuestos (1), en los que R^1 representa

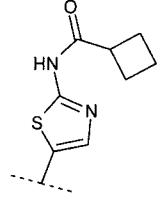
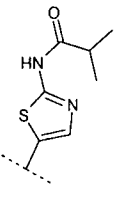
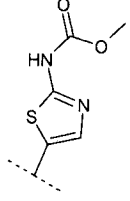
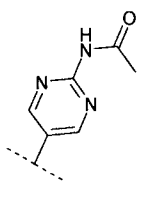
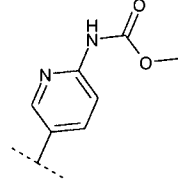
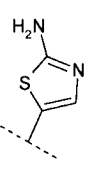
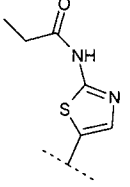
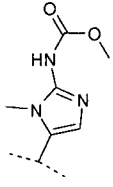
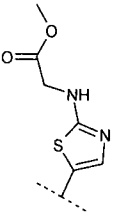
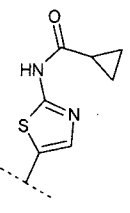
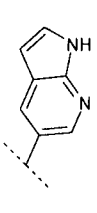
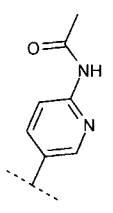
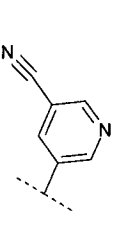
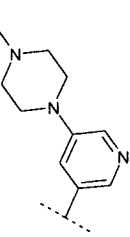
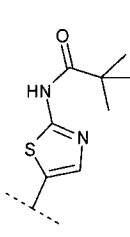
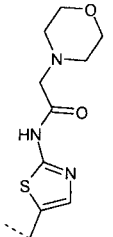
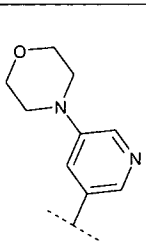
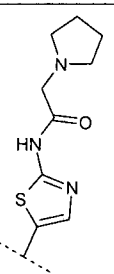
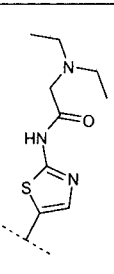
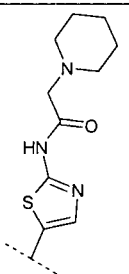
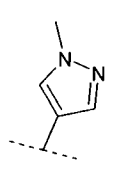
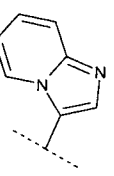
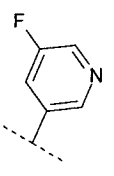
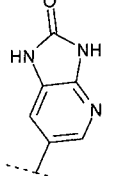
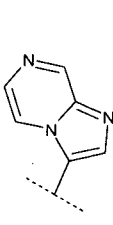
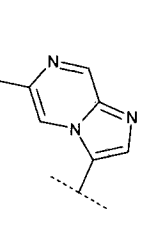
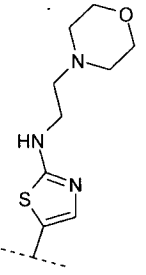
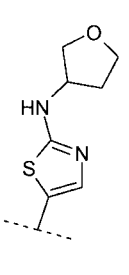


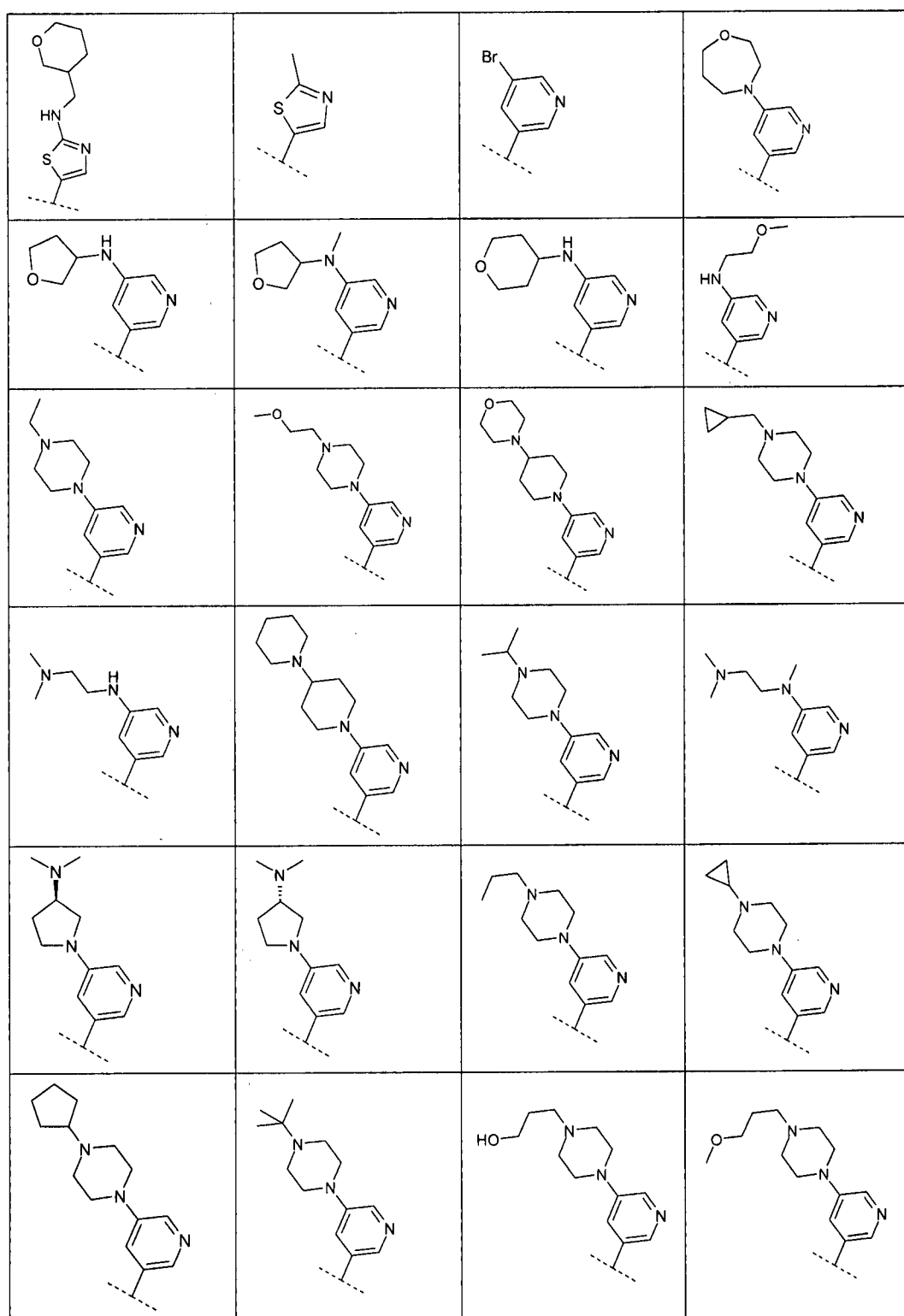
Otro aspecto (B14) de la invención son los compuestos (1), en los que R^1 representa

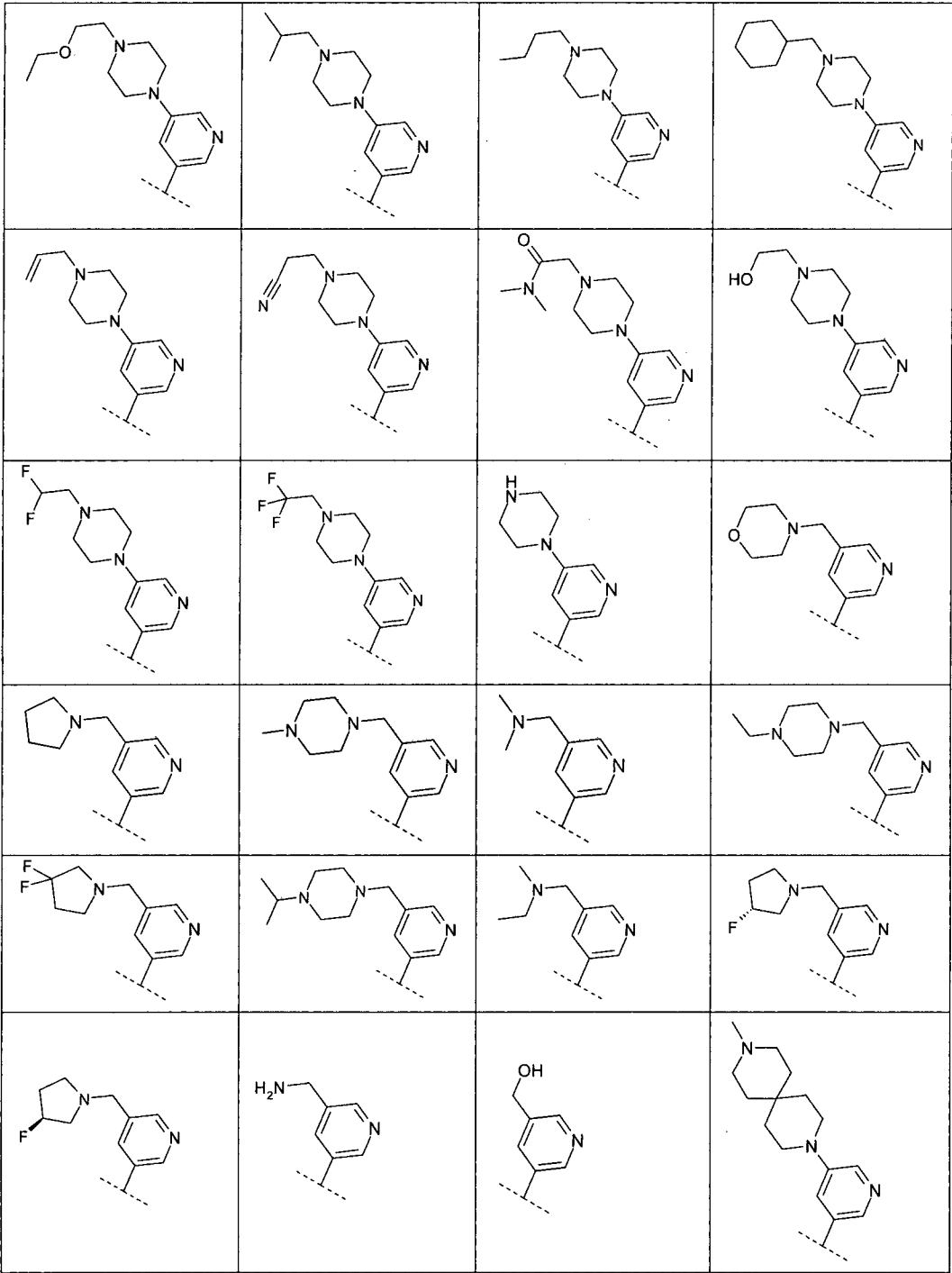


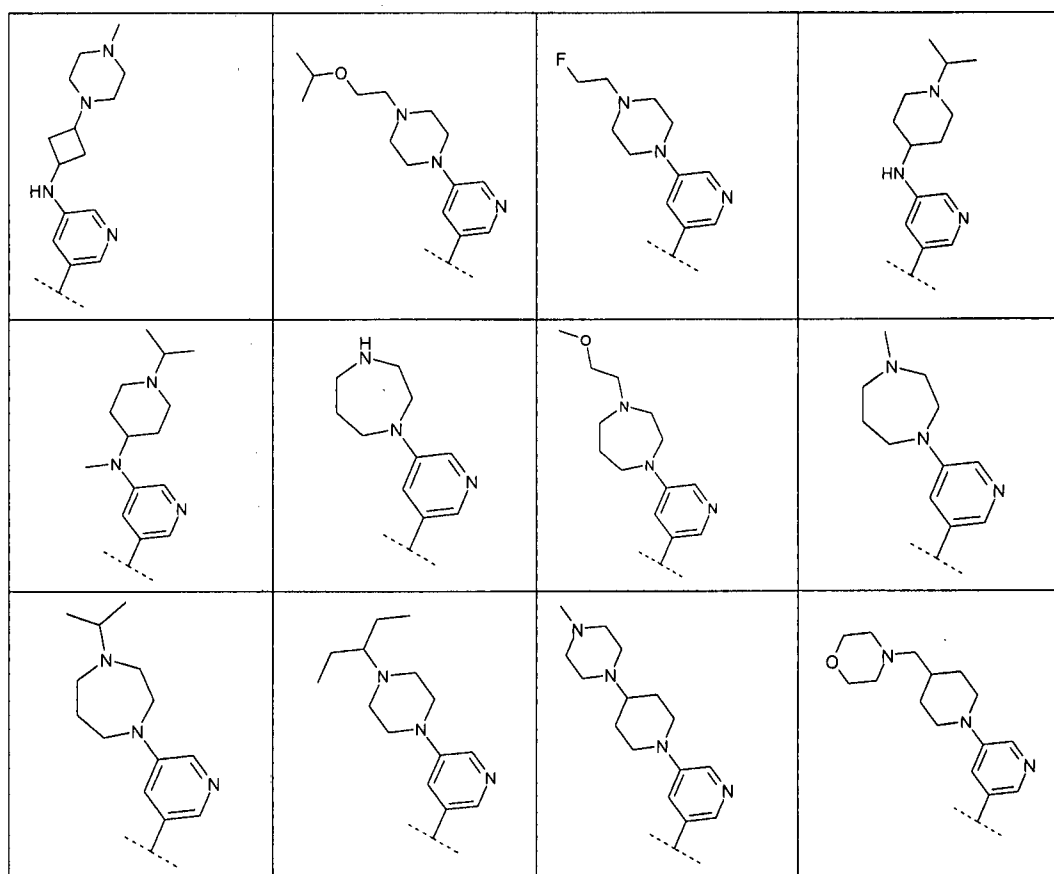
Otro aspecto (B15) de la invención son los compuestos (1), en los que R^1 se selecciona del grupo constituido por

Chemical structure of a 4-methoxyphenyl ring with a dashed line at the 1-position.	Chemical structure of a 1,2,4-triazole ring with a dashed line at the 5-position.	Chemical structure of a thiazole ring with a dashed line at the 2-position.	Chemical structure of a pyridine ring with a dashed line at the 3-position.
Chemical structure of a pyrimidine ring with a dashed line at the 4-position.	Chemical structure of a 1,2,4-triazole ring with a 4-chlorophenyl group at the 1-position and a dashed line at the 5-position.	Chemical structure of a 1,2,4-triazole ring with a 2-chlorophenyl group at the 1-position and a dashed line at the 5-position.	Chemical structure of a thiazole ring with an acetamido group at the 2-position and a dashed line at the 4-position.
Chemical structure of a thiazole ring with an N-methylamino group at the 2-position and a dashed line at the 4-position.	Chemical structure of a thiazole ring with a (cyclopentylmethyl)amino group at the 2-position and a dashed line at the 4-position.	Chemical structure of a thiazole ring with a (dimethylamino)ethyl group at the 2-position and a dashed line at the 4-position.	Chemical structure of a thiazole ring with an N-isopropylamino group at the 2-position and a dashed line at the 4-position.







Otro aspecto (C1) de la invención son los compuestos (1), en los cuales R^3 representa flúor, cloro, bromo o metilo.

- Otro aspecto (D1) de la invención son los compuestos (1), en los que
- 5 X^1 representa nitrógeno, X^2 representa CR^{4-1} y X^3 representa CR^{4-2} , y R^{4-1} y R^{4-2} en cada caso independientemente entre sí, se seleccionan del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro y metilo, y al menos uno de los radicales R^{4-1} y R^{4-2} representa hidrógeno.

- Otro aspecto (D2) de la invención son los compuestos (1), en los que
- 10 X^1 representa nitrógeno, X^2 representa CH y X^3 representa CH.

Otro aspecto (E1) de la invención son compuestos (1), en los cuales R^2 es un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^b y/o R^c iguales o diferentes,

seleccionado del grupo constituido por fenilo y heteroarilo de 5-6 eslabones;

y R^b y R^c son tales como se han definido anteriormente.

Otro aspecto (E2) de la invención son los compuestos (1), en los que

R^2 es un heteroarilo de 5-6 eslabones sustituido eventualmente con uno o varios R^b y/o

5 R^c iguales o diferentes

y R^b y R^c son tales como se han definido anteriormente.

Otro aspecto (E3) de la invención son los compuestos (1), en los que

R^2 es isoxazolilo sustituido eventualmente con uno o varios R^b y/o R^c iguales o diferentes

y R^b y R^c son tales como se han definido anteriormente.

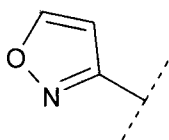
10 Otro aspecto (E4) de la invención son los compuestos (1), en los que

R^2 es piridilo sustituido eventualmente con uno o varios R^b y/o R^c iguales o diferentes

y R^b y R^c son tales como se han definido anteriormente.

Otro aspecto (E5) de la invención son los compuestos (1), en los que

R^2 es



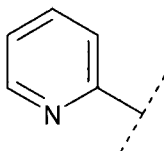
15

sustituido eventualmente con uno o varios R^b y/o R^c iguales o diferentes

y R^b y R^c son tales como se han definido anteriormente.

Otro aspecto (E6) de la invención son los compuestos (1), en los que

R^2 es



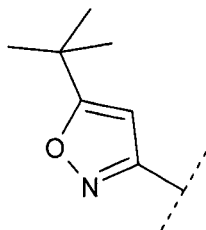
20

sustituido eventualmente con uno o varios R^b y/o R^c iguales o diferentes

y R^b y R^c son tales como se han definido anteriormente.

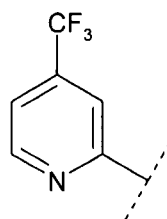
Otro aspecto (E7) de la invención son los compuestos (1), en los que

R² es



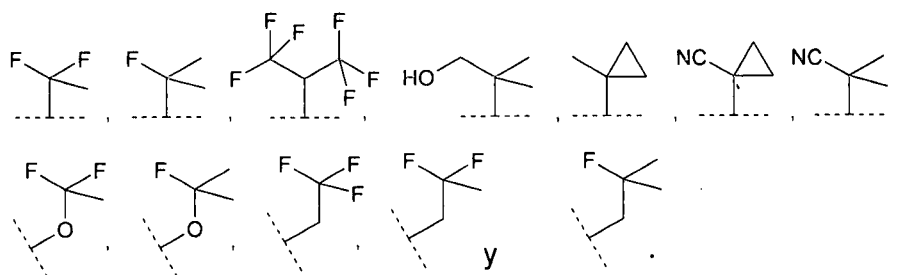
5 Otro aspecto (E8) de la invención son los compuestos (1), en los que

R² es



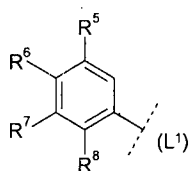
Otro aspecto (E9) de la invención son los compuestos (1), en los que

en el caso de R^2 se trata de un heteroarilo, el cual se ha seleccionado del grupo
constituido por furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo,
pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidilo, y que eventualmente
está sustituido con uno o dos sustituyentes, en cada caso seleccionados
independientemente entre sí del grupo constituido por cicloalquilo C_{3-7} , fenilo,
heterocicloalquilo de 4-7 eslabones, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo,
1-metilpropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo,
isopentilo, neopentilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, *terc*-butoxi,
trifluorometoxi,



Otro aspecto (E10) de la invención son los compuestos (1), en los que R^2 es un fenilo sustituido eventualmente con uno o varios R^b y/o R^c iguales o diferentes y R^b y R^c son tales como se han definido anteriormente.

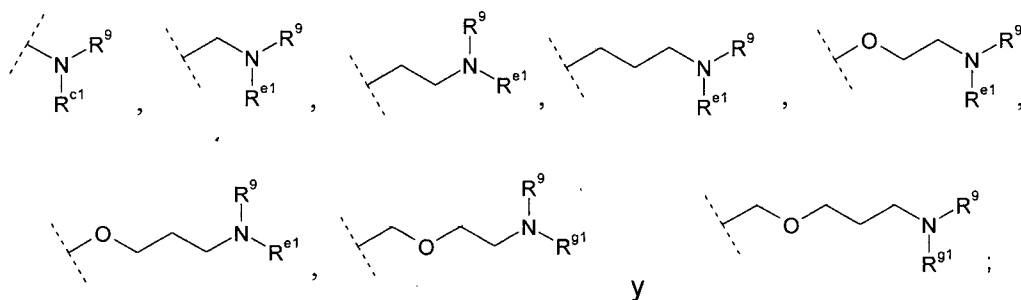
Otro aspecto (E11) de la invención son los compuestos (1), en los que R^2 representa un fenilo



R^5 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -O-alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, -O-haloalquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₇ y heterocicloalquilo de 3-7 eslabones, estando sustituidos eventualmente todos los radicales anteriormente citados con alquiloC₁₋₆, -CN u -OH;

R^6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -O-alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, -O-haloalquiloC₁₋₆, -CN, -OH, halógeno, -NH-alquiloC₁₋₆ y -N(alquiloC₁₋₆)₂, los dos últimamente citados sustituidos eventualmente en la parte alquilo con un sustituyente -N(alquiloC₁₋₆)₂;

R^7 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, -O-alquiloC₁₋₆, halógeno, -NHS(O)₂-alquiloC₁₋₆, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH-alquiloC₁₋₆, -S(O)₂N(alquiloC₁₋₆)₂,



R^9 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquiloC₁₋₆;

R^{c1} es hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^b y/o R^c iguales o diferentes, seleccionado del grupo constituido por alquiloC₁₋₆ y heterocicloalquilo de 3-14 eslabones;

cada R^{d1} es un sustituyente adecuado seleccionado en cada caso independientemente entre sí del grupo constituido por $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$ y halógeno;

5 cada R^{e1} es, en cada caso de manera independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^d y/o R^e iguales o diferentes, seleccionado del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-12 eslabones y heterocicloalquilo de 3-14 eslabones;

10 cada R^{f1} es un sustituyente apropiado y en cada caso se ha seleccionado de modo independiente entre sí del grupo constituido por $-OR^{g1}$, $-NR^{g1}R^{g1}$ y halógeno, así como por el sustituyente bivalente $=O$, el cual sólo puede ser sustituyente en sistemas de anillos no aromáticos;

15 cada R^{g1} en cada caso de modo independiente entre sí es hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^{h1} , seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-12 eslabones y heterocicloalquilo de 3-14 eslabones;

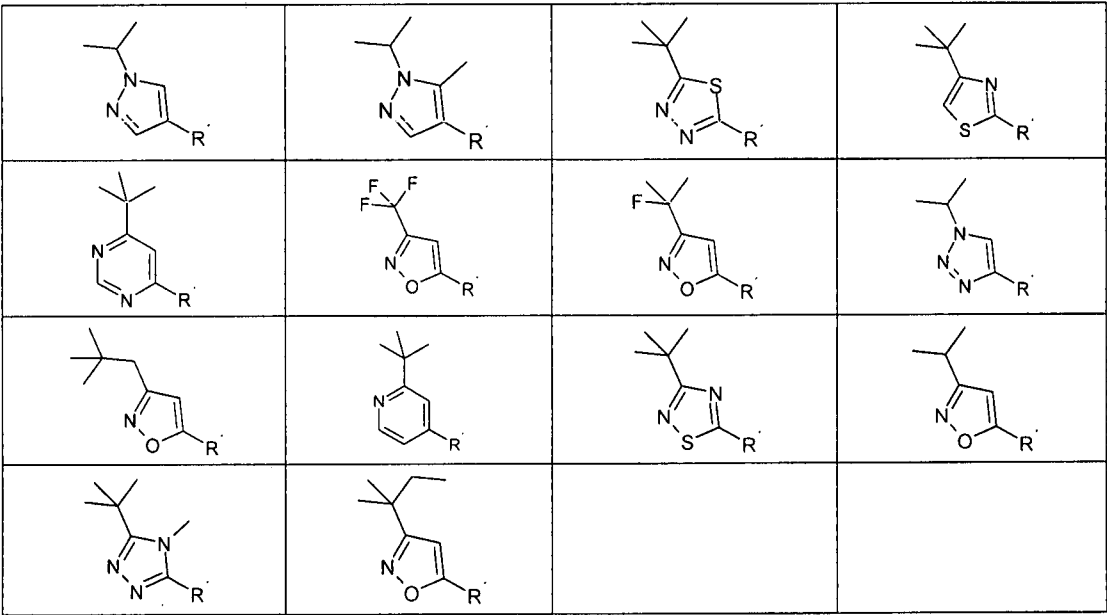
cada R^{h1} se selecciona independientemente entre sí del grupo constituido por alquilo C_{1-6} y por el sustituyente bivalente $=O$, el cual sólo puede ser sustituyente en sistemas anulares no aromáticos;

20 o

el grupo $-NR^gR^{e1}$ representa un heterocicloalquilo de 3-14 eslabones con contenido de nitrógeno o un heteroarilo de 5-12 eslabones, eventualmente sustituido con uno o varios radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo constituido por R^{d1} y R^{e1} ;

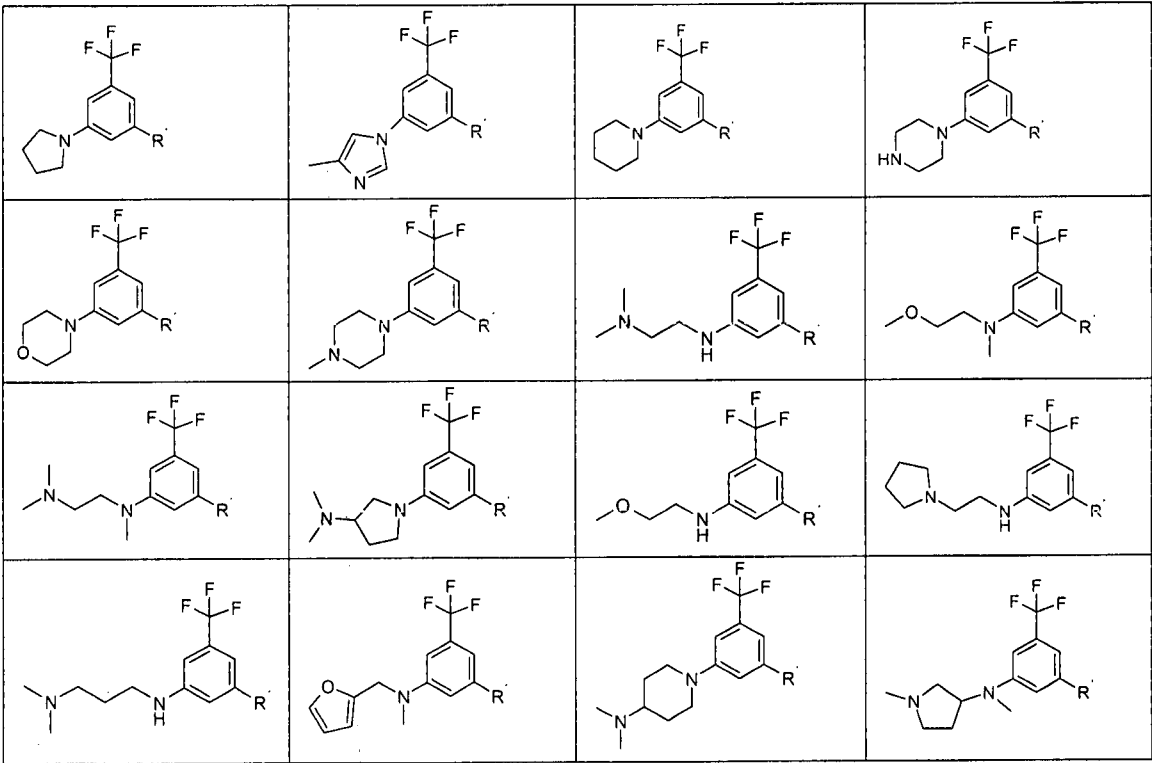
25 el grupo $-NR^gR^{e1}$ representa un heterocicloalquilo de 3-14 eslabones con contenido de nitrógeno o un heteroarilo de 5-12 eslabones, eventualmente sustituido con uno o varios radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo constituido por R^{f1} y R^{g1} ;

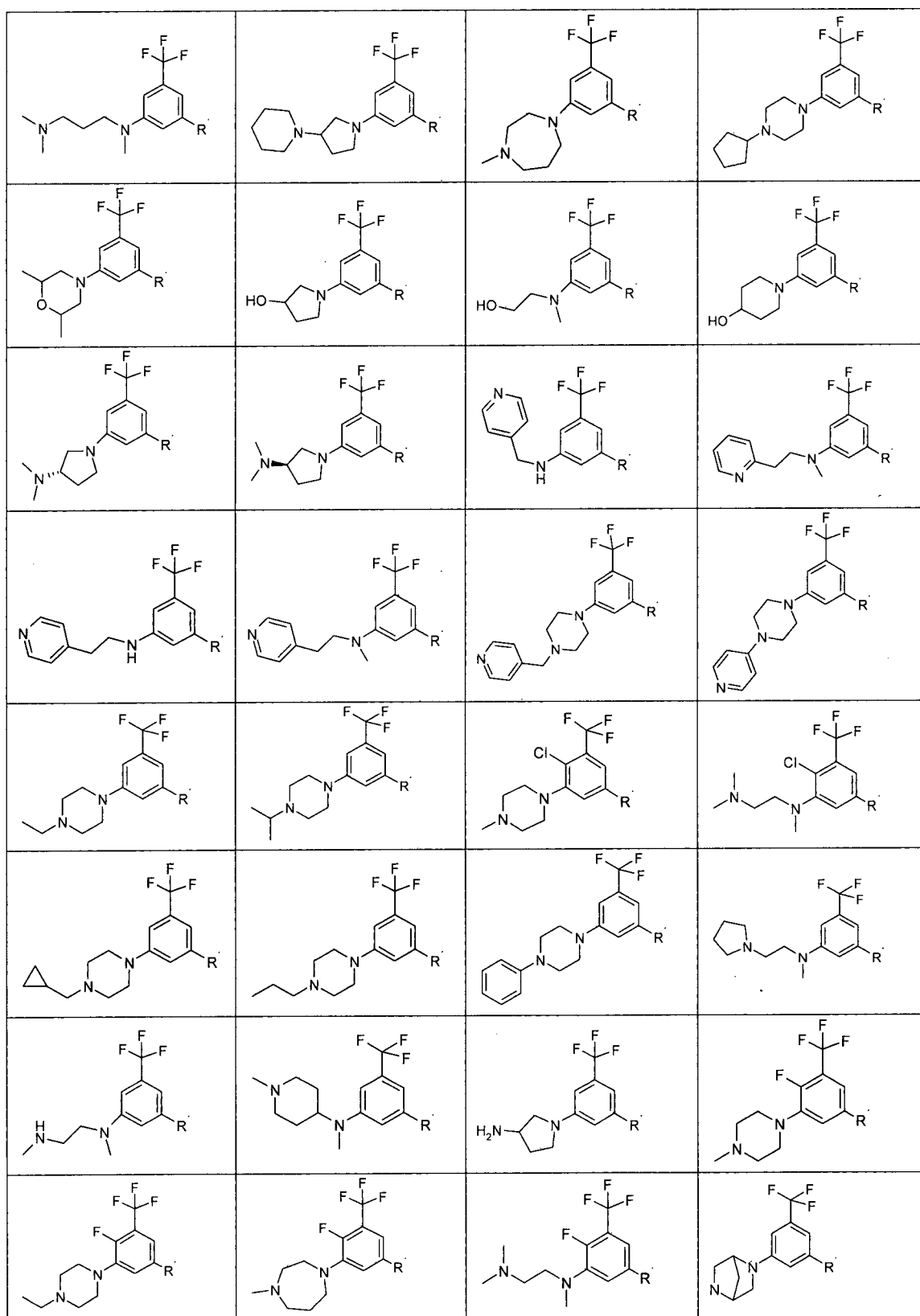
30 el grupo $-NR^gR^{g1}$ representa un heterocicloalquilo de 3-14 eslabones con contenido de nitrógeno o un heteroarilo de 5-12 eslabones, sustituido eventualmente con uno o varios radicales R^{h1} iguales o diferentes;

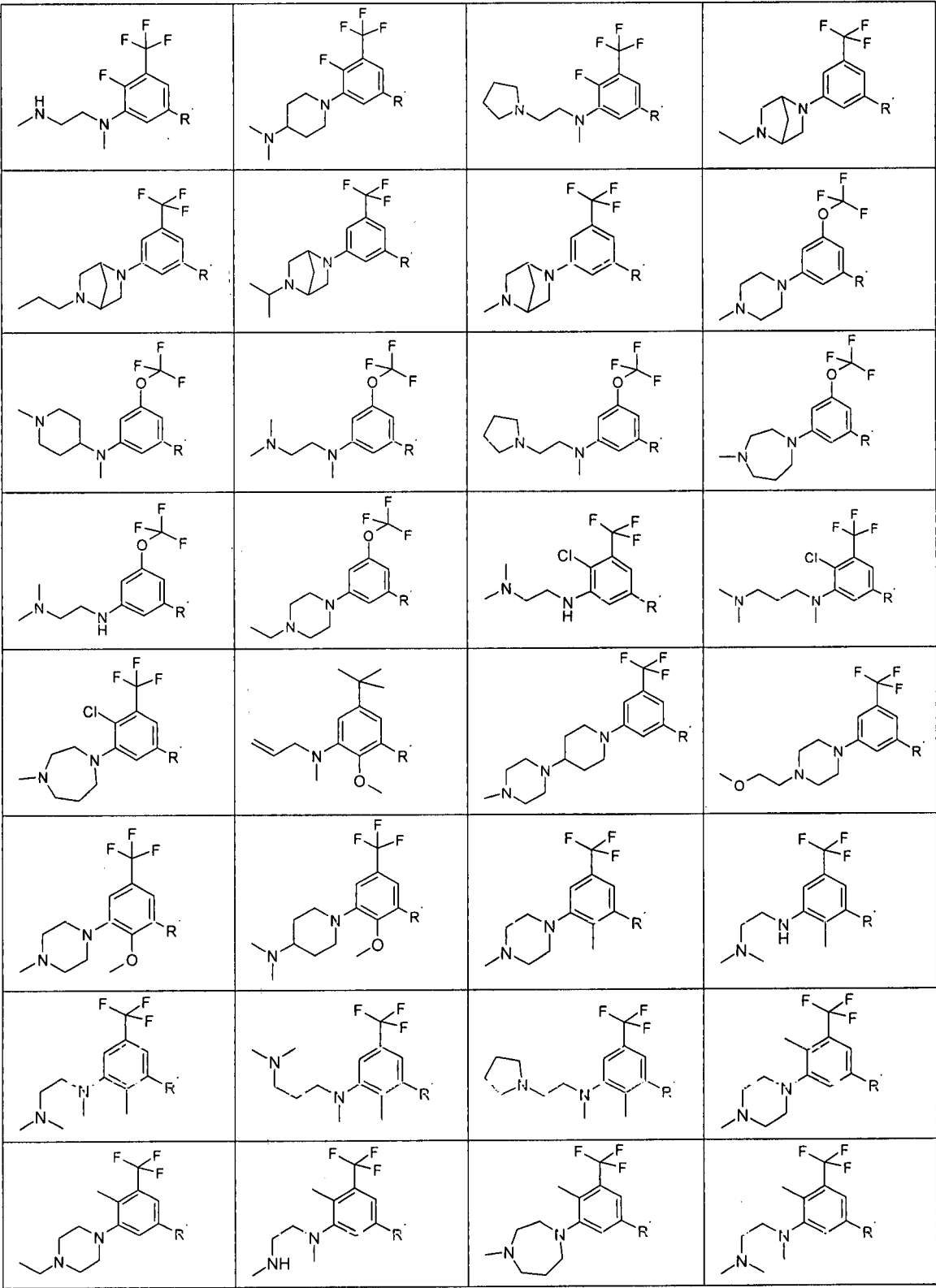


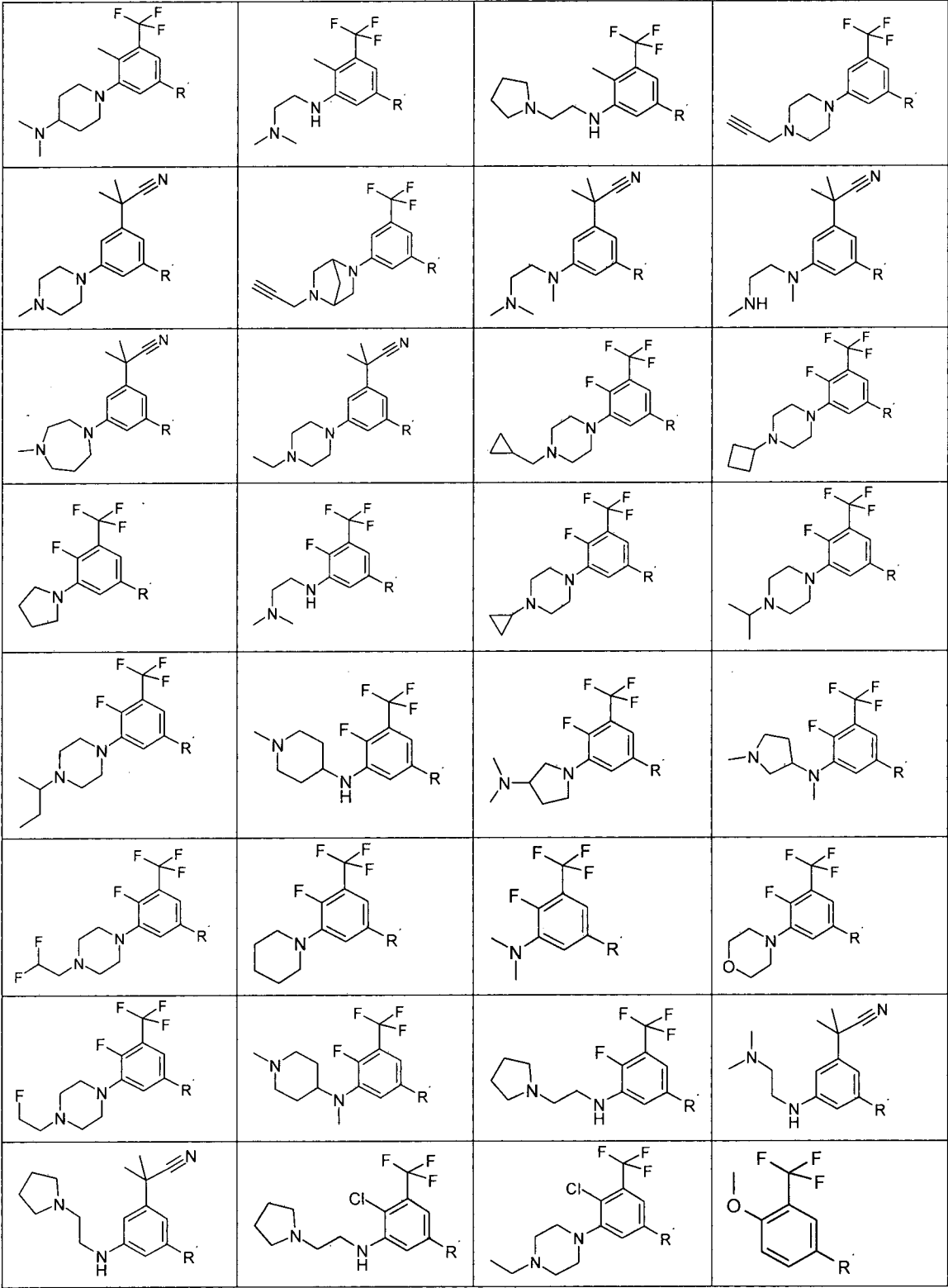
y R' significa el punto de unión a la unidad enlazadora L¹.

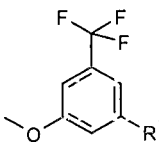
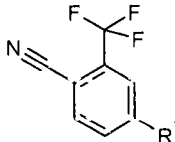
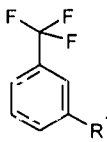
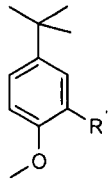
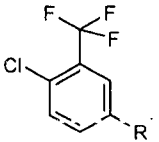
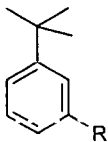
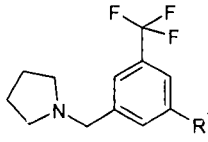
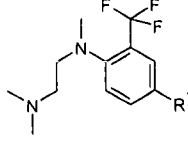
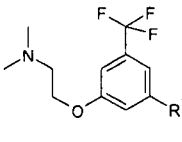
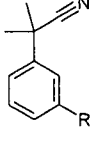
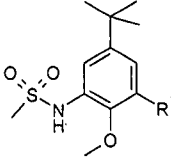
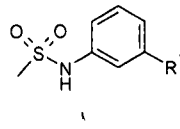
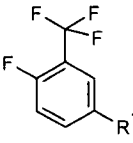
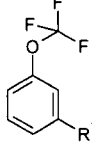
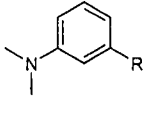
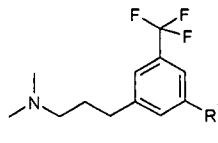
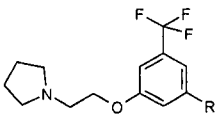
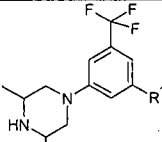
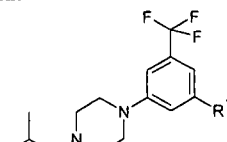
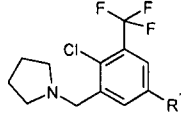
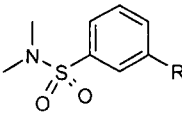
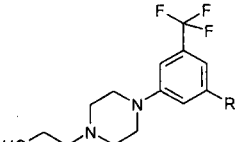
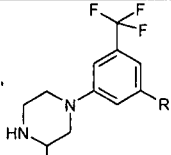
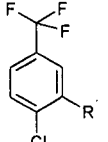
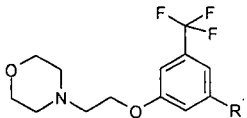
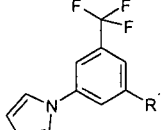
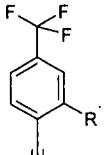
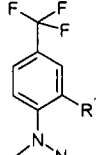
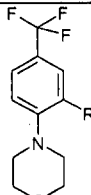
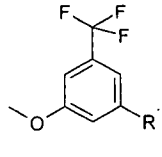
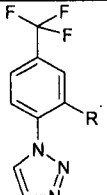
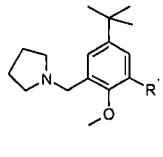
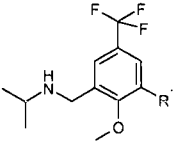
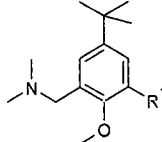
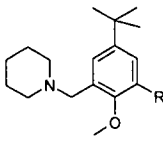
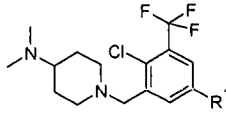
Otro aspecto (E15) de la invención son los compuestos (1), en los que R² se selecciona del grupo constituido por

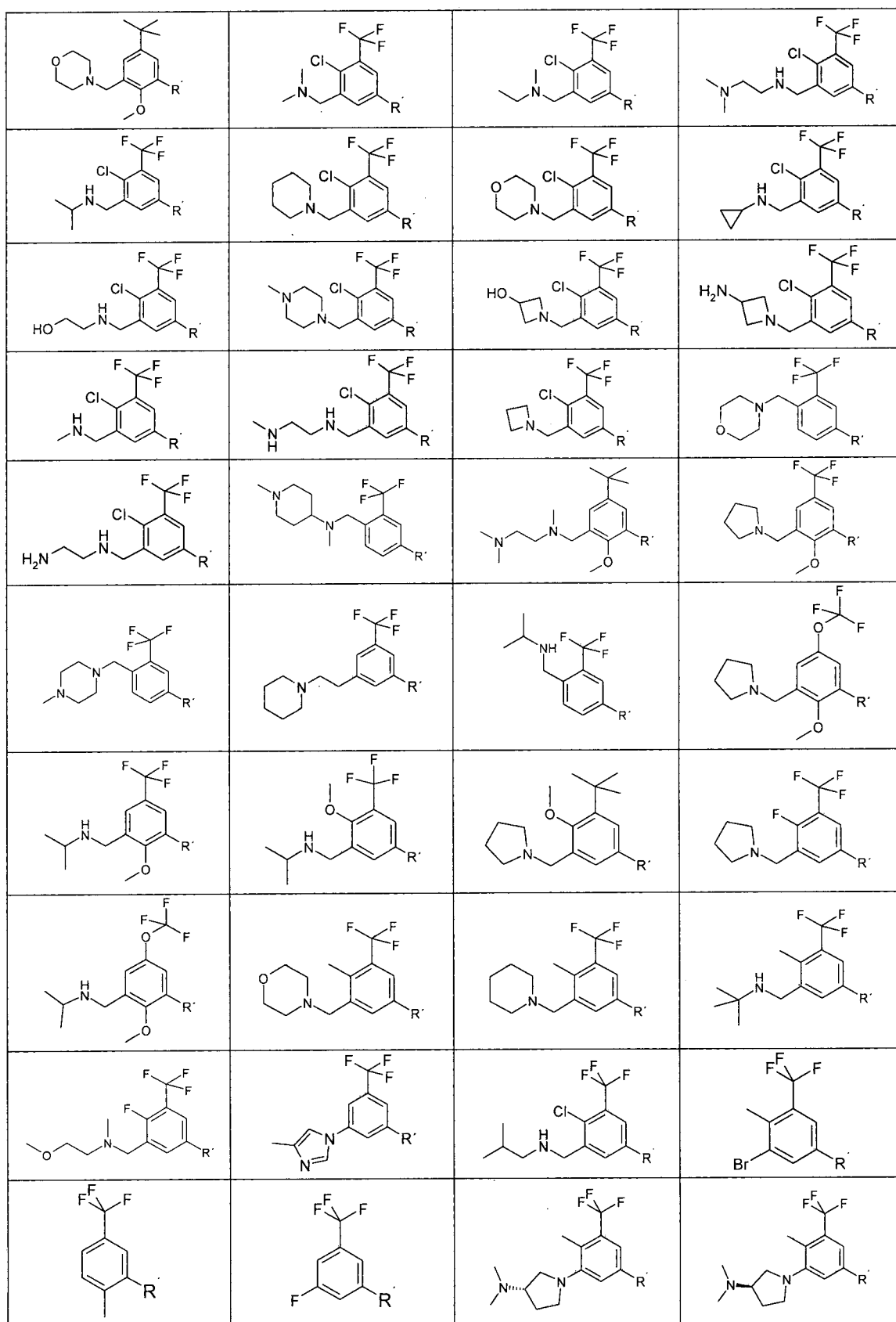


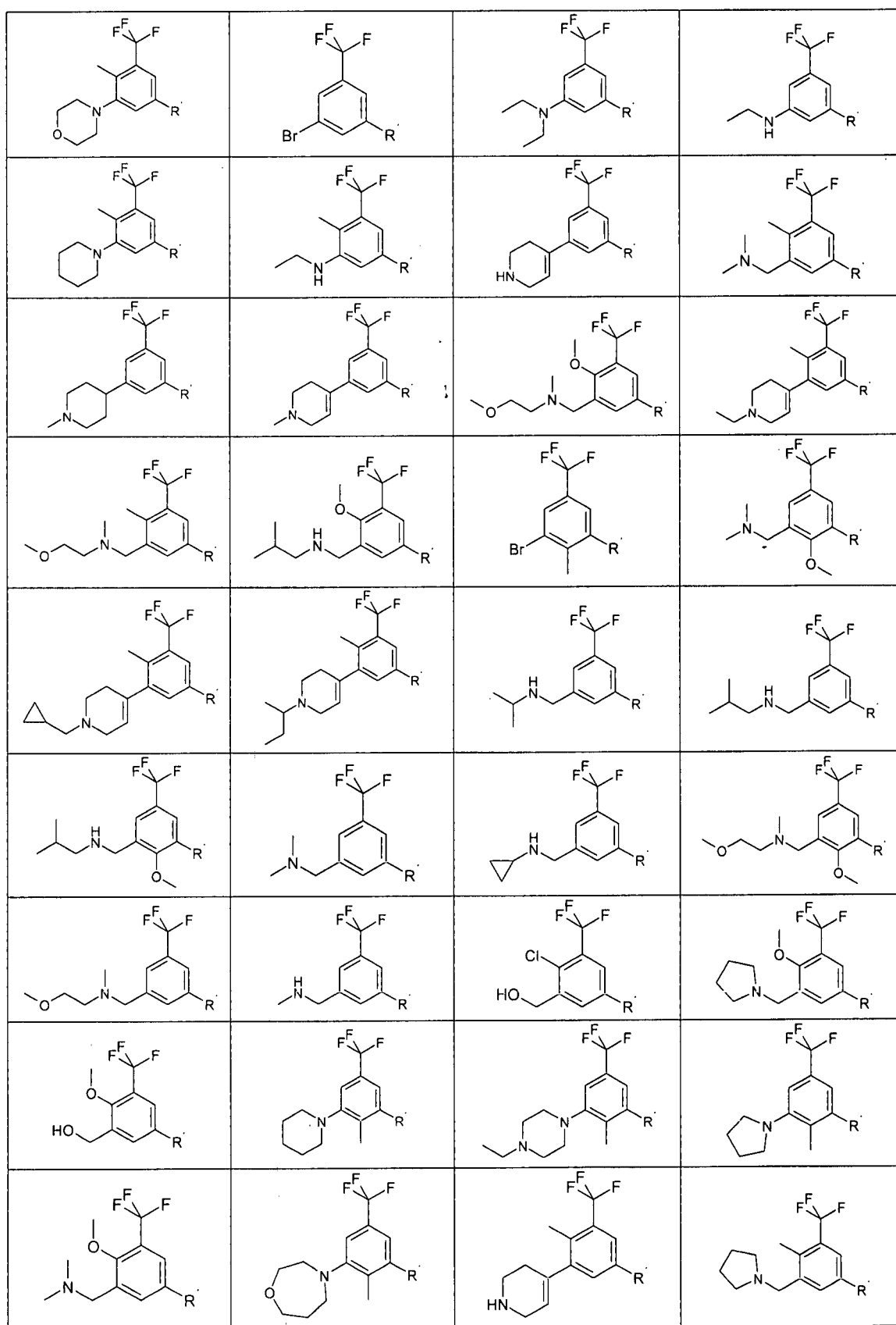


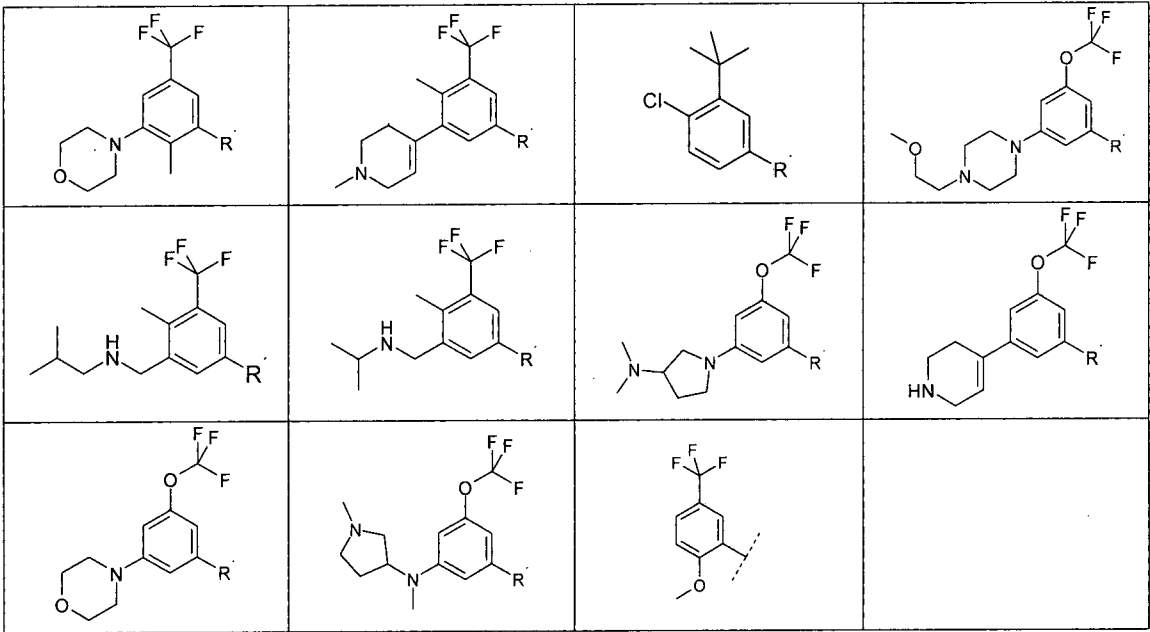










y **R'** significa el punto de unión a la unidad enlazadora **L¹**.

Otro aspecto (**F1**) de la invención son los compuestos (**1**), en los cuales **L¹** representa (**R²**)-NHC(O)-.

5 Otro aspecto (**F2**) de la invención son los compuestos (**1**), en los cuales **L¹** representa (**R²**)-C(O)NH-.

Todos los aspectos estructurales **A** a **F** indicados anteriormente en lo referente a las diferentes partes de moléculas de los compuestos (**1**) conformes a la invención se pueden permutar entre sí de manera arbitraria para dar combinaciones de **ABCDEF**, por lo que resultan los compuestos (**1**) preferidos. Cada combinación **ABCDEF** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos genéricos de compuestos conformes con la invención. Cada una de las formas de realización o cada uno de los subconjuntos individuales establecidos por esta combinación queda expresamente abarcado y es objeto de la invención.

15 Otro aspecto de la invención son compuestos – o sus sales farmacológicamente tolerables – de la fórmula general (**1**) como medicamentos.

Otro aspecto de la invención son preparaciones farmacéuticas que, como principio activo, contienen uno o varios compuestos de la fórmula general (1), o de sus sales farmacológicamente tolerables, eventualmente en combinación con sustancias auxiliares y/o excipientes habituales.

- 5 Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1) para su utilización en el tratamiento y/o prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1) para su utilización en el tratamiento y/o prevención de cáncer.

- 10 Otro aspecto de la invención es una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (1), en donde los compuestos (1), se presentan eventualmente también en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, o también en forma de las correspondientes sales farmacológicamente tolerables de todas las formas antes mencionadas, y al menos una
15 sustancia activa citostática o citotóxica adicional, distinta de la fórmula (1).

Definiciones

Tal como se las utiliza en el presente documento, rigen las siguientes definiciones, a menos que se describa de otro modo:

- El empleo del grupo previo C_{x-y} , en donde x e y representan cada uno un número natural ($x < y$), expresa que la estructura de cadena o de anillo designada y mencionada
20 en unión directa o la combinación de la estructura de cadena y de anillo puede estar compuesta por un total de máximo y y mínimo x átomos de carbono.

- El dato acerca del número de eslabones de los radicales que contienen uno o varios heteroátomos (heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo,
25 heterocicloalquilalquilo) se refiere al número total de átomos de todos los eslabones del anillo o eslabones de la cadena, o bien a la suma de todos los eslabones de anillos y cadenas.

Alquilo se compone de los subgrupos **cadena hidrocarbonadas saturadas** y **cadena hidrocarbonadas insaturadas**, pudiéndose continuar dividiendo estas últimas

en cadenas hidrocarbonadas con enlace doble (**alquenilo**) y cadenas hidrocarbonadas con enlace triple (**alquinilo**). **Alquenilo** contiene al menos un enlace doble, y **alquinilo** contiene al menos un enlace triple. Si una cadena hidrocarbonada porta tanto al menos un enlace doble como también al menos un enlace triple, pertenecerá entonces según la

5 definición al subgrupo **alquinilo**. Todos los subgrupos previamente mencionados también se pueden clasificar en **de cadena lineal (no ramificado)** y **ramificado**. Si un **alquilo** ha de estar sustituido, la sustitución puede tener lugar, de manera independiente entre sí, en cada caso una o varias veces en todos los átomos de carbono que llevan hidrógeno.

A modo de ejemplo, se citan a continuación representantes de subgrupos

10 individuales:

Cadenas hidrocarbonadas lineales (no ramificadas) o ramificadas, saturadas:

metilo; etilo; *n*-propilo; isopropilo (1-metiletilo); *n*-butilo; 1-metilpropilo; isobutilo (2-metilpropilo); *sec.*-butilo (1-metilpropilo); *terc.*-butilo (1,1-dimetiletilo); *n*-pentilo; 1-metilbutilo; 1-etilpropilo; isopentilo (3-metilbutilo); neopentilo (2,2-dimetil-propilo);

15 *n*-hexilo; 2,3-dimetilbutilo; 2,2-dimetilbutilo; 3,3-dimetilbutilo; 2-metil-pentilo; 3-metilpentilo; *n*-heptilo; 2-metilhexilo; 3-metilhexilo; 2,2-dimetilpentilo; 2,3-dimetilpentilo; 2,4-dimetilpentilo; 3,3-dimetilpentilo; 2,2,3-trimetilbutilo; 3-etilpentilo; *n*-octilo; *n*-nonilo; *n*-decilo, etc.

Alquenilo lineal (no ramificado) o ramificado:

20 vinilo (etenilo); prop-1-enilo; alilo (prop-2-enilo); isopropenilo; but-1-enilo; but-2-enilo; but-3-enilo; 2-metil-prop-2-enilo; 2-metil-prop-1-enilo; 1-metil-prop-2-enilo; 1-metil-prop-1-enilo; 1-metilidenpropilo; pent-1-enilo; pent-2-enilo; pent-3-enilo; pent-4-enilo; 3-metil-but-3-enilo; 3-metil-but-2-enilo; 3-metil-but-1-enilo; hex-1-enilo; hex-2-enilo; hex-3-enilo; hex-4-enilo; hex-5-enilo; 2,3-dimetil-but-3-enilo; 2,3-dimetil-but-2-enilo; 2-metiliden-3-

25 metilbutilo; 2,3-dimetil-but-1-enilo; hexa-1,3-dienilo; hexa-1,4-dienilo; penta-1,4-dienilo; penta-1,3-dienilo; buta-1,3-dienilo; 2,3-dimetilbuta-1,3-dieno, etc.

Alquinilo lineal (no ramificado) o ramificado:

etinilo; prop-1-inilo; prop-2-inilo; but-1-inilo; but-2-inilo; but-3-inilo; 1-metil-prop-2-inilo, etc.

Por los conceptos superiores propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo,

30 etc. sin ulterior denominación se entienden radicales hidrocarbonados saturados con la correspondiente cantidad de átomos de carbono, estando comprendidas todas las formas isoméricas.

Por los conceptos superiores propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo etc. sin ulterior denominación se entienden radicales hidrocarbonados insaturados con la correspondiente cantidad de átomos de carbono y un enlace doble, estando comprendidas todas las formas isoméricas, incluso los isómeros (Z)/(E), siempre que sean utilizables.

Por los conceptos superiores butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, heptadienilo, octadienilo, nonadienilo, decadienilo, etc. sin ulterior denominación se entienden radicales hidrocarbonados insaturados con la correspondiente cantidad de átomos de carbono y dos enlaces dobles, estando comprendidas todas las formas isoméricas, incluso los isómeros (Z)/(E), siempre que sean utilizables.

Por los conceptos superiores propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, etc., sin ulterior denominación se entienden radicales hidrocarbonados insaturados con el número correspondiente de átomos de carbono y un enlace triple, estando comprendidas todas las formas isómeras.

Del **alquilo** antes definido y sus subgrupos se puede derivar también la denominación de **alquileo**. **Alquileo**, a diferencia de alquilo es bivalente y exige dos participantes de enlace. La segunda valencia se origina formalmente al eliminar un átomo de hidrógeno en un **alquilo**. Son grupos correspondientes, por ejemplo, $-\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ó $>\text{CHCH}_3$, etc. Para todos los subgrupos de **alquilo** existen correspondencias en **alquileo**.

Se entienden por **heteroátomos** átomos de oxígeno, de nitrógeno y de azufre.

Se representan con la expresión **heteroalquilo** radicales que se derivan del **alquilo** antes definido, en su significado más amplio, habiendo sido reemplazados en las cadenas hidrocarbonadas uno o varios de los grupos $-\text{CH}_3$, de manera independiente entre sí, por los grupos $-\text{OH}$, $-\text{SH}$ ó $-\text{NH}_2$, uno o varios de los grupos $-\text{CH}_2-$, de manera independiente entre sí, por los grupos $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ ó $-\text{NH}-$, uno o varios de los grupos $>\text{CH}-$ por el grupo $>\text{N}-$, uno o varios de los grupos $=\text{CH}-$ por el grupo $=\text{N}-$, uno o varios de los grupos $=\text{CH}_2$ por el grupo $=\text{NH}$ o bien uno o varios de los grupos $\equiv\text{CH}$ por el grupo $\equiv\text{N}$, pudiendo estar presentes en total sólo un máximo de tres heteroátomos en un heteroalquilo, existiendo entre dos átomos de oxígeno y entre dos átomos de azufre, o bien entre un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, al menos un átomo de carbono, y debiendo disponer el radical en su conjunto de estabilidad química.

De la definición/derivación indirecta de **alquilo** resulta directamente que el **heteroalquilo** está compuesto de los subgrupos de **cadena hidrocarbonadas saturadas con heteroátomos, heteroalquenilo y heteroalquinilo**, en donde se puede realizar una subdivisión en **lineal (no ramificado) y ramificado**. Si un **heteroalquilo** está sustituido, la sustitución se puede realizar, de manera independiente entre sí, una o varias veces, en todos los átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno y/o carbono que llevan hidrógeno. El **heteroalquilo** en sí puede estar unido como sustituyente con la molécula tanto a través de un átomo de carbono como también a través de un heteroátomo.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación representantes:

- 10 dimetilaminometilo; dimetilaminoetilo (1-dimetilaminoetilo; 2-dimetil-aminoetilo); dimetilaminopropilo (1-dimetilaminopropilo, 2-dimetilaminopropilo, 3-dimetilaminopropilo); dietilaminometilo; dietilaminoetilo (1-dietilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo); dietilaminopropilo (1-dietilaminopropilo, 2- dietilaminopropilo, 3-dietilaminopropilo); diisopropilaminoetilo (1-diisopropilaminoetilo, 2-diisopropilaminoetilo); bis-2-metoxietilamino; [2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-metilo; 3-[2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-propilo; hidroximetilo; 15 2-hidroxietilo; 3-hidroxipropilo; metoxi; etoxi; propoxi; metoximetilo; 2-metoxietilo, etc.

Del **heteroalquilo** antes definido y sus subgrupos se puede derivar también la denominación de **heteroalquileno**. **Heteroalquileno**, a diferencia de **heteroalquilo**, es bivalente y exige dos partícipes de enlace. Formalmente se forma la segunda valencia eliminando en un **heteroalquilo** un átomo de hidrógeno. Son grupos correspondientes, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ y $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ó $>\text{CHNH}_2$, $-\text{NHCH}_3$ y $>\text{NCH}_3$ ó $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ó $>\text{CHOCH}_3$ etc. Para todos los subgrupos de **heteroalquilo** existen correspondencias en **heteroalquileno**.

Halogenoalquilo se deriva del **alquilo** antes definido en su significado más amplio, al ser reemplazados uno o varios átomos de hidrógeno de la cadena hidrocarbonada, de manera independiente entre sí, por átomos de halógeno, iguales o diferentes. De la definición/derivación indirectas de **alquilo** se desprende inmediatamente que **halogenoalquilo** se compone de los subgrupos **cadena halohidrocarbonadas saturadas, halogenoalquenilo y halogenoalquinilo**, pudiéndose realizar otra subdivisión en **lineal (no ramificado) y ramificado**. Si un **halogenoalquilo** es sustituido, la sustitución se puede efectuar de manera independiente entre sí, en cada caso una o varias veces en todos los átomos de carbono que llevan hidrógeno.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación representantes:

-CF₃; -CHF₂; -CH₂F; -CF₂CF₃; -CHFCH₃; -CH₂CF₃; -CF₂CH₃; -CHFCH₃; -CF₂CF₂CF₃; -CF₂CH₂CH₃; -CF=CF₂; -CCl=CH₂; -CBr=CH₂; -Cl=CH₂; -C≡C-CF₃; -CHFCH₂CH₃; -CHFCH₂CF₃ etc.

- 5 Del **halogenoalquilo** antes definido y sus subgrupos se puede derivar también la denominación **halogenoalquileno**. **Halogenoalquileno**, a diferencia de halogenoalquilo, es bivalente y exige dos partícipes de unión. Formalmente se forma la segunda valencia eliminando en un **halogenoalquilo** un átomo de hidrógeno. Son grupos correspondientes, por ejemplo, -CH₂F y -CHF-, -CHFCH₂F y -CHFCHF- ó >CFCH₂F, etc.
- 10 Para todos los subgrupos de **halogenoalquilo** existen correspondencias en **halogenoalquileno**.

Halógeno se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y/o yodo.

- Cicloalquilo** está compuesto por los subgrupos **anillos de hidrocarburo monocíclicos**, **anillos de hidrocarburo bicíclicos** y **anillos de hidrocarburo espirocíclicos**, en donde cada subgrupo se puede seguir subdividiendo en **saturado** e **insaturado (cicloalquenilo)**. En este caso, se entiende por insaturado que en el correspondiente sistema de anillos hay al menos un enlace doble, pero no se forma ningún sistema aromático. En anillos de hidrocarburo bicíclicos, dos anillos están unidos de tal modo que tienen en común al menos dos átomos de carbono. En anillos de hidrocarburo espirocíclicos, un átomo de carbono (espiroátomo) pertenece a la vez a dos anillos. Si un **cicloalquilo** es sustituido, la sustitución se puede efectuar, de modo independiente entre sí, en cada caso una o varias veces en todos los átomos de carbono que llevan hidrógeno. El **cicloalquilo** en sí puede estar unido a la molécula como sustituyente a través de cada una de las posiciones del sistema de anillos apropiada para ello.
- 15
- 20
- 25

A modo de ejemplo, se citan a continuación representantes de subgrupos individuales:

Anillos de hidrocarburo monocíclicos saturados:

ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; cicloheptilo, etc.

- 30 Anillos de hidrocarburo monocíclicos insaturados:

cicloprop-1-enilo; cicloprop-2-enilo; ciclobut-1-enilo; ciclobut-2-enilo; ciclopent-1-enilo;

ciclopent-2-enilo; ciclopent-3-enilo; ciclohex-1-enilo; ciclohex-2-enilo; ciclohex-3-enilo; ciclohept-1-enilo; ciclohept-2-enilo; ciclohept-3-enilo; ciclohept-4-enilo; ciclobuta-1,3-dienilo; ciclopenta-1,4-dienilo; ciclopenta-1,3-dienilo; ciclopenta-2,4-dienilo; ciclohexa-1,3-dienilo; ciclohexa-1,5-dienilo; ciclohexa-2,4-dienilo; ciclohexa-1,4-dienilo; ciclohexa-2,5-dienilo;

Anillos de hidrocarburo bicíclicos (saturados e insaturados):

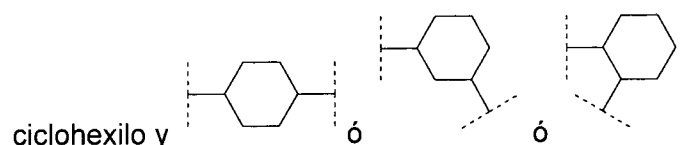
biciclo[2,2,0]hexilo; biciclo[3,2,0]heptilo; biciclo[3,2,1]octilo; biciclo[2,2,2]octilo; biciclo[4,3,0]nonilo (octahidroindenilo); biciclo[4,4,0]decilo (decahidronaftalina); biciclo[2,2,1]heptilo (norbornilo); (biciclo[2,2,1]hepta-2,5-dienilo (norborna-2,5-dienilo); biciclo[2,2,1]hept-2-enilo (norbornenilo); biciclo[4,1,0]heptilo (norcaranilo); biciclo[3,1,1]heptilo (pinanilo), etc.

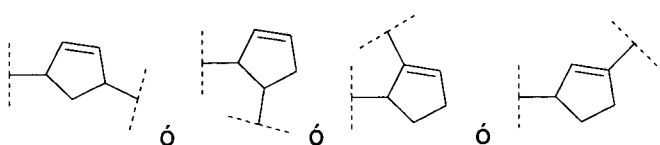
Anillos de hidrocarburos espirocíclicos (saturados e insaturados):

espiro[2,5]octilo, espiro[3,3]heptilo, espiro[4,5]dec-2-eno, etc.

Si la valencia libre de un **cicloalquilo** está saturada, entonces se tiene un **alíciclo**.

Del **cicloalquilo** antes definido y sus subgrupos se puede derivar también la denominación **cicloalquileno**. A diferencia de **cicloalquilo**, **cicloalquileno** es bivalente y exige dos partícipes de unión. Formalmente se forma la segunda valencia eliminando en un **cicloalquilo** un átomo de hidrógeno. Son grupos correspondientes, por ejemplo,



ciclopentenilo y  etc. Para todos los subgrupos de **cicloalquilo** existen correspondencias en **cicloalquileno**.

Cicloalquilalquilo designa la combinación de **alquilo** y **cicloalquilo** respectivamente definidos con anterioridad, ambos en su más amplio significado. Como alternativa, se puede considerar también **cicloalquilalquilo** como la combinación de **cicloalquilo** con **alquileno**. Formalmente, **cicloalquilalquilo** resulta de unir primeramente un **alquilo** directamente a la molécula, como sustituyente, y estar éste

sustituido a su vez con un **cicloalquilo**. La unión de **alquilo** y **cicloalquilo** puede tener lugar en ambos grupos a través de todos los átomos de carbono apropiados para ello. Los subgrupos respectivos de **alquilo (alquileo)** y **cicloalquilo** están también comprendidos en la combinación de los dos grupos.

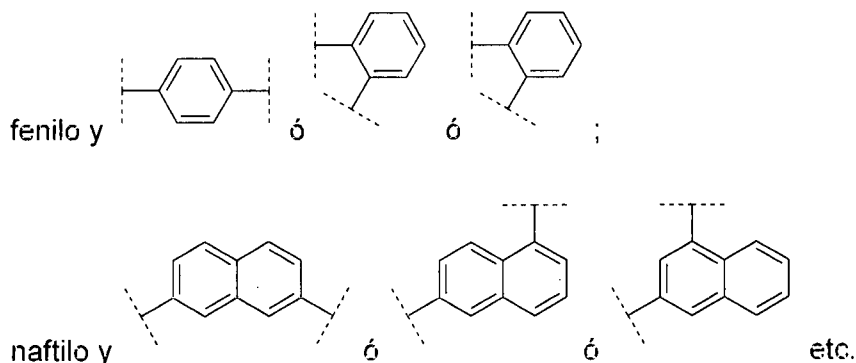
- 5 **Arilo** designa anillos de carbono mono-, bi- o tricíclicos con al menos un anillo aromático. Si un **arilo** ha de estar sustituido, la sustitución puede tener lugar, de manera independiente entre sí caso una o varias veces en todos los átomos de carbono que llevan hidrógeno. El mismo **arilo** puede estar unido a la molécula como sustituyente a través de cada una de las posiciones del sistema de anillos apropiada para ello.

- 10 A modo de ejemplo, se enumeran a continuación representantes:

fenilo; naftilo; indanilo (2,3-dihidroindenilo); 1,2,3,4-tetrahidronaftilo; fluorenilo, etc.

Si la valencia libre de un **arilo** se satura, entonces se tiene un **aromático**.

- Del **arilo** antes definido se puede derivar también la denominación **arileno**. **Arileno**, a diferencia de arilo, es bivalente y exige dos partícipes de unión. Formalmente, la segunda valencia se forma eliminando en un **arilo** un átomo de hidrógeno. Son grupos correspondientes, por ejemplo,



Para todos los subgrupos de **arilo** existen correspondencias en **arileno**.

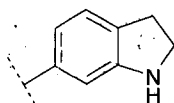
- 20 **Arilalquilo** designa la combinación de **alquilo** y **arilo** respectivamente definidos con anterioridad, ambos en su más amplio significado. Como alternativa, se puede considerar también **arilalquilo** como combinación de **arilo** con **alquileo**. Formalmente, **arilalquilo** resulta de unir primeramente un **alquilo** directamente a la molécula, como sustituyente, y estar éste sustituido a su vez con un **arilo**. La unión de **alquilo** y **arilo**

puede tener lugar en ambos grupos a través de todos los átomos de carbono apropiados para ello. Los subgrupos respectivos de **alquilo (alquileo)** y **arilo** están también comprendidos en la combinación de los dos grupos.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación representantes:

- 5 bencilo; 1-feniletilo; 2-feniletilo; fenilvinilo; fenilalilo, etc.

Heteroarilo designa anillos aromáticos monocíclicos o anillos policíclicos con al menos un anillo aromático que, en comparación con el correspondiente **arilo** o respectivamente **cicloalquilo**, contienen en lugar de uno o varios átomos de carbono, uno o varios heteroátomos iguales o diferentes seleccionados, de manera independiente entre sí, del grupo constituido por nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde el radical
10 resultante debe ser químicamente estable. Son condición previa para la existencia de **heteroarilo** un heteroátomo y un sistema aromático, no siendo absolutamente necesario que se trate de un sistema heteroaromático. Así, por ejemplo, en el caso del 2,3-dihidro-1*H*-indol-6-ilo



15

se trata, de acuerdo con la definición, de un **heteroarilo**.

Si un heteroarilo ha de estar sustituido, la sustitución se puede llevar a cabo, de manera independiente entre sí, en cada caso una o varias veces en todos los átomos de carbono y/o de nitrógeno que llevan hidrógeno. El propio heteroarilo puede estar unido
20 con la molécula como sustituyente a través de cada una de las posiciones del sistema de anillos apropiada para ello, tanto carbono como también nitrógeno.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación representantes:

Heteroarilos monocíclicos:

furilo; tienilo; pirrolilo; oxazolilo; tiazolilo; isoxazolilo; isotiazolilo; pirazolilo; imidazolilo;
25 triazolilo; tetrazolilo; oxadiazolilo; tiadiazolilo; piridilo; pirimidilo; piridazinilo; pirazinilo;
triazinilo; *N*-óxido de piridilo; *N*-óxido de pirrolilo; *N*-óxido de pirimidinilo; *N*-óxido de
piridazinilo; *N*-óxido de pirazinilo; *N*-óxido de imidazolilo; *N*-óxido de isoxazolilo; *N*-óxido
de oxazolilo; *N*-óxido de tiazolilo; *N*-óxido de oxadiazolilo; *N*-óxido de tiadiazolilo; *N*-óxido
de triazolilo; *N*-óxido de tetrazolilo, etc.

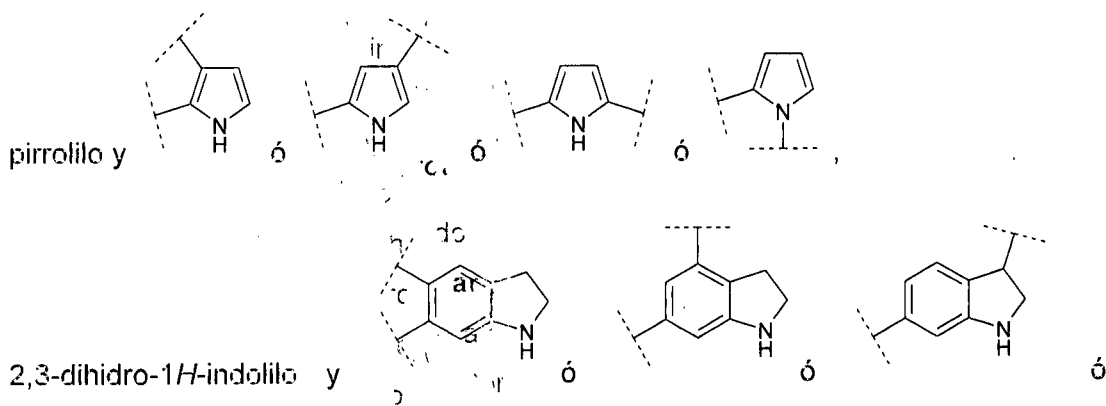
30

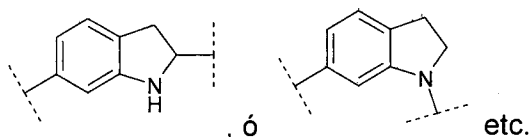
Heteroarilos policíclicos:

indolilo; isoindolilo; benzofurilo; benzotienilo; benzoxazolilo; benzotiazolilo;
benzooisoxazolilo; dihidroindolilo; benzoisotiazolilo; bencimidazolilo; indazolilo;
isoquinolinilo; quinolinilo; quinoxalinilo; cinolinilo; ftalazinilo; quinazolinilo; benzotriazinilo;
5 indolizínilo; oxazolopiridilo; imidazopiridilo; naftiridinilo; indolinilo; isocromanilo; cromanilo;
tetrahidroisoquinolinilo; isoindolinilo; isobenzotetrahidrofurilo; isobenzotetrahidrotienilo;
isobenzotienilo; benzoxazolilo; piridopiridilo; benzotetrahidrofurilo; benzotetrahidro-tienilo;
purinilo; benzodioxolilo; fenoxazinilo; fenotiazinilo; pteridinilo; benzotiazolilo;
imidazopiridilo; imidazotiazolilo; dihidrobenzooisoxazinilo; benzoisoxazinilo; benzoxazinilo;
10 dihidrobenzoisotiazinilo; benzopiranilo; benzotiopiranilo; cumarinilo; isocumarinilo;
cromonilo; cromanonilo; tetrahidroquinolinilo; dihidroquinolinilo; dihidroquinolinonilo;
dihidroisoquinolinonilo; dihidrocumarinilo; dihidroisocumarinilo; isoindolinonilo;
benzodioxanilo; benzoxazolinonilo; *N*-óxido de quinolinilo; *N*-óxido de indolilo; *N*-óxido de
indolinilo; *N*-óxido de isoquinolilo; *N*-óxido de quinazolinilo; *N*-óxido de quinoxalinilo; *N*-
15 óxido de ftalazinilo; *N*-óxido de indolizínilo; *N*-óxido de indazolilo; *N*-óxido de
benzotiazolilo; *N*-óxido de bencimidazolilo; *S*-óxido de benzotiopiranilo y *S,S*-dióxido de
benzotiopiranilo, etc.

Si la valencia libre de un **heteroarilo** está saturada, se tiene un **heteroaromático**.

Del **heteroarilo** antes definido se puede derivar también la denominación
20 **heteroarileno**. A diferencia de **heteroarilo**, **heteroarileno** es divalente y precisa dos co-
participantes en el enlace. La segunda valencia se origina formalmente al eliminar un
átomo de hidrógeno en un **heteroarilo**. Son grupos correspondientes, por ejemplo,





Para todos los subgrupos de **heteroarilo** existen correspondencias en **heteroarileno**.

Heteroarilalquilo designa la combinación de **arilo** y **heteroarilo** respectivamente definidos con anterioridad, ambos en su más amplio significado. Como alternativa, se puede considerar también **heteroarilalquilo** como la combinación de **heteroarilo** con **alquileo**. Formalmente, **heteroarilalquilo** resulta de unir primeramente un **alquilo** directamente a la molécula, como sustituyente, y estar éste sustituido a su vez con un **heteroarilo**. El enlace de **alquilo** y **heteroarilo** puede tener lugar, desde el lado del **alquilo**, a través de todos los átomos de carbono adecuados para ello, y desde el lado del **heteroarilo** a través de todos los átomos de carbono o de nitrógeno adecuados para ello. Los subgrupos respectivos de **alquilo (alquileo)** y **heteroarilo** están también comprendidos en la combinación de los dos grupos.

A través de la expresión **heterocicloalquilo** se representan radicales que se derivan del **cicloalquilo** definido con anterioridad de tal modo que en los anillos de hidrocarburo uno o varios de los grupos $-\text{CH}_2-$, de manera independiente entre sí, han sido reemplazados por los grupos $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ ó $-\text{NH}-$ o uno o varios de los grupos $=\text{CH}-$ por el grupo $=\text{N}-$, en donde en total pueden estar presentes sólo un máximo de cinco heteroátomos, entre dos átomos de oxígeno y entre dos átomos de azufre o bien entre un átomo de oxígeno y un átomo de azufre puede haber al menos un átomo de carbono y el radical debe disponer en su totalidad de estabilidad química. Los heteroátomos pueden estar presentes al mismo tiempo en todas las etapas de oxidación posibles (azufre $\rightarrow$ sulfóxidos $-\text{SO}-$, sulfonas $-\text{SO}_2-$; nitrógeno $\rightarrow$ N-óxidos). De la definición/derivación indirectas de **cicloalquilo** se desprende inmediatamente que **heterocicloalquilo** está compuesto por los subgrupos: **heteroanillos monocíclicos**, **heteroanillos bicíclicos** y **heteroanillos espirocíclicos**, pudiéndose realizar una subdivisión adicional de cada subgrupo en **saturado** e **insaturado (heterocicloalqueno)**. En este caso, se entiende por insaturado que en el correspondiente sistema de anillos hay al menos un enlace doble, pero no se forma ningún sistema aromático. En heteroanillos bicíclicos, dos anillos están unidos de tal modo que tienen en común al menos dos átomos. En heteroanillos espirocíclicos, un átomo de carbono (espiroátomo) pertenece a la vez a dos anillos. Si ha

de ser sustituido un heterocicloarilo, la sustitución se puede llevar a cabo, de modo independiente entre sí, una o varias veces en todos los átomos de carbono y/o nitrógeno que llevan hidrógeno. El propio **heterocicloalquilo** puede estar unido a la molécula como sustituyente a través de cada una de las posiciones del sistema de anillos apropiada para ello.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación subgrupos individuales.

Heteroanillos monocíclicos (saturados e insaturados):

tetrahidrofurilo; pirrolidinilo; pirrolinilo; imidazolidinilo; tiazolidinilo; imidazolinilo; pirazolidinilo; pirazolinilo; piperidinilo; piperazinilo; oxiranilo; aziridinilo; azetidínilo; 1,4-dioxanilo; azepanilo; diazepanilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; homomorfolinilo; homopiperidinilo; homopiperazinilo; homotiomorfolinilo; S-óxido de tiomorfolinilo; S,S-dióxido de tiomorfolinilo; 1,3-dioxolanilo; tetrahidropiranilo; tetrahidrotiopiranilo; [1,4]-oxazepanilo; tetrahidrotienilo; S,S-dióxido de homotiomorfolinilo; oxazolidinonilo; dihidropirazolilo; dihidropirrolilo; dihidropirazinilo; dihidropiridilo; dihidro-pirimidinilo; dihidrofurilo; dihidropiranilo; S-óxido de tetrahidrotienilo; S,S-dióxido de tetrahidrotienilo; S-óxido de homotiomorfolinilo; 2,3-dihidroazet; 2H-pirrolilo; 4H-piranilo; 1,4-dihidropiridinilo, etc.

Heteroanillos bicíclicos (saturados e insaturados):

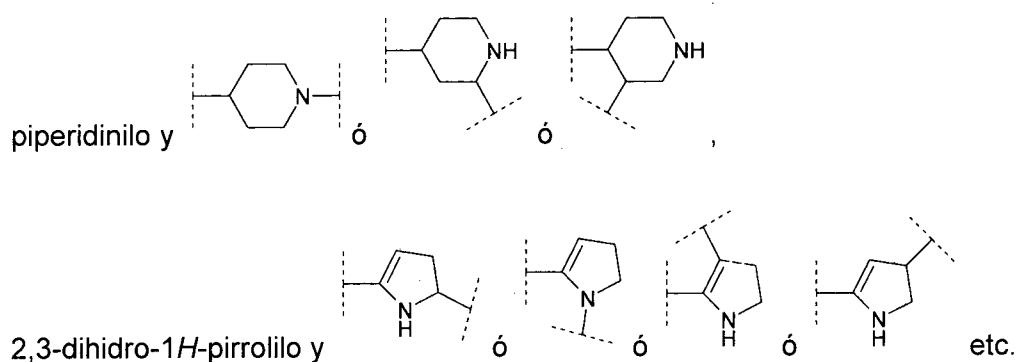
8-azabicyclo[3,2,1]octilo; 8-azabicyclo[5,1,0]octilo; 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptilo; 8-oxa-3-aza-bicyclo[3,2,1]octilo; 3,8-diaza-bicyclo[3,2,1]octilo; 2,5-diaza-bicyclo[2,2,1]octilo; 1-aza-bicyclo[2,2,2]octilo; 3,8-diaza-bicyclo[3,2,1]octilo; 3,9-diaza-bicyclo[4,2,1]nonilo; 2,6-diaza-bicyclo[3,2,2]nonilo, etc.

Heteroanillos espirocíclicos (saturados e insaturados):

1,4-dioxa-espiro[4,5]decilo; 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decilo; y 2,6-diaza-espiro[3,3]heptilo; 2,7-diaza-bicyclo[4,4]nonilo; 2,6-diaza-bicyclo[3,4]nonilo; 3,9-diaza-bicyclo[5,5]nonilo; 2,8-diaza-espiro[4,5]decilo, etc.

Si la valencia libre de un **heterocicloalquilo** está saturada, se tiene un **heterociclo**.

Del **heterocicloalquilo** antes definido y sus subgrupos se puede derivar también la denominación **heterocicloalquileno**. A diferencia de **heterocicloalquilo**, **heterocicloalquileno** es divalente y exige dos partícipes de unión. La segunda valencia se origina formalmente al eliminar un átomo de hidrógeno en un **heterocicloalquilo**. Son grupos correspondientes, por ejemplo,



Para todos los subgrupos de **heterocicloalquilo** existen correspondencias en **heterocicloalquileno**.

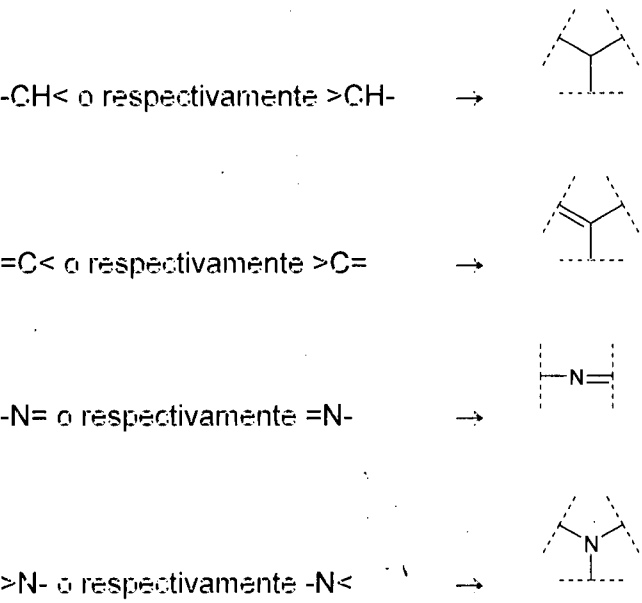
5 **Heterocicloalquilalquilo** designa la combinación de **alquilo** y **heterocicloalquilo** respectivamente definidos con anterioridad, ambos en su más amplio significado. Como alternativa, se puede considerar también **heterocicloalquilalquilo** como la combinación de **heterocicloalquilo** con **alquileno**. Formalmente, **heterocicloalquilalquilo** resulta de unir primeramente un **alquilo** directamente a la molécula, como sustituyente, y estar éste
10 sustituido a su vez con un **heterocicloalquilo**. El enlace de **alquilo** y **heterocicloalquilo** puede tener lugar, desde el lado del **alquilo**, a través de todos los átomos de carbono adecuados para ello, y desde el lado del **heterocicloalquilo** a través de todos los átomos de carbono o de nitrógeno adecuados para ello. Los subgrupos respectivos de **alquilo** y **heterocicloalquilo** están también comprendidos en la combinación de los dos grupos.

15 Por **sustituido** se ha de entender que un átomo de hidrógeno, que está unido directamente al átomo en cuestión, ha sido reemplazado por otro átomo u otro grupo atómico (**sustituyente**). Con ello, según las condiciones iniciales (número de átomos de hidrógeno) se puede producir en un átomo una mono- o polisustitución.

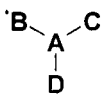
Los sustituyentes bivalentes tales como, por ejemplo, =S, =NR, =NOR, =NNRR, =NN(R)C(O)NRR, =N₂ o similares pueden ser sólo sustituyentes en átomos de carbono, el sustituyente bivalente =O también puede ser un sustituyente en azufre. En general, puede tener lugar una sustitución con un sustituyente bivalente sólo en sistemas de anillos y requiere el intercambio por dos átomos de hidrógeno geminales, es decir, átomos de hidrógeno, que estén unidos al mismo átomo de carbono saturado antes de la
25 sustitución. Una sustitución con un sustituyente bivalente sólo es posible, por ello, en el grupo -CH₂- o átomos de azufre de un sistema anular.

Complementariamente, por la expresión **sustituyente apropiado** se entiende un sustituyente que, por un lado es adecuado debido a su valencia, y por otro lado conduce a un sistema con estabilidad química.

5 A continuación se indican las notaciones abreviadas y sus correspondencias estructurales:

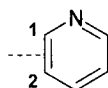


10 Si, por ejemplo, en la secuencia **A-B-C**, el eslabón **B** corresponde al segmento estructural -N=, se ha de entender tanto con el significado de **A=N-C** como también **A-N=C**.

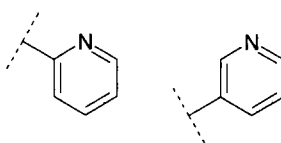
Si, por ejemplo, en la secuencia  el eslabón **A** corresponde al segmento estructural >C=

15 se ha de entender , con el significado de  ó .

En una representación tal como, por ejemplo

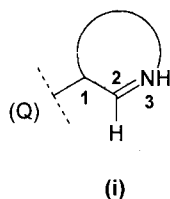


la línea de puntos significa que el sistema anular puede estar unido a través del carbono 1 o el carbono 2 a la molécula, lo cual es equivalente a la siguiente representación



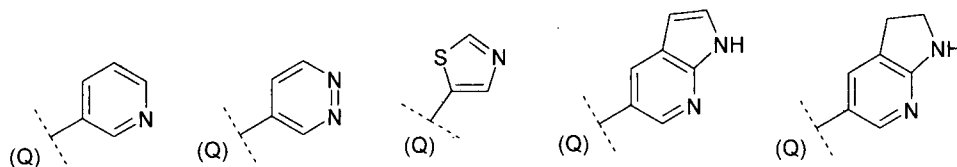
5

En la estructura parcial (i)



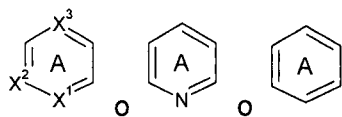
que en el caso de su sistema anular se trata en su totalidad de un heteroarilo en el sentido de la definición precedente, y en la cual el anillo que se une inmediatamente (en el caso de un biciclo) a **Q** es heteroaromático, los átomos 1, 2 (en cada caso carbono insaturado) y 3 (nitrógeno insaturado) están fijos. El anillo se completa por la unión de los átomos 1 y 3 a través de al menos otros dos átomos. Ejemplos de sistemas anulares con la estructura parcial (i) son

10



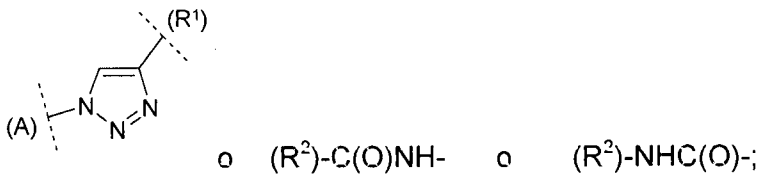
15 en donde, además, el correspondiente sistema anular puede estar sustituido eventualmente por uno o varios sustituyentes R^b y/o R^c , iguales o diferentes.

En una representación tal como, por ejemplo



la letra A tiene la función de una identificación del anillo para poder indicar más fácilmente, por ejemplo, la unión del anillo en cuestión con otros anillos.

- 5 Para grupos bivalentes, en los cuales es decisivo con qué valencia se unen a qué grupos vecinos, se indican entre paréntesis (siempre que sea necesario para su puesta en claro) los correspondientes participantes de unión, como por ejemplo en las siguientes representaciones:



- 10 los radicales o sustituyentes se seleccionan a menudo de un grupo de radicales/sustituyentes alternativos con una correspondiente designación del grupo (por ejemplo, R^a , R^b , etc.). Si se utiliza este grupo para la definición de un compuesto según la invención varias veces en distintos sectores de la molécula, siempre hay que tener en cuenta que cada uno de las utilizaciones se debe considerar totalmente independientes entre sí.
- 15

Lista de abreviaturas

Ac	acetilo
ac.	acuático, acuoso
ATP	adenosintrifosfato
BiPh	bifenilo
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> .-butiloxycarbonilo
Bu	butilo
C	concentración

CDI	carbonildiimidazol
cHex	ciclohexano
d	día(s)
dba	dibencilidénacetona
DC, TLC	cromatografía en capa fina
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DIPEA	<i>N</i> -etil- <i>N,N</i> -diisopropilamina (base de Hünig)
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	difenilfosforilazida
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida
EDTA	ácido etilendiamintetracético
EE	acetato de etilo (éster etílico de ácido acético)
EGTA	ácido etilenglicoltetracético
eq	equivalente(s)
ESI	ionización por rociado de electrones
Et	etilo
Et ₂ O	dietiléter
EtOAc	éster etílico del ácido acético
EtOH	etanol
h	hora
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-uronio
Hex	hexilo
HPLC	cromatografía líquida de alta prestación
base de Hünig	<i>N</i> -etil- <i>N,N</i> -diisopropilamina
<i>i</i>	iso
Cat., cat	catalizador, catalítico

conc.	concentrado
LC	cromatografía líquida
Sol.	solución
<i>mCPBA</i>	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
Me	metilo
MeOH	metanol
min	minutos
MPLC	cromatografía líquida de presión media
MS	espectrometría de masas
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
NP	fase normal
n.d.	no disponible
PBS	disolución salina tamponada con fosfato
f	fenilo
PMSF	fluoruro de ácido benzilsulfónico
PPCA	cicloanhidrido de ácido propanofosfónico
Pr	propilo
Pi	piridina
pyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidin-fosfonio
rac	racémico
Red.	reducción
R_f (Rf)	factor de retención
RP	fase inversa
TA	temperatura ambiente
S_N	sustitución nucleófila
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBME	<i>tert</i> -butilmetiléter
TBTU	tetrafluoroborato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-uronio
TEA	triethylamina
Temp.	temperatura
<i>terc.</i>	terciario

Tf	triflato
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
t _{Ret.}	tiempo de retención (HPLC)
TRIS	tris(hidroximetil)-aminometano
TsOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
UV	ultravioleta

Las características y ventajas de la presente invención resultan de los siguientes ejemplos detallados que muestran los rasgos de la invención a modo de ejemplo, sin restringirla en su alcance:

5 **Preparación de los compuestos conformes a la invención**

Generalidades

Todas las reacciones, siempre que no se describa de otro modo, se realizan en aparatos comerciales según procedimientos usuales en laboratorios químicos. Las sustancias de partida sensibles a la luz y/o la humedad se conservan bajo gas protector protección, y las reacciones y manipulaciones correspondientes de aquellas se

10 llevan a cabo bajo gas protector (nitrógeno o argón).

La nomenclatura de los compuestos conformes a la invención tiene lugar según las reglas CAS mediante el Software Autonom (Beilstein).

Las **reacciones en microondas** se llevan a cabo en un iniciador/reactor de la

15 empresa Biotage o Explorer de la empresa CEM en recipientes cerrados (preferentemente de 2, 5 ó 20 mL), con preferencia bajo agitación.

Cromatografía

Para la **cromatografía preparativa de presión media (MPLC)** se emplea gel de sílice de la empresa Millipore (referencia: Granula Silica Si-60A 35-70 µm, fase NP) o gel

20 de sílice C-18 RP (fase RP) de la empresa Macherey Nagel (denominación: poligoprep 100-50 C18).

La cromatografía en fase normal automatizada se lleva a cabo, además, en una instalación CombiFlash Companion XL en combinación con un colector de fracciones CombiFlash Fory 200 de la empresa Isco. Para ello se utilizan, por ejemplo, columnas de una vía RediSepRf (120 g de gel de sílice), obtenibles comercialmente.

5 La cromatografía en capa fina se realiza en placas listas de DC gel de sílice 60 sobre vidrio (con indicador de fluorescencia F-254) de la empresa Merck.

La cromatografía preparativa de alta presión (**HPLC**) de los compuestos de ejemplo conformes a la invención se lleva a cabo en columnas de las empresas Waters (referencias: XTerra Prep. MS C18, 5 μ m, 30 x 100 mm o XTerra Prep. MS C18, 5 μ m, 50
10 x 100 mm OBD o Symmetrie C18, 5 μ m, 19 x 100 mm o Sunfire C18 OBD, 19 x 100 mm, 5 μ m o Sunfire Prep C 10 μ m OBD 50 x 150 mm o X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD 19 x 50 mm), Agilent (referencia: Zorbax SB-C8 5 μ m PrepHT 21,2 x 50 mm) y Phenomenex (referencias: Gemini C18 5 μ m AXIA 21,2 x 50 mm o Gemini C18 10 μ m 50 x 150 mm). Para la elución de los compuestos se utilizan diferentes gradientes de H₂O/acetonitrilo o
15 H₂O/MeOH, añadiéndose al agua 0,1 % de HCOOH.

La **cromatografía preparativa de alta presión (HPLC) en fase normal** de los compuestos de ejemplo conformes a la invención tiene lugar con columnas de la empresa Macherey Nagel (referencia: Nucleosil, 50-7, 40 x 250 mm) y VDSoptilab (referencia: Kromasil 100 NH₂, 10 μ m, 50 x 250 mm). Para la elución de los compuestos se utilizan
20 diferentes gradientes de DCM/MeOH, añadiéndose al MeOH 0,1 % de NH₃.

La **HPLC analítica (control de reacción)** de los compuestos intermedios se efectúa con columnas de las empresas Agilent (referencias: Zorbax SB-C8, 5 μ m, 21,2 x 50 mm o Zorbax SB-C8 3,5 μ m 2,1 x 50 mm) y Phenomenex (referencia: Gemini C18 3 μ m 2 x 30 mm). Las instalaciones analíticas están también equipadas en cada caso con
25 un detector de masas.

HPLC-Espectroscopia de masas/espectrometría de UV

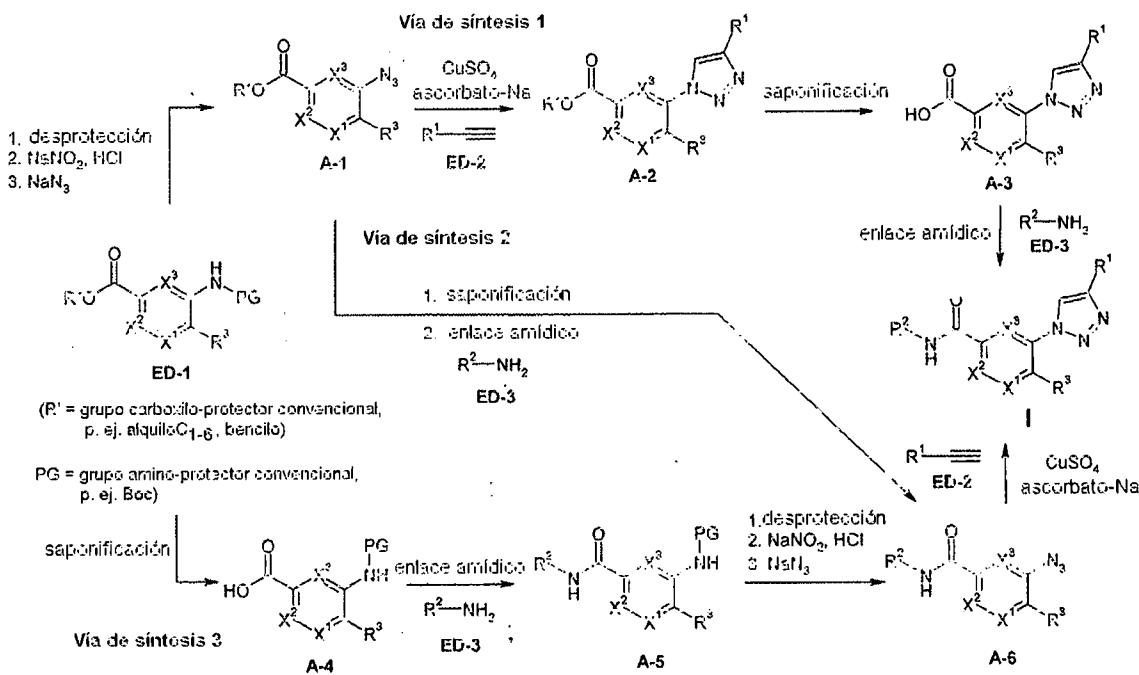
Los tiempos de retención/MS-ESI⁺ para la caracterización de los compuestos de ejemplo se generan con ayuda de una instalación de HPLC-MS (cromatografía líquida de alta prestación con detector de masas). Los compuestos que se eluyen con el pico de
30 inyección, obtienen el tiempo de retención $t_{\text{Ret}} = 0,00$.

Método 1 de HPLC-MS

HPLC: Agilent 1100 Series
MS: Agilent LC/MSD SL
Columna: Waters, Xterra MS C18, 2,5 μ m, 2,1 x 30 mm, Part. N.º, 186000592
5 Eluyente: A: H₂O con 0,1 % de HCOOH; B: acetonitrilo (grado HPLC)
Detección: MS: Modo positivo y negativo
Intervalo de masas: 120 - 900 m/z
Caudal 1,10 mL / min;
Temperatura de columna: 40°C
10 Gradiente: 0,00 min: 5 % de eluyente B
0,00 – 2,50 min: 5 $\square$ 95 % de eluyente B
2,50 – 2,80 min: 95 % de eluyente B
2,81 – 3,10 min: 5 $\square$ 95 % de eluyente B

La preparación de los compuestos conformes a la invención tiene lugar según los
15 procedimientos de síntesis descritos a continuación, en donde los sustituyentes en las
fórmulas generales tienen los significados antes mencionados. Estos procedimientos se
deben entender como una explicación de la invención, sin delimitar la misma a estos
ejemplos en cuanto a su objeto ni en cuanto al ámbito de los compuestos reivindicados.
Siempre que no se describa la preparación de los compuestos de partida, éstos se
20 pueden obtener en el comercio o pueden producirse de manera análoga a compuestos
conocidos o siguiendo los procedimientos descritos en la presente. Las sustancias
descritas en la bibliografía se preparan siguiendo los procedimientos de síntesis
publicados.

Esquema de reacción A



Compuestos de ejemplo de tipo I:

Los compuestos conformes a la invención con anillo de triazol enlazado por N (tipo I) se pueden preparar, por ejemplo, según una de las rutas de síntesis representadas en el esquema de reacción A (vías de síntesis 1-3).

Partiendo de ésteres de aminoácidos, heteroaromáticos, protegidos ED-1, después de separar el grupo amino protector (para Boc, por ejemplo TFA o HCl), diazotación con nitrito de sodio en solución de ácido clorhídrico y reacción de la sal de diazonio formada con azida de sodio, se obtienen los compuestos azídicos intermedios A-1.

Éstos se hacen reaccionar (vía de síntesis 1) con heteroarilalquinos ED-2 en una reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalizada con cobre, y con ello se construye el anillo de triazol (A-2) sustituido con R¹. Finalmente, el éster A-2 obtenido se saponifica al ácido libre A-3 (el éster etílico, por ejemplo con LiOH o NaOH) y se lleva a cabo el acoplamiento amídico con una estructura amino ED-3.

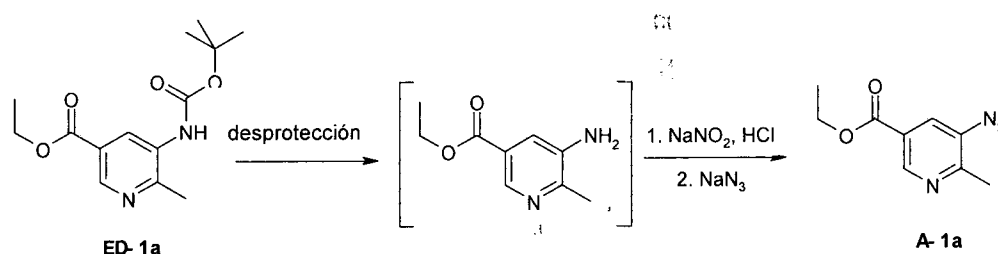
Alternativamente (vía de síntesis 2), partiendo de la azida A-1 se puede efectuar también primeramente la saponificación y acoplamiento amídico para dar la azida A-6, obteniéndose después finalmente los compuestos I de ejemplo por cicloadición 1,3-dipolar con el alquino ED-2.

Partiendo de ED-1 también se puede llevar a cabo primero la saponificación al

ácido libre **A-4** y, después, el acoplamiento amídico con **ED-3** para dar la amida **A-5** (vía de síntesis 3) antes de que la secuencia de reacción se complete por la construcción del anillo de triazol a través del intermediario **A-6**.

Síntesis de los Ejemplos I-1 a I-207

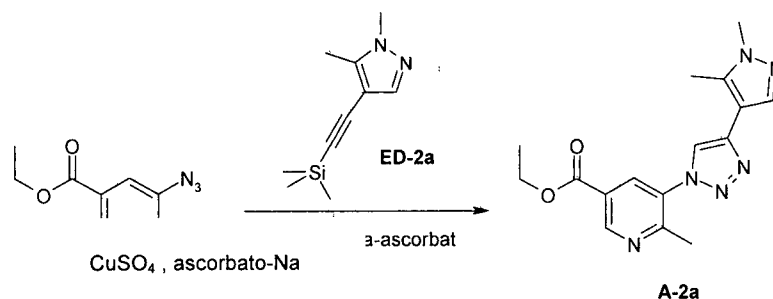
5 a) Prescripción para la síntesis de **A-1a**



Éster **ED-1a** (743 mg, 2,65 mmol) se suspende en ácido clorhídrico acuoso 12,5 N (2.5 mL) y se agita durante 2 h a la TA. Se añaden 13 mL de H₂O, se enfría a 0 °C, se añaden lentamente gota a gota una solución acuosa refrigerada de NaNO₂ (219 mg, 3,18 mmol en 3,5 mL de H₂O) y se agita durante 30 min. A 0 °C se añade una solución acuosa de NaN₃ (209 mg, 31,8 mmol en 3,5 mL de H₂O) y se deja agitando durante otros 30 min. Se diluye con agua y se extrae 3 veces con DCM (cada vez 30 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. La azida **A-1a** así obtenida (HPLC-MS: t_{Ret} = 1,42 min; MS (M+H)⁺ = 207) se sigue haciendo reaccionar sin más etapa de purificación.

Análogamente a la prescripción de síntesis de **A-1a**, a partir de los respectivos eductos **ED-1** se obtienen otras azidas **A-1**.

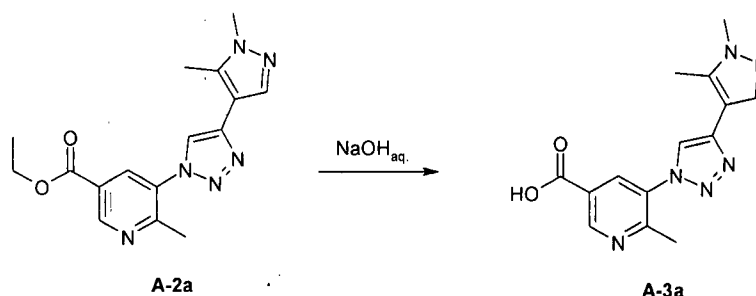
b) Prescripción para la síntesis de **A-2a**



Para la separación del grupo trimetilsililo se dispone previamente 1,5-dimetil-4-trimetilsilaniletinil-1*H*-pirazol **ED-2a** (760 mg, 3,95 mmol) en MeOH (10 mL) y se agitan junto con (374 mg, 6,43 mmol) durante una noche a la TA. A continuación, se añade **A-1a** (546 mg, 2,65 mmol), ascorbato de sodio (577 mg, 2,91 mmol en 2 mL de H₂O) y 1,2 mL de una solución acuosa 0,8 M de CuSO₄ y se deja agitando durante una noche a la TA. La mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotativo, se recoge en H₂O y se extrae 3 veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. El residuo se recoge en un poco de DMF y se purifica por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto de **A-2a** se liofilizan.

Análogamente a la prescripción para la síntesis de **A-2a** se obtienen otros productos intermedios **A-2** a partir de las respectivas estructuras **A-1** y **ED-2**.

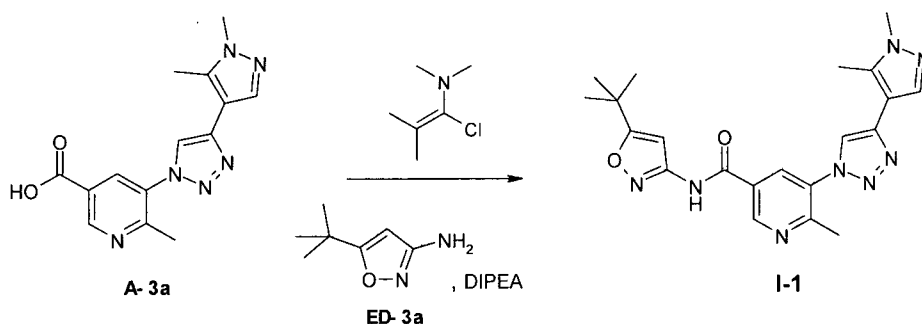
c) Prescripción para la síntesis de **A-3a**



A-2a (530 mg, 1,70 mmol) se recoge en H₂O (3 mL) y MeOH (1,5 mL), se añade lejía de sodio 1,0 M (6,0 mL) y se agita durante 2h a 40 °C. Se neutraliza con ácido clorhídrico y se concentra en el evaporador rotatorio. El residuo se recoge en un poco de DMF y se purifica por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto de **A-3a** (HPLC-MS: t_{Ret} = 0,36 minutos; MS (M+H)⁺ = 299) se liofilizan.

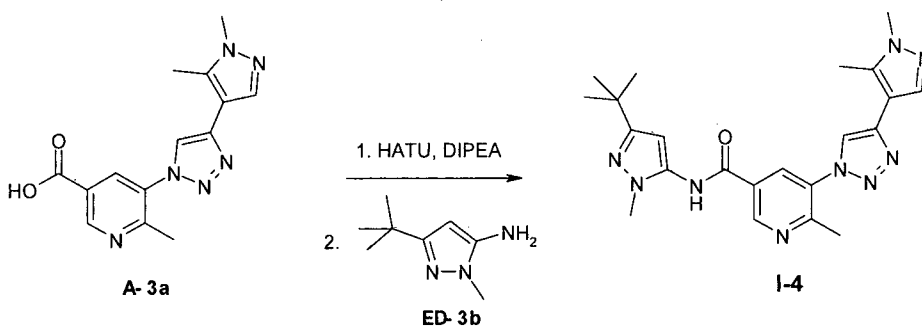
Análogamente a esta prescripción se obtienen también otros ácidos libres **A-3** a partir de los respectivos ésteres **A-2**.

d) Prescripción para la síntesis del compuesto de ejemplo I-1 (método A – activación mediante reactivo Ghosez)



A-3a (55,8 mg, 0,19 mmol) se dispone previamente en DCM (3 mL), se añade 1-cloro-*N,N*,2-trimetilpropenilamina (43 μ L, 0,19 mmol) y se deja agitando durante una noche a la TA. Se añade 5-*terc*-butil-isoxazol-3-ilamina **ED-3a** (25,5 mg, 0,18 mmol) disuelto en DCM y DIPEA (79 μ L, 0,46 mmol) y se agita durante 3 h a la TA. A continuación se concentra en el evaporador rotativo, el residuo se recoge en un poco de DMF y se purifica por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contienen producto de **I-1** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 1,47$ min; MS (M+H)⁺ = 421) se liofilizan.

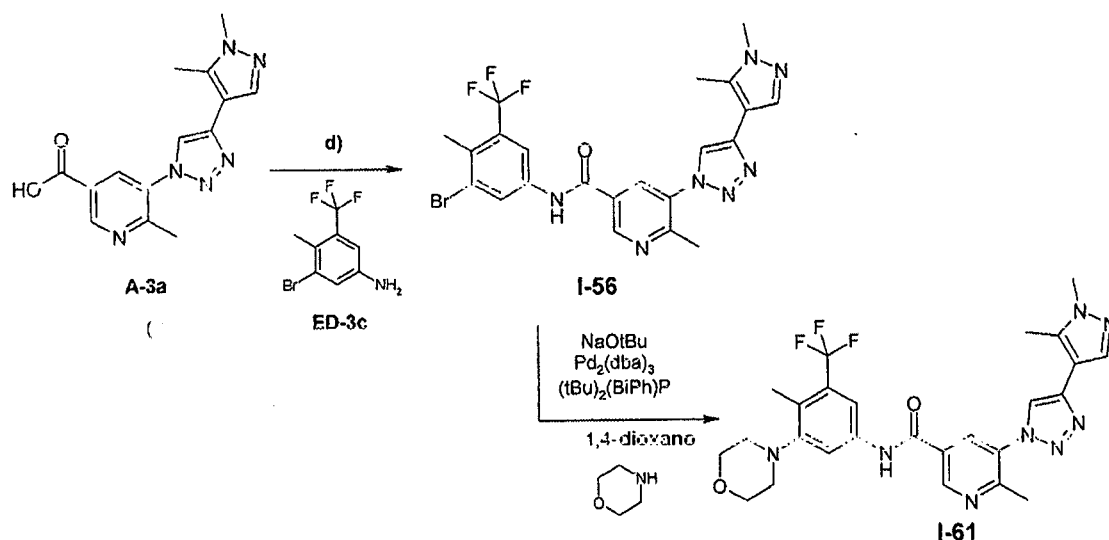
e) Prescripción para la síntesis del compuesto de ejemplo I-4 (método B – activación con HATU)



A-3a (75,2 mg, 0,25 mmol) se disponen previamente en THF (3 mL), se mezcla con
15 HATU (112 mg, 0,35 mmol) y DIPEA (50 µL, 0,30 mmol) y se agita durante 30 min a TA.
A continuación se añade 5-*terc*-butil-2-metil-2*H*-pirazol-3-ilamina **ED-3b** (47,1 mg,
0,31 mmol) y se deja agitando durante una noche a la TA y otras 24 h a 50 °C. A
continuación se concentra en el evaporador rotativo, el residuo se recoge en un poco de
DMF y se purifica por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contienen producto

de **I-4** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 1,38$ min; MS $(M+H)^+ = 434$) se liofilizan.

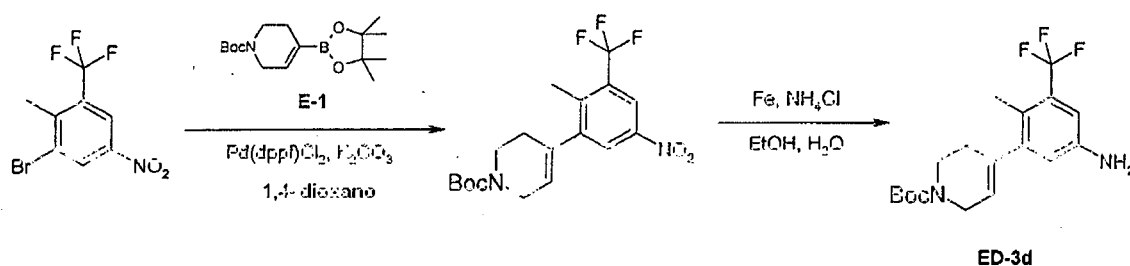
f) Prescripción para la síntesis de los compuestos de ejemplo I-56 y I-61



A-3a (1,30 g, 3,05 mmol) se activa tal como se describe en la prescripción de
 5 reacción **d)** y se le añade **ED-3c** (1,00 g, 3,07 mmol). Las fracciones que contienen
 producto de **I-56** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 2,02$ min; MS $(M+H)^+ = 534/536$) se liofilizan.

I-56 (75 mg, 0,14 mmol) se dispone previamente con NaOtBu (55 mg, 0,56 mmol),
 Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,03 mmol) y bifénil-2-il-di-*terc*-butil-fosfano (19 mg, 0,06 mmol) en
 1,4-dioxano (2 mL), se añade morfolina (50 μ L, 0,57 mmol) y se agita durante una noche
 10 bajo argón en un vial cerrado a 45 °C. A continuación se filtra la mezcla de reacción, se
 diluye con DMF y H₂O y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones que
 contienen producto de **I-61** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 1,86$ min; MS $(M+H)^+ = 541$) se liofilizan.

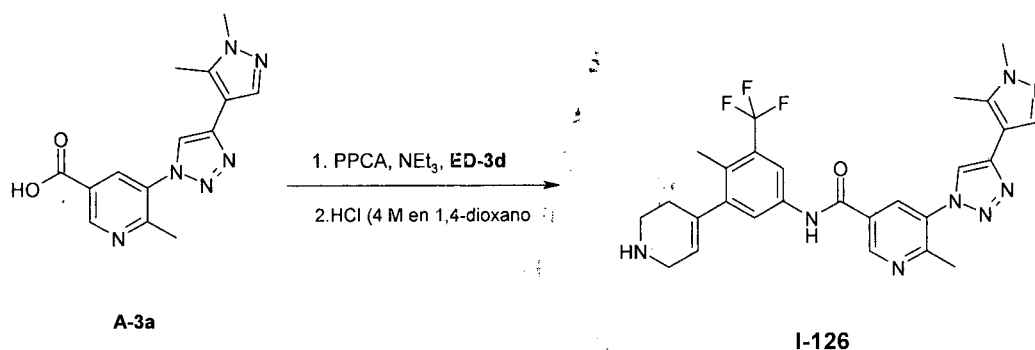
g) Prescripción para la síntesis de los compuestos de ejemplo I-126 y I-97



15 **3-bromo-5-trifluorometil-4-metil-nitrobenzol** (1,01 g, 3,55 mmol), *terc*-butiléster del
 ácido **4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico**

(1,38 g, 4,45 mmol), Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (434 mg, 0,53 mmol) y K₂CO₃ (1,61 g, 11,6 mmol) se disponen previamente en 1,4-dioxano (10 mL) y H₂O (3 mL) bajo gas protector y se agitan durante 1,5 h a 100 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluye con DCM y H₂O y se separa la fase acuosa. La fase orgánica se filtra a través
 5 de gel de sílice, se concentra en el evaporador rotativo, el residuo se recoge en EtOAc y se lava con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en el evaporador rotativo. El compuesto intermedio así obtenido (HPLC-MS: t_{Ret.} = 2,34 min) se sigue utilizando sin más etapas de purificación.

El compuesto intermedio obtenido (1,30 g, 2,36 mmol) se dispone previamente en
 10 EtOH (15 mL), se mezcla con NH₄Cl (67 mg, 1,26 mmol en 20 mL de agua) y se calienta hasta 75 °C. A continuación, se añade viruta de hierro (1,36, 24,4 mmol) en porciones y se deja bajo agitación durante 30 min a 75 °C. La mezcla de reacción se filtra por un filtro de fibra de vidrio, se lava con MeOH y el filtrado se concentra en el evaporador rotativo. El **ED-3d** así obtenido se sigue utilizando sin más etapas de purificación.

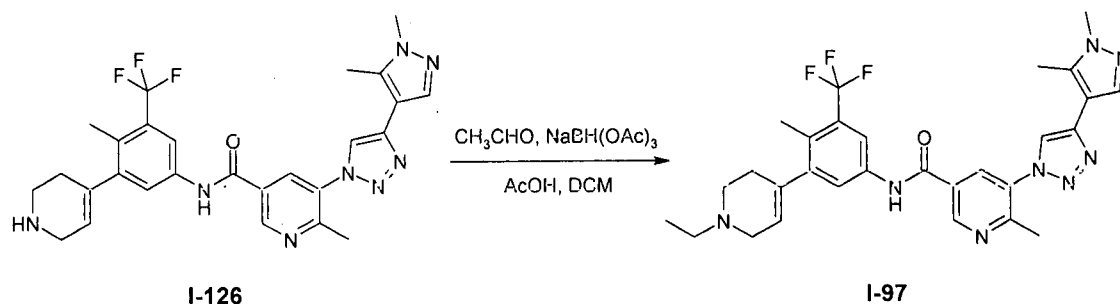


15

A-3a (839 mg, 2,35 mmol) y **ED-3d** (609 mg, 2,04 mmol) se disponen previamente en THF (8 mL) y se le añade NEt₃ (1,6 mL, 11,5 mmol). Se añade cicloanhidrido del ácido propanofosfónico (3,1 mL, al 50 % en DMF, 5,31 mmol) y se deja agitando durante 2,5 h a la TA. La mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotativo, el residuo se
 20 recoge en un poco de DMF y se purifica por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto **I-126** de ejemplo, aún protegido con Boc **I-126** (HPLC-MS: t_{Ret} = 2,20 min; MS (M+H)⁺ = 635) se liofilizan.

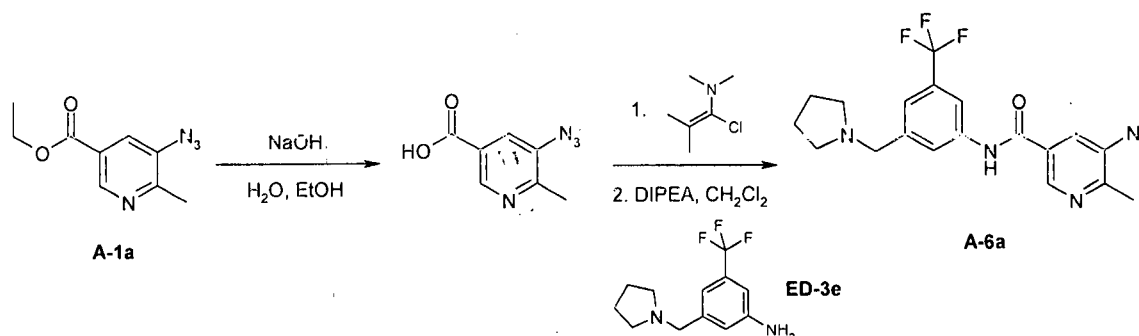
El compuesto de ejemplo aún protegido con Boc (241 mg, 0,38 mmol) se dispone previamente en 1,4-dioxano (5 mL) se mezcla con HCl (1 mL) concentrado y se agita
 25 durante 2 h a la TA. La mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotativo, el residuo se recoge en un poco de DMF y H₂O y se purifica por medio de HPLC

preparativa. Las fracciones que contienen producto de **I-126** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 1,79$ min; MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 537$) se liofilizan.



I-126a (75 mg, 0,14 mmol) se disponen previamente en DCM (1,5 mL), se mezcla con AcOH (40 μL , 0,70 mmol) y acetaldehído (16 μL , 0,28 mmol) y se agita durante 30 min. A continuación se añade trisacetoxiborohidruro de sodio (51 mg, 0,24 mmol) y se deja bajo agitación a TA durante 2 d. La mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotativo, el residuo se recoge en un poco de MeOH y H₂O y se purifica por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contienen producto de **I-97** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 1,98$ minutos; MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 565$) se liofilizan.

h) Prescripción para la síntesis de **A-6a**



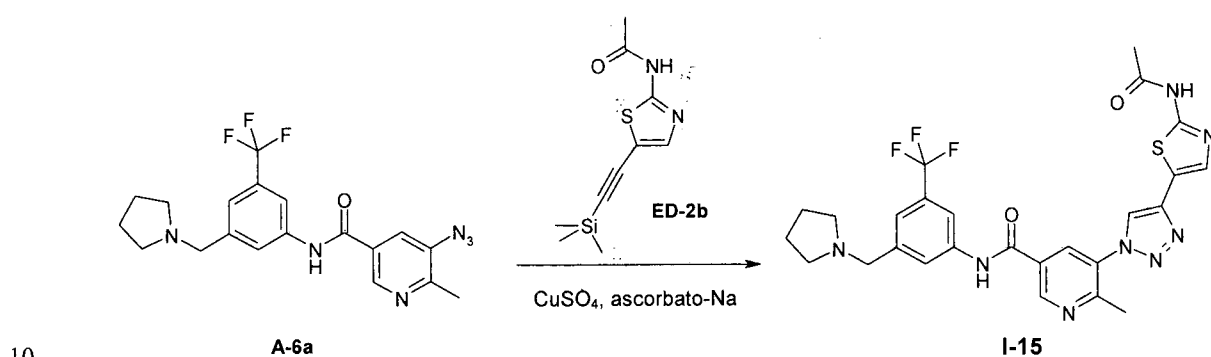
A-1a (1,49 mg, 7,08 mmol) se recoge en H₂O (1 mL) y EtOH (7,5 mL), se añade lejía de sodio (8 M, 3,5 mL) y se agita durante 2 h a 40 °C. La mezcla de reacción se concentra, el residuo aún húmedo se recoge en ácido clorhídrico y se filtra. El filtrado se concentra de nuevo, se recoge en un poco de DMF y se purifica por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el ácido carboxílico libre se liofilizan.

El ácido nicotínico libre (75 mg, 0,42 mmol) se dispone previamente en DCM

(2.5 mL), se añade 1-cloro-*N,N*,2-trimetilpropenilamina (145 μ L, 1,10 mmol) y se deja agitando durante 3,5 h a la TA. Se añade la anilina **ED-3e** (104 mg, 0,43 mmol) y DIPEA (108 μ L, 0,63 mmol) y se agita durante 1 h a la TA. La mezcla de reacción se concentra, se recoge en un poco de DMF y se purifica por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto de **A-6a** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 2,10$ minutos; MS (M+H)⁺ = 405) se liofilizan.

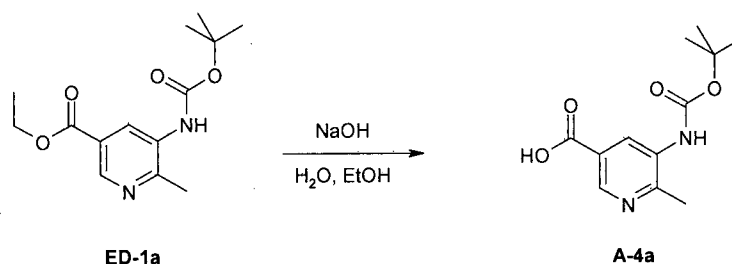
Análogamente a esta prescripción se obtienen también otras azidas **A-6** a partir de las respectivas azidas **A-1**.

i) Prescripción para la síntesis del compuesto de ejemplo I-15



ED-2b (66,2 mg, 0,26 mmol) se recoge en MeOH (3 mL), se añade KF (29,4 mg, 0,51 mmol), y se agita durante 3 h a 30 °C. A continuación se añade **A-6a** (71,0 mg, 0,18 mmol), solución acuosa 0,8 M de CuSO₄ (22 μ L, 0,02 mmol) y ascorbato de Na (36,3 mg, 0,18 mmol) y se sigue agitando otros 4 d a 40 °C. La mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotativo, el residuo se recoge en un poco de DMF y se purifica por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contienen producto de **I-15** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 1,84$ minutos; MS (M+H)⁺ = 571) se liofilizan.

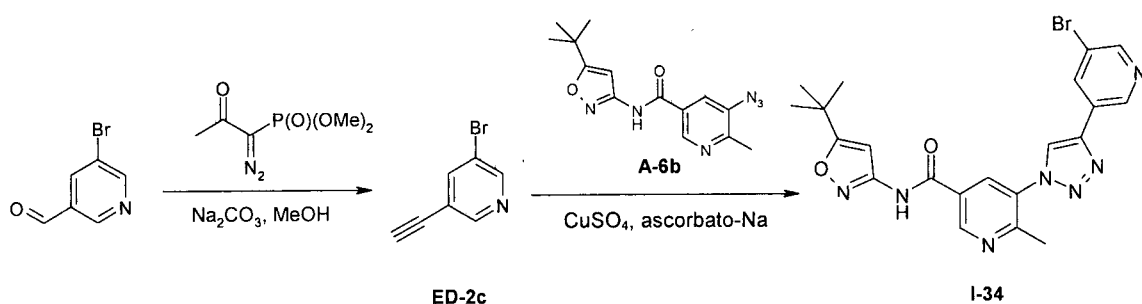
i) Prescripción para la síntesis de A-4a



a gota una solución de NaNO_2 (4,88 g, 70,8 mmol) en H_2O , previamente enfriada, y se sigue agitando durante 90 min. A continuación se añade lentamente a 0°C NaN_3 (4,39 g, 66,9 mmol) disuelto en H_2O y se sigue agitando la mezcla de reacción durante 30 min. Por dilución con H_2O precipita un sedimento, el cual se filtra y se disuelve en DCM. La fase orgánica se extrae dos veces con H_2O y se concentra en el evaporador rotativo. **A-6b** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 1,70$ minutos; MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 301$) se recrystaliza en un poco de isopropanol para su purificación.

Análogamente a las prescripciones **k)** y **l)** se obtienen también otras azidas **A-6** a partir de los respectivos ácidos carboxílicos **A-4** y de las aminas **ED-3** con las amidas **A-5** en forma de compuestos intermedios.

m) Prescripción para la síntesis del compuesto de ejemplo I-34

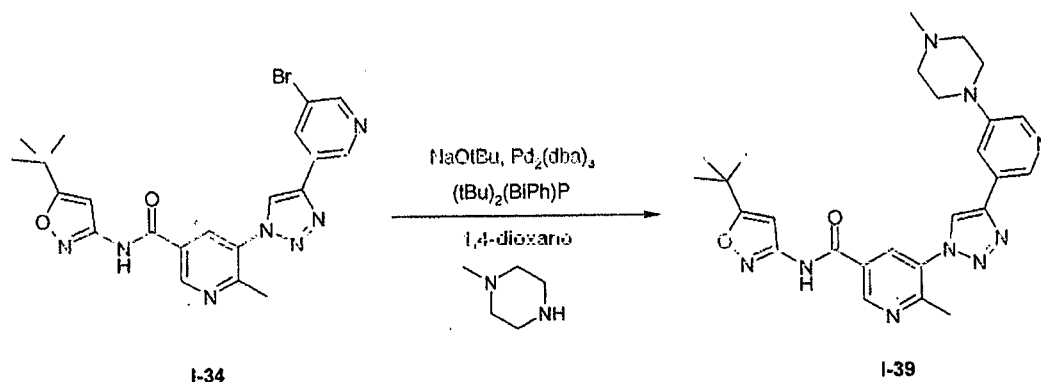


5-bromo-piridin-3-carbaldehído (1,48 g, 7,71 mmol) y el reactivo *Bestmann-Ohira* (2,03 g, 10,6 mmol) se disponen previamente en MeOH (20 mL), se añade K_2CO_3 (1,16 g, 8,37 mmol) y se agita durante 12 h a la TA. A continuación se concentra la mezcla de reacción en el evaporador rotatorio, el residuo se recoge en DCM y se extrae tres veces con H_2O . La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra en el evaporador rotativo. Se obtiene **ED-2c** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 1,37$ min) el cual se sigue utilizando sin más etapas de purificación.

ED-2c (1,67 g, 9,15 mmol) se dispone previamente en MeOH (40 mL), primero se mezcla con **A-6b** (2,00 g, 6,66 mmol) y al cabo de 5 min, sucesivamente, con una solución acuosa de ascorbato de sodio (6,0 mL, 1 M) y una solución acuosa de CuSO_4 (14 mL, 0,1 M) y se agita durante 48 h a 45°C . A continuación se concentra la mezcla de reacción en el evaporador rotatorio, el residuo se recoge en H_2O y se filtra el precipitado formado. La sustancia sólida se tritura con solución saturada de EDTA, se filtra de nuevo y se obtiene **I-34** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 1,79$ minutos; MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 482/484$). Para la

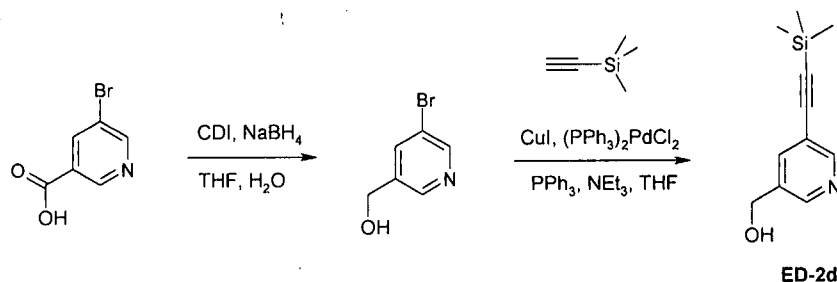
subsiguiente purificación se recoge una parte de la sustancia sólida en DMF y se purifica mediante HPLC. Las fracciones que contienen el producto **A-34** se liofilizan.

n) Prescripción para la síntesis del compuesto de ejemplo I-39



- 5 **I-34** (66 mg, 0,14 mmol) se dispone previamente bajo atmósfera de gas protector con NaOtBu (65 mg, 0,65 mmol), bifenil-2-il-di-*tert*-butil-fosfano (16 mg, 0,06 mmol) y Pd₂(dba)₃ (35 mg, 0,04 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL), se añade N-metilpiperazina (60 mg, 0,60 mmol) y se agita durante una noche en un vial cerrado a 45 °C. A continuación la mezcla de reacción se diluye con DMF y H₂O y se purifica mediante
- 10 HPLC preparativa. Las fracciones que contienen producto de **I-39** (HPLC-MS: t_{Ret} = 1,62 min; MS (M+H)⁺ = 502) se liofilizan.

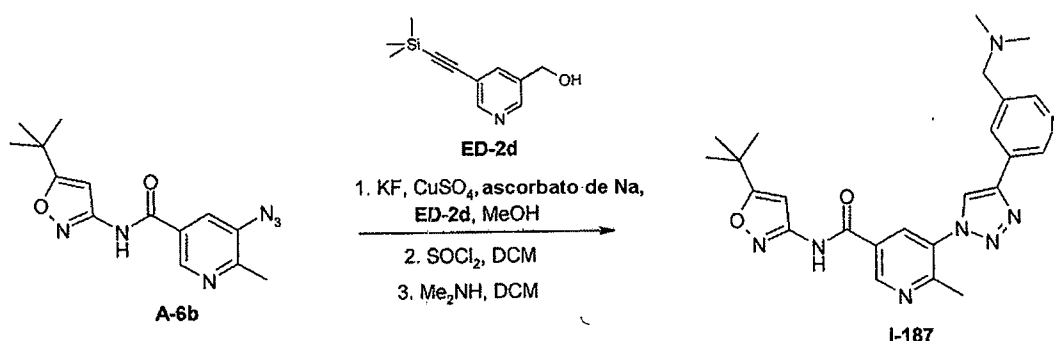
o) Prescripción para la síntesis del compuesto de ejemplo I-187



- 15 Ácido 5-bromosuccínico (3,44 g, 17,0 mmol) se dispone en THF (40 mL), se mezcla con CDI (3,00 mg, 13,5 mmol) y se agita a 50 °C durante 2 h. A continuación, bajo refrigeración con hielo la mezcla de reacción se vierte sobre una solución acuosa de NaBH₄ (600 mg, 15,9 mmol in 100 mL H₂O), se agita durante 3 d a la TA y se extrae 7 veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran en el evaporador rotativo. El (5-bromo-piridin-3-yl)-metanol (HPLC-MS: t_{Ret} =

0,21 minutos; MS (M+H)⁺ = 188/190) se sigue utilizando sin más etapas de purificación.

(5-bromo-piridin-3-il)-metanol (3,00 g, 16,0 mmol) se dispone previamente en (60 mL) y NEt₃ (6 mL) bajo gas protector, se añaden CuI (100 mg, 0,53 mmol), (PPh₃)₂Cl₂ (430 mg, 0,61 mmol), PPh₃ (180 mg, 0,69 mmol) y TMS-acetileno (2,9 mL, 20,9 mmol) y se agita durante 1 h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotatorio y se purifica mediante cromatografía en fase normal (DCM/MeOH; 90:10). Las fracciones con contenido de producto **ED-2d** (HPLC-MS: t_{Ret} = 1,81 min; MS (M+H)⁺ = 206) se concentran en el evaporador rotatorio.



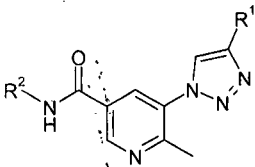
ED-2d (1,00 g, 3,30 mmol) se dispone previamente en MeOH (20 mL), se añade KF (310 mg, 5,33 mmol) y se agita durante 2 h a la TA. A continuación se añaden sucesivamente **A-6b** (300 mg, 1,00 mmol) en MeOH (20 mL), solución acuosa de ascorbato de sodio (2,5 mL, 1 M) y solución acuosa de CuSO₄ (788 µL, 0,8 M) y se agita durante 4 h a 50 °C. El MeOH se separa en el evaporador rotatorio y al residuo se le añade H₂O. El precipitado que se origina del compuesto hidroximetílico formado se separa por filtración, se seca en la estufa de secado y se sigue utilizando sin más etapas de purificación.

El producto bruto del compuesto hidroximetílico (1,4 g, 3,23 mmol) se dispone previamente en DCM (30 mL) y DMF (3 mL), se añade SOCl₂ (3,0 mL) y se calienta a reflujo durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotatorio, se recoge en DCM/MeOH, el precipitado del producto formado se separa por filtración y se purifica mediante cromatografía en fase normal (DCM/MeOH; gradiente de 100:0 a 40:60). Las fracciones del compuesto clorometílico obtenidas primeramente como otro producto intermedio más (HPLC-MS: t_{Ret} = 1,68 minutos; MS (M+H)⁺ = 452) se concentran en el evaporador rotatorio.

El compuesto clorometílico obtenido (80,0 mg, 0,18 mmol) se dispone previamente en DCM (3 mL) y DMF (1 mL), se añade dimetilamina (17 mg, 0,35 mmol) y se agita durante una noche a 50 °C. A continuación la mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotatorio y se purifica por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contienen producto de **I-187** (HPLC-MS: t_{Ret} = 1,57 minutos; MS (M+H)⁺ = 461) se liofilizan.

Analógamente a las prescripciones de reacción anteriormente descritas **a)** a **g)** (vía de síntesis 1), para la síntesis de los compuestos de ejemplo **I-1**, **I-4**, **I-56**, **I-61**, **I-97** y **I-126** o **a)**, **h)** e **i)** (vía de síntesis 2), para la síntesis del compuesto de ejemplo **I-15** o **j)** a **o)** (vía de síntesis 3), para la síntesis de los compuestos de ejemplo **I-34**, **I-39** e **I-187** son también accesibles los demás compuestos de ejemplo de tipo **I** de la siguiente tabla 1 (ejemplos **I-1** a **I-207**) y respectivamente los demás ejemplos comparables a partir de los respectivos precursores, los cuales o bien se pueden obtener comercialmente y se pueden preparar según prescripciones conocidas en la bibliografía.

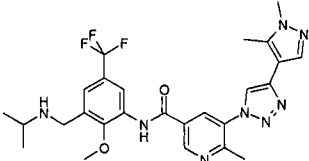
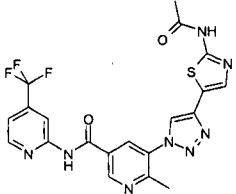
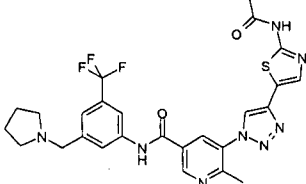
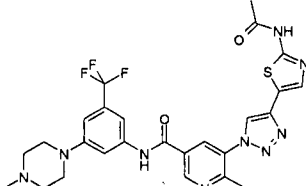
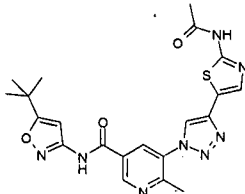
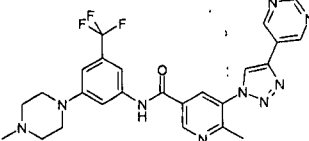
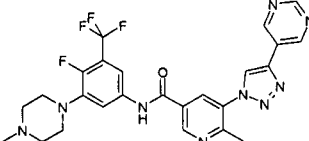
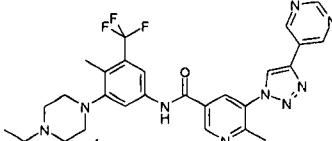
15 **Tabla 1**



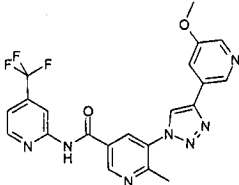
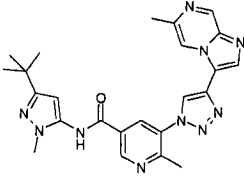
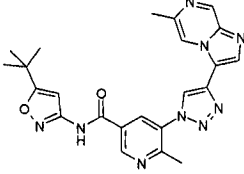
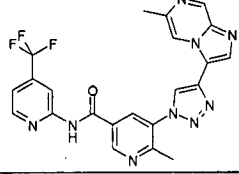
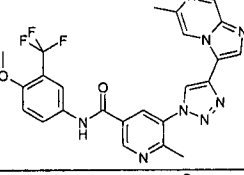
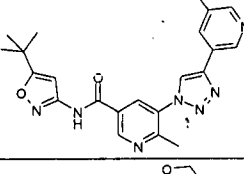
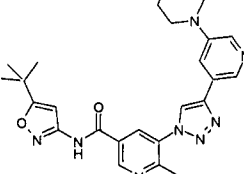
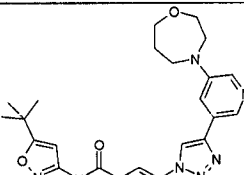
Compuestos de ejemplo **I-1** a **I-207**

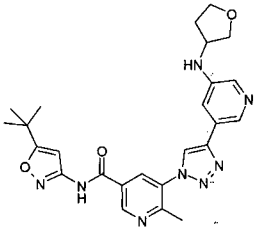
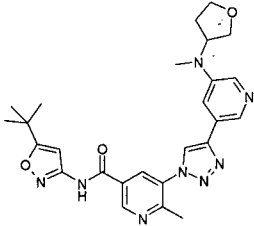
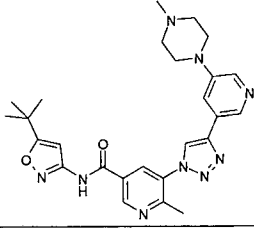
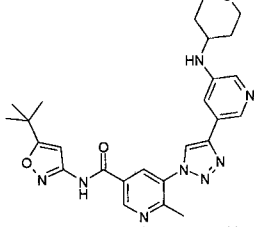
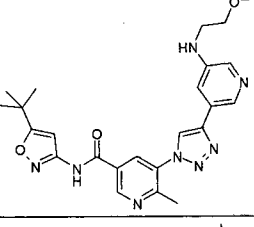
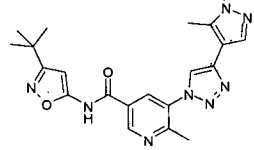
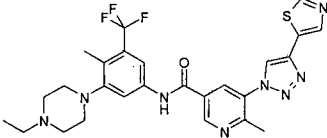
Nº	Estructura	t_{Ret} . (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-1		1.47	421
I-2		1.57	443
I-3		1.80	540

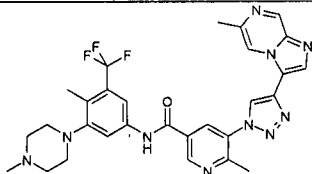
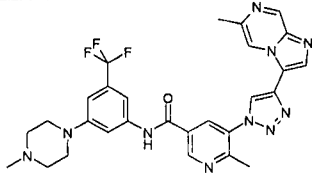
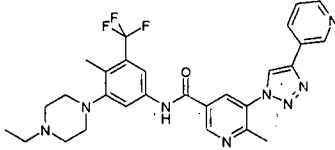
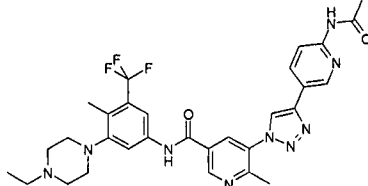
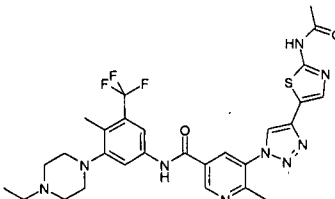
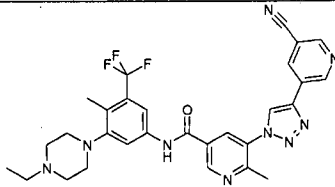
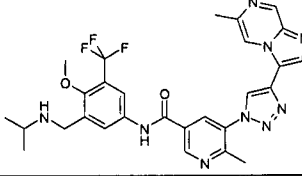
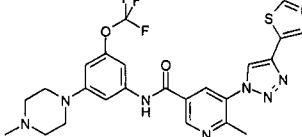
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-4		1.38	434
I-5			
I-6		1.98	554
I-7		1.84	472
I-8		1.73	456
I-9		1.37	553
I-10		1.89	558
I-11			
I-12		1.96	525

N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-13		1.80	543
I-14		1.54	489
I-15		1.84	571
I-16		1.69	586
I-17			
I-18		1.65	524
I-19			
I-20		1.98	552

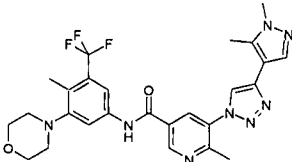
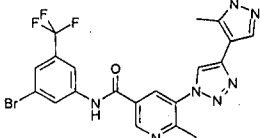
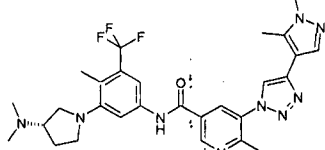
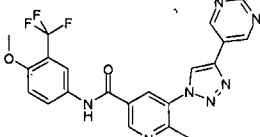
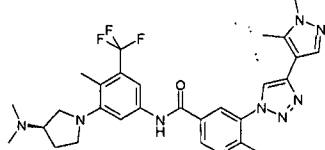
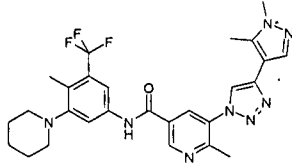
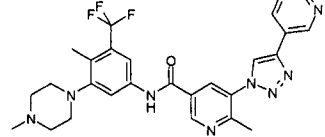
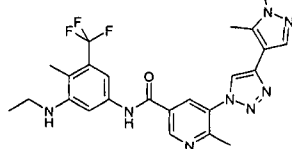
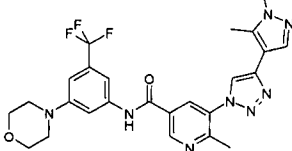
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-21		1.52	405
I-22			
I-23		1.42	427
I-24		1.85	553
I-25		1.91	571
I-26		2.21	581
I-27		1.59	434
I-28			

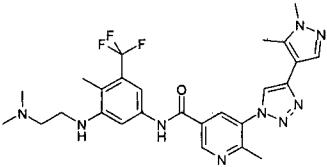
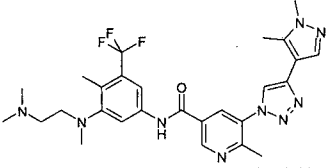
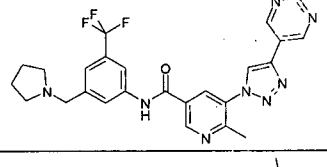
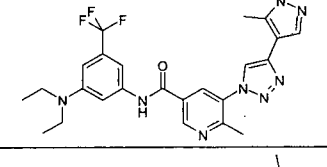
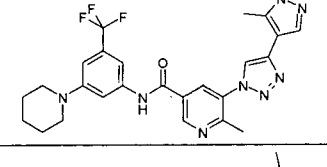
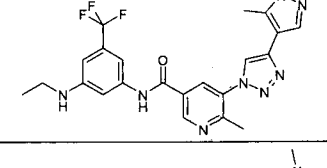
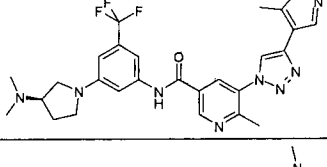
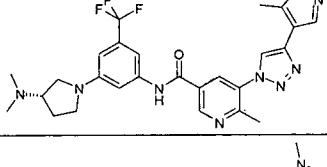
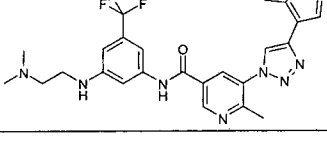
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-29		1.72	456
I-30		1.42	471
I-31			
I-32		1.71	480
I-33		1.78	509
I-34		1.85	482/484
I-35		1.63	489
I-36		1.67	503

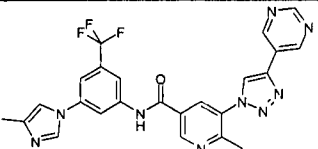
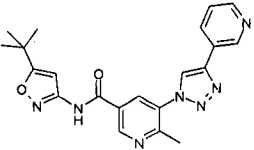
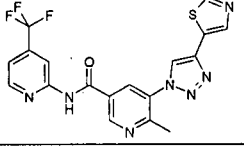
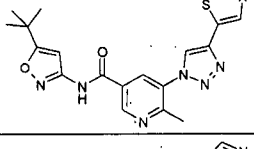
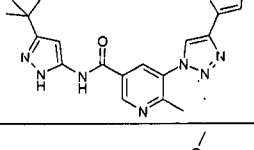
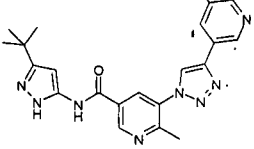
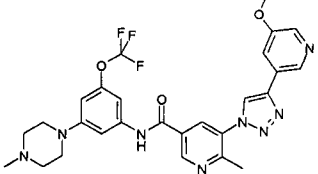
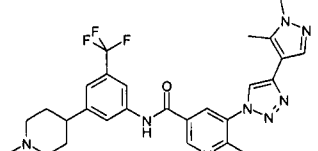
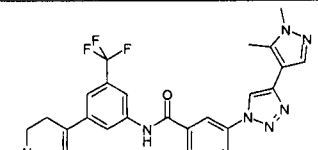
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-37		1.59	489
I-38		1.68	503
I-39		1.62	502
I-40		1.62	503
I-41		1.61	477
I-42		1.13	421
I-43		2.04	557

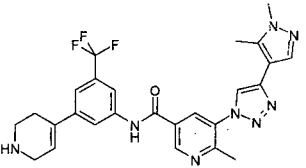
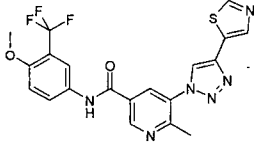
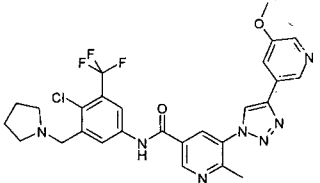
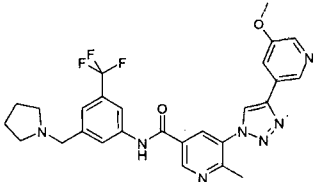
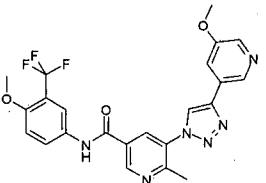
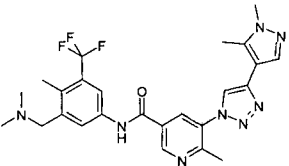
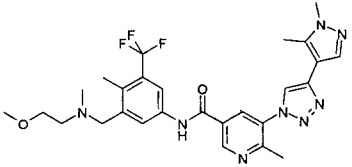
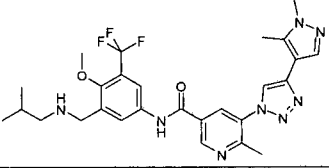
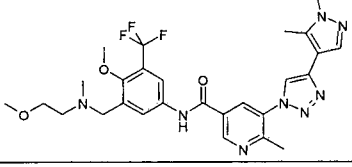
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-44		1.95	591
I-45		1.79	577
I-46		2.05	551
I-47		2.03	608
I-48		1.91	614
I-49		2.10	576
I-50		1.87	580
I-51		1.82	545

N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-52		1.94	533
I-53		2.09	559
I-54		1.96	547
I-55		2.10	561
I-56		2.02	534/536
I-57		2.03	568
I-58		1.92	568
I-59		1.85	554
I-60		1.86	542

N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-61		1.86	541
I-62		1.97	520/522
I-63		1.93	568
I-64		1.59	456
I-65		1.89	568
I-66		2.20	539
I-67		1.87	538
I-68		1.84	499
I-69		1.72	527

N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-70		1.81	542
I-71		1.92	556
I-72		1.82	509
I-73		2.01	513
I-74		2.03	525
I-75		1.78	485
I-76		1.81	554
I-77		1.81	554
I-78		1.77	528

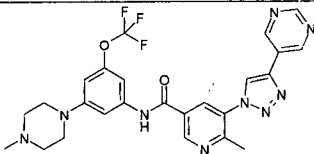
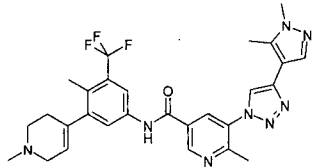
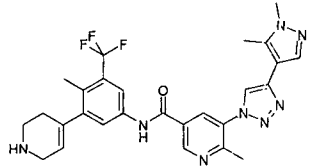
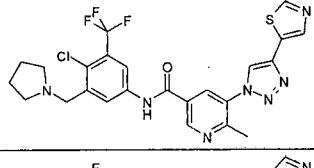
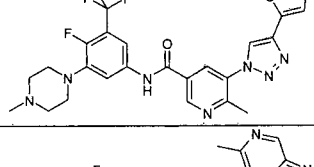
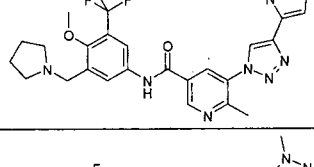
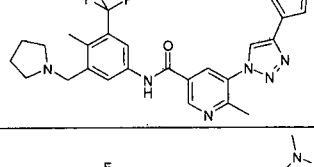
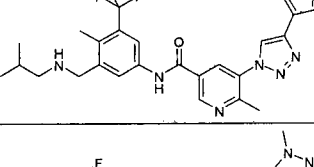
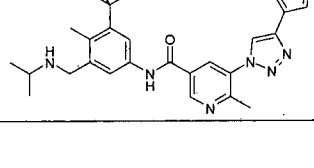
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-79		1.65	506
I-80		1.50	404
I-81		1.62	432
I-82		1.48	410
I-83		1.49	409
I-84		1.60	433
I-85		1.89	569
I-86		1.88	539
I-87		1.86	537

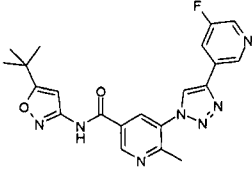
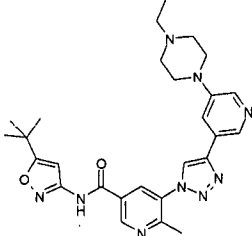
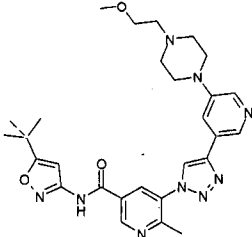
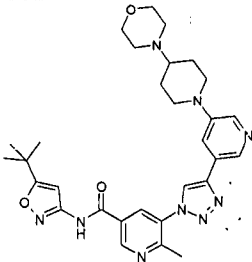
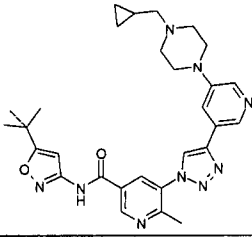
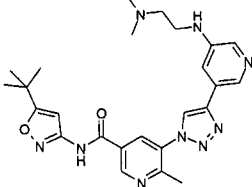
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-88		1.81	523
I-89		1.73	459
I-90		2.13	572
I-91		2.00	538
I-92		1.80	485
I-93		2.01	513
I-94		1.90	557
I-95		1.90	557
I-96		1.79	573

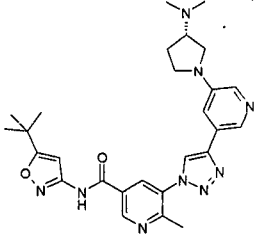
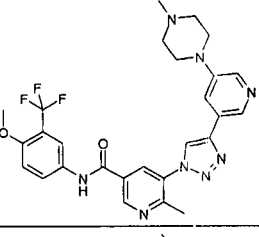
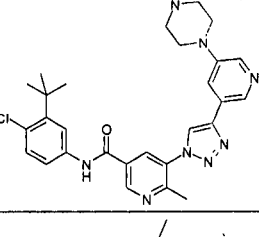
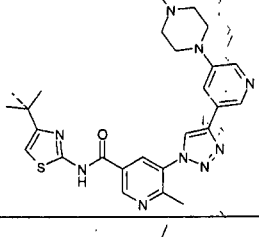
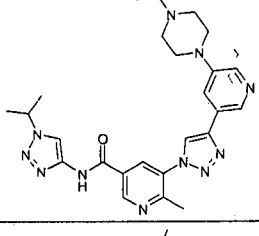
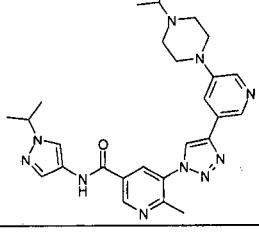
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-97		1.98	565
I-98		2.09	591
I-99		2.21	593
I-100		1.87	534
I-101		1.71	554
I-102		1.88	529
I-103		1.82	543
I-104		1.93	555
I-105		1.94	557

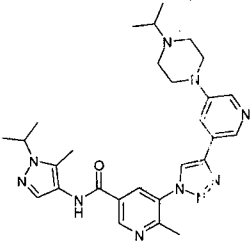
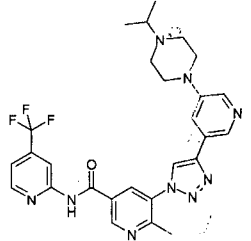
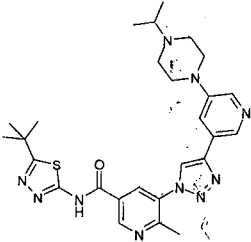
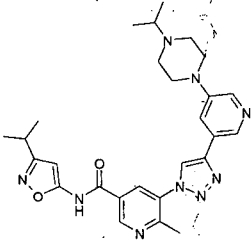
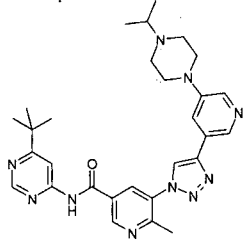
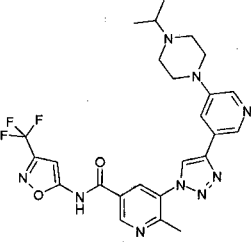
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-106		1.76	499
I-107		1.79	513
I-108		1.93	527
I-109		1.80	543
I-110		1.59	485
I-111		1.77	511
I-112		1.82	573
I-113		1.56	502
I-114		2.10	537

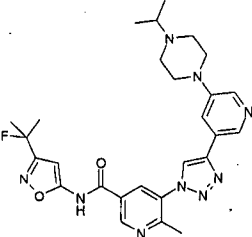
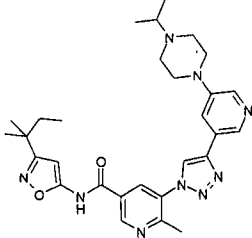
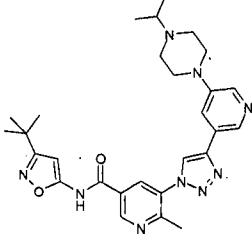
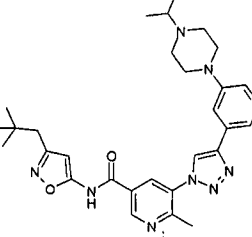
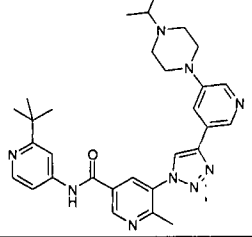
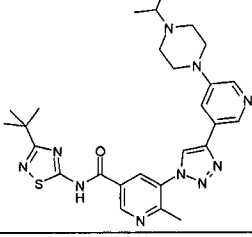
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-115		1.71	506
I-116		1.89	555
I-117		1.83	519
I-118		1.79	553
I-119		1.80	556
I-120		1.80	568
I-121		1.95	525
I-122		1.73	541
I-123		1.93	514

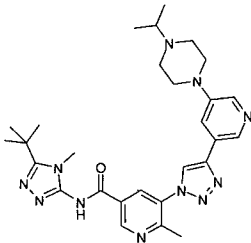
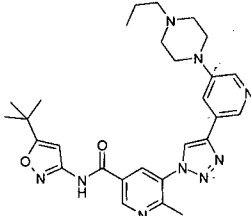
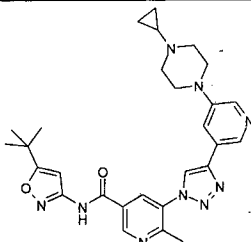
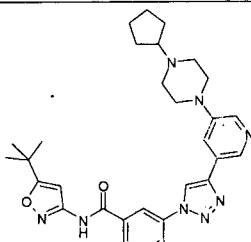
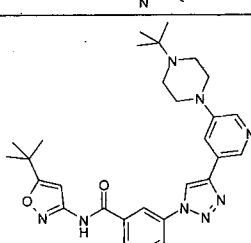
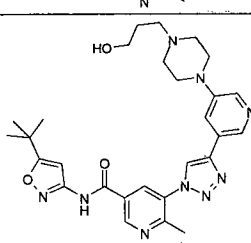
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-124		1.74	540
I-125		1.90	551
I-126		1.79	537
I-127		2.09	548
I-128		1.85	547
I-129			
I-130		2.03	539
I-131		2.05	541
I-132		1.89	527

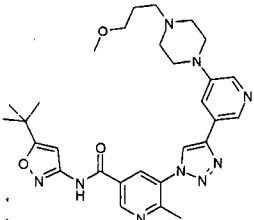
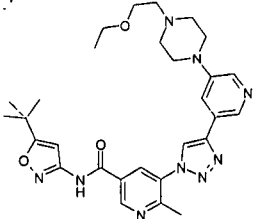
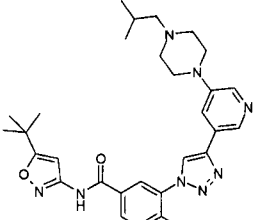
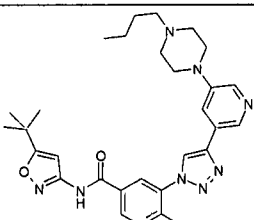
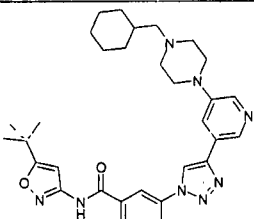
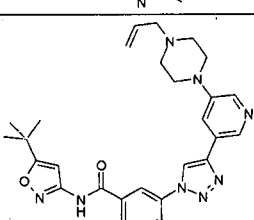
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-133			
I-134		1.75	516
I-135		1.69	546
I-136		1.68	572
I-137		1.81	542
I-138		1.68	490

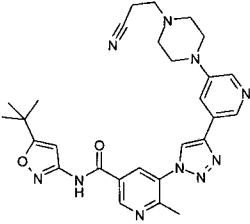
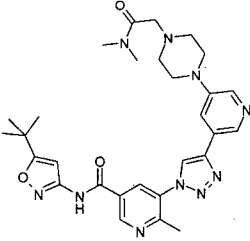
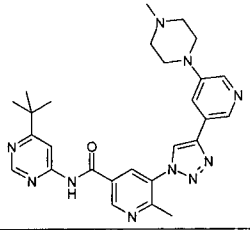
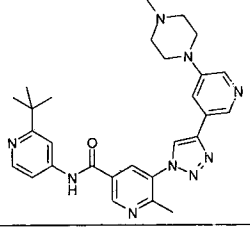
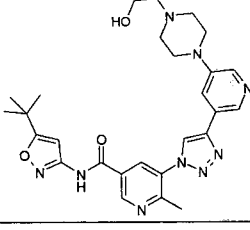
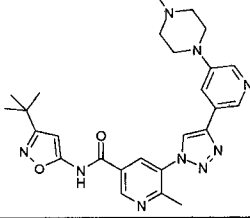
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-145		1.74	516
I-146		1.75	553
I-147		2.04	545
I-148		1.46	546
I-149		1.53	516
I-150		1.58	515

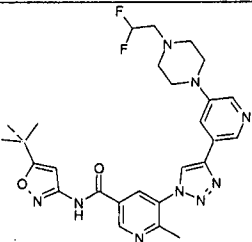
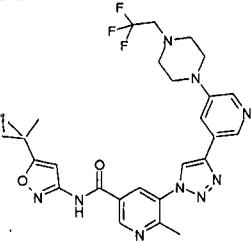
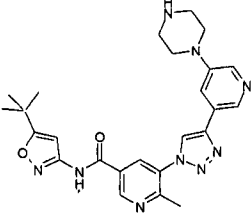
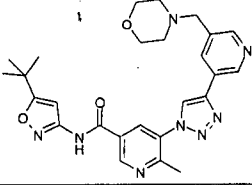
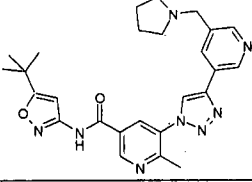
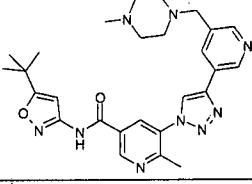
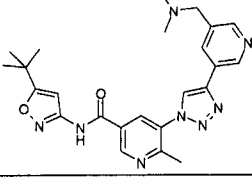
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-151		1.58	529
I-152		1.89	552
I-153		1.21	547
I-154		1.19	516
I-155		1.82	541
I-156			

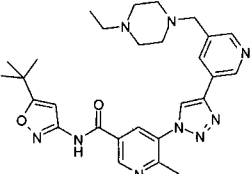
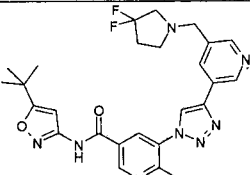
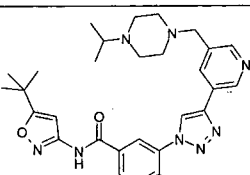
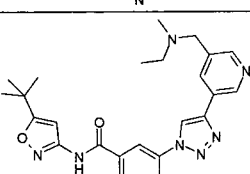
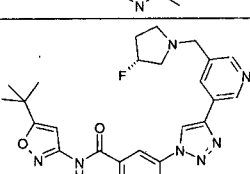
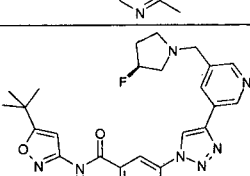
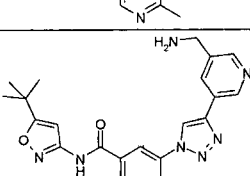
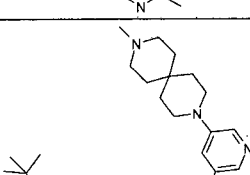
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-157			
I-158			
I-159			
I-160			
I-161			
I-162			

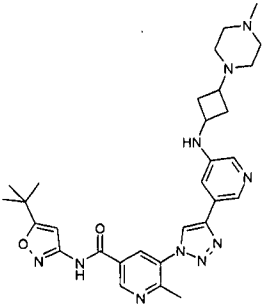
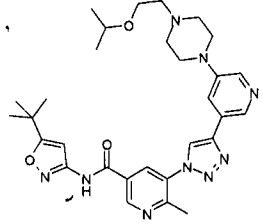
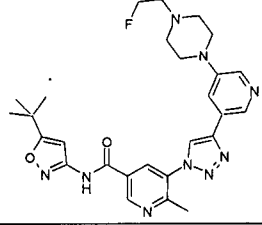
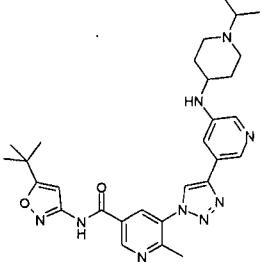
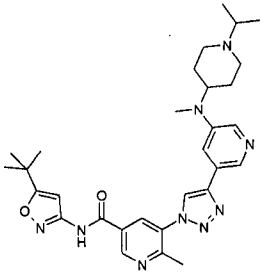
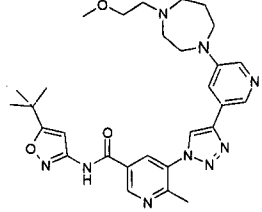
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-163			
I-164		1.81	530
I-165		1.81	528
I-166		1.93	556
I-167		1.81	544
I-168		1.52	546

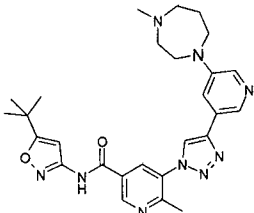
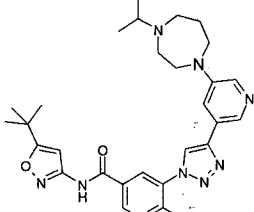
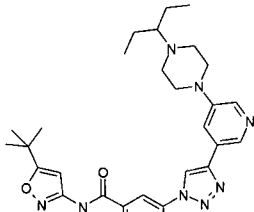
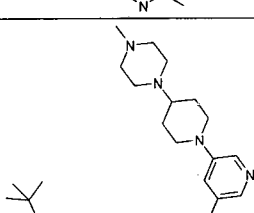
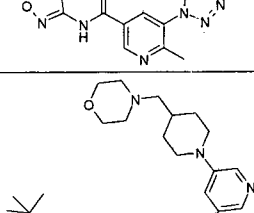
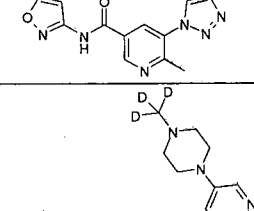
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-169		1.70	560
I-170		1.65	560
I-171		2.14	544
I-172		1.96	544
I-173		2.24	584
I-174		1.74	528

N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-175		1.58	541
I-176		1.54	573
I-177		1.66	513
I-178		1.66	512
I-179		1.43	532
I-180		1.09	502

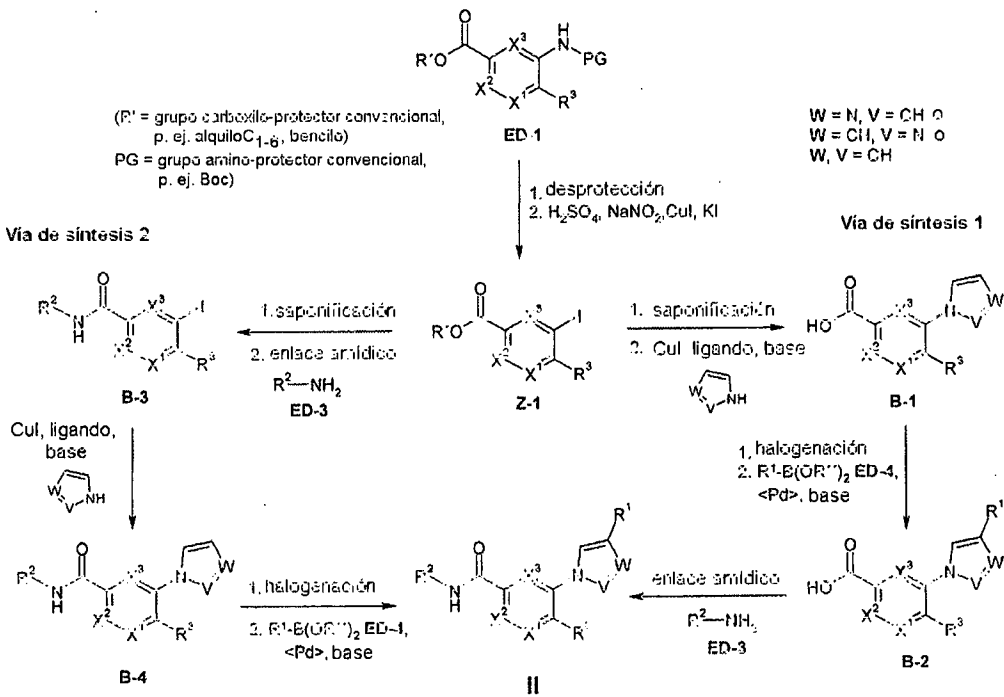
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-181		1.86	552
I-182		1.89	570
I-183		1.42	493
I-184		1.53	503
I-185		1.69	497
I-186		1.50	516
I-187		1.57	461

N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-188		1.59	530
I-189		1.75	523
I-190		1.68	544
I-191		1.77	475
I-192		1.65	505
I-193		1.65	505
I-194		1.37	433
I-195		1.80	570

N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-196		1.49	571
I-197		1.80	574
I-198		1.61	534
I-199		1.76	554
I-200		1.86	558
I-201		1.64	560

N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-202		1.61	516
I-203			
I-204		2.15	558
I-205		1.60	585
I-206		1.72	586
I-207			

Esquema de reacción B



Compuestos de ejemplo de tipo II:

Los compuestos con anillo de pirrol, pirazol o imidazol enlazado por N (**tipo II**) se pueden preparar, por ejemplo, según una de las rutas de síntesis representadas en el esquema de reacción B (vías de síntesis 1 y 2).

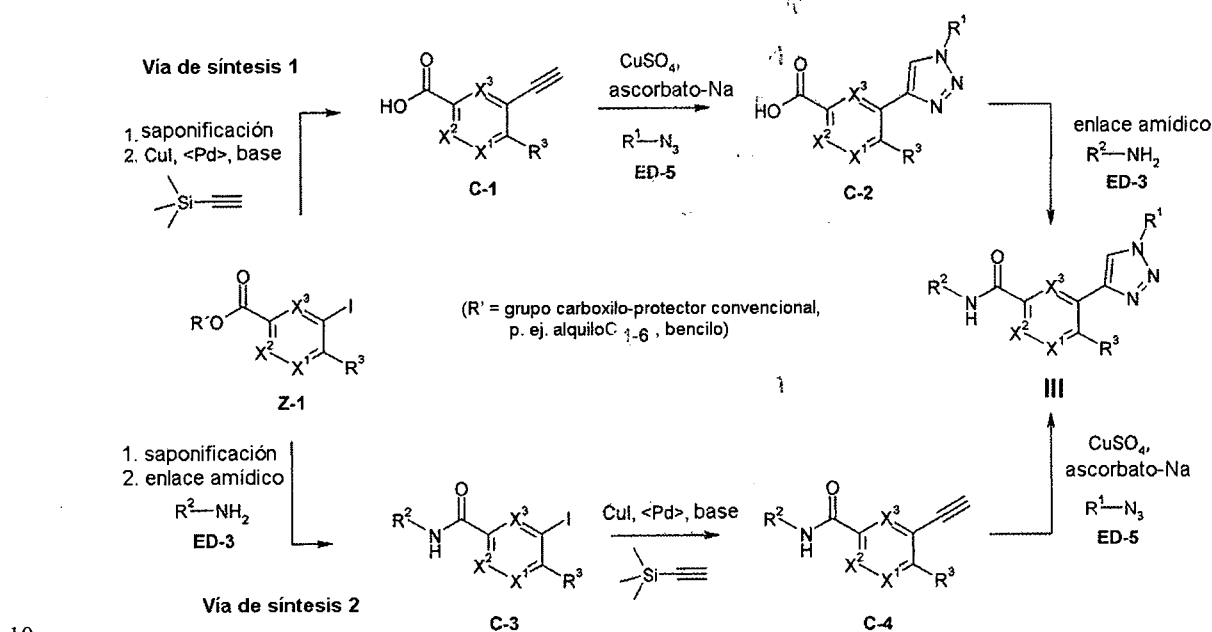
Como eductos sirven nuevamente ésteres heteroaromáticos, protegidos, de aminoácido **ED-1**. Éstos, después de la separación del grupo aminoprotector en solución de nitrato sódico acidificado con ácido sulfúrico, se transforman en los yoduros **Z-1** en presencia de yoduro de cobre y yoduro de potasio (*reacción de Sandmeyer*).

A continuación, los yoduros **Z-1** pueden saponificarse primeramente (vía de síntesis 1) y después, catalizados por cobre se pueden sustituir con pirrol, imidazol o pirazol *de manera Ullmann*, por lo que se obtienen los ácidos **B-1**. Una halogenación selectiva con, por ejemplo bromo, yodo, *N*-bromosuccinimida, *N*-yodosuccinimida u otros reactivos de halogenación conocidos en la bibliografía y una subsiguiente reacción de acoplamiento cruzado *Suzuki* catalizada por paladio con un ácido heteroarilborónico R¹B(OH)₂ o un derivado del ácido heteroarilborónico R¹B(OR'')₂ (**ED-4**) conduce a los ácidos libres **B-2**. Arbitrariamente, la saponificación del carboxilato -C(O)OR' puede tener lugar también después de la secuencia de sustitución según *Ullmann*, halogenación y

reacción de *Suzuki*, puesto que estas tres transformaciones también se pueden realizar con el éster. Finalmente, por acoplamiento amídico con estructuras **ED-3** se obtienen los compuestos de **tipo II**.

Alternativamente (vía de síntesis 2), se modifica la secuencia de la reacción y primeramente, después de la saponificación de **Z-1**, se lleva a cabo directamente el acoplamiento amídico con las estructuras amino **ED-3** para dar los yoduros **B-3**. Por sustitución tipo *Ullmann* para dar **B-4**, análogamente a la vía de síntesis I, y halogenación selectiva y reacción de *Suzuki*, se obtienen igualmente los compuestos de **tipo II**.

Esquema de reacción C



Compuestos de ejemplo de **tipo III**:

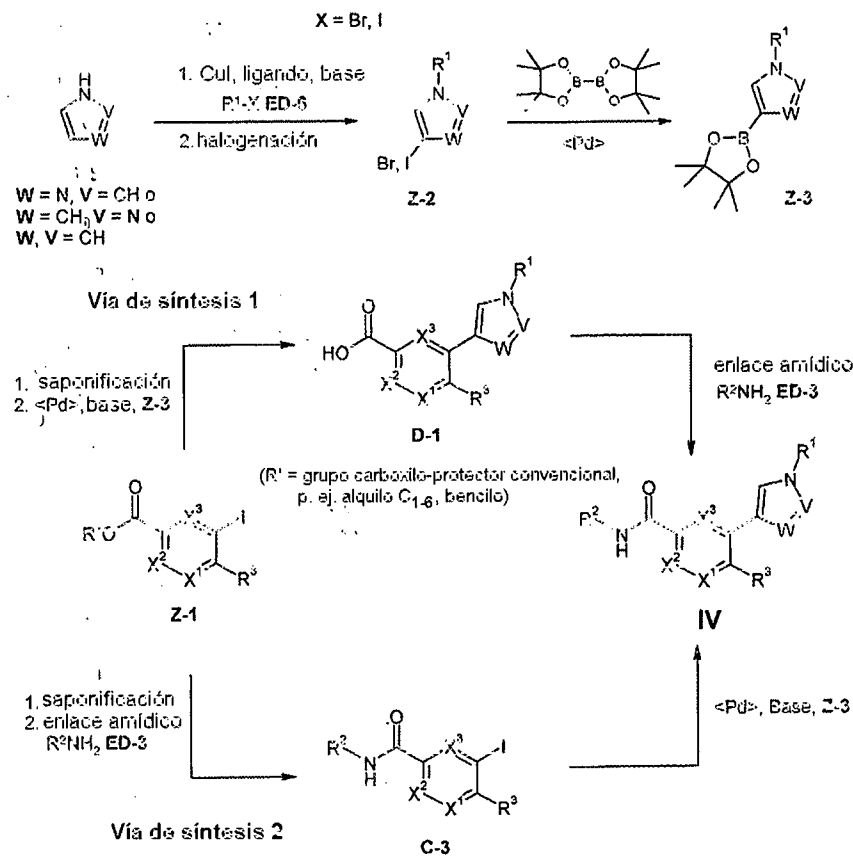
Los compuestos con anillo de triazol enlazado por C (**tipo III**) se pueden preparar, por ejemplo, según una de las rutas de síntesis representadas en el esquema de reacción C (vías de síntesis 1 y 2).

Partiendo de los yoduros **Z-1** (véase esquema de reacción **B**) se separa primero la función éster (vía de síntesis 1) y a continuación se lleva a cabo una reacción de acoplamiento cruzado *Sonogashira* con trimetilsililacetileno y Cu, catalizada con paladio, por lo que se obtiene el alquino **C-1**. A esto le sigue un cicloadición 1,3-dipolar catalizada con Cu entre **C-1** y heteroarilazidas **ED-5**, por lo que se construye el anillo de triazol enlazado por C. En comparación con la construcción del anillo de triazol enlazado por N

conforme al esquema de reacción **A** las reactividades „1,3-dipolo“ y „dipolarófilo“ son en este caso precisamente inversas en relación con los radicales incorporados. El acoplamiento amídico final con aminas **ED-3** conduce a los compuestos **III**. Arbitrariamente, también aquí la saponificación conforme a la vía de síntesis 1 sólo se puede llevar a cabo antes de este acoplamiento amídico, puesto que todas las transformaciones son también compatibles con la función éster.

Conforme a la vía de síntesis 2, se pueden preparar alternativamente los compuestos **III** de ejemplo por medio de un transcurso modificado de la secuencia de reacción en comparación con la vía de síntesis 1.

10 Esquema de reacción **D**



Compuestos de ejemplo de **tipo IV**:

Los compuestos con anillo de pirrol, pirazol o imidazol enlazado por C (**tipo IV**) se pueden preparar, por ejemplo, según una de las rutas de síntesis representadas en el esquema de reacción **D** (vías de síntesis 1 y 2).

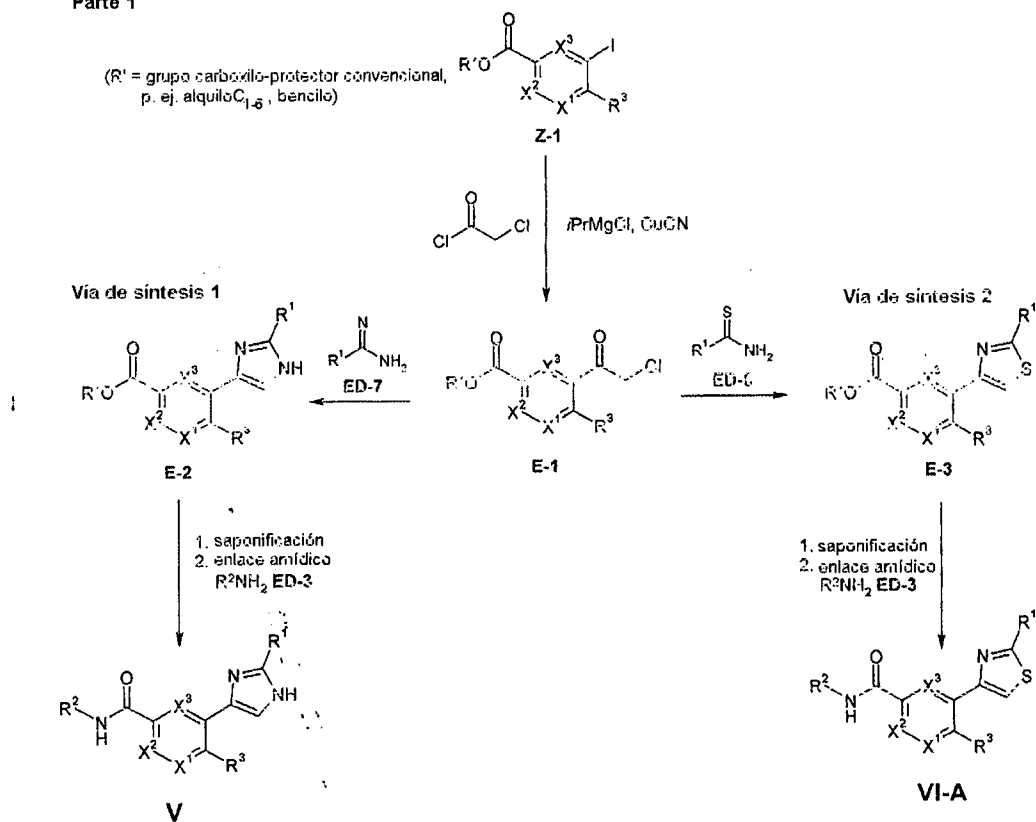
Partiendo de yoduros **Z-1** después de la saponificación se lleva a cabo una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio con los derivados del ácido borónico **Z-3** (vía de síntesis1), por lo que se obtienen los compuestos intermedios **D-1**. Después de una amidación final se presentan los compuestos finales **IV**. Arbitrariamente, la saponificación descrita se puede efectuar también sólo antes de esta amidación final.

Las estructuras **Z-3** necesarias para esta secuencia se preparan antes partiendo de pirrol, imidazol o pirazol en una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por cobre con el correspondiente heteroarilhalogenuro **ED-6**, de una subsiguiente halogenación en el heteroarilo con, por ejemplo, bromo, yodo, *N*-bromosuccinimida, *N*-yodsuccinimida o cualquier otro reactivo de halogenación conocido en la bibliografía y de una reacción final de acoplamiento cruzado con *bis*-pinacolborano catalizada con paladio.

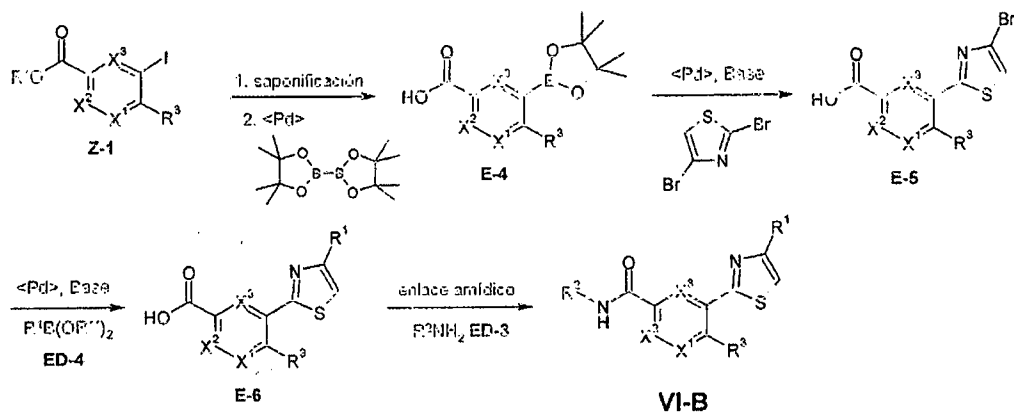
Conforme a la vía de síntesis 2, las etapas de reacción de la vía de síntesis 1 se modifica en su transcurso y se obtienen los compuestos **IV** a través de los compuestos intermedios **C-3** (véase esquema de reacción **C**).

Esquema de reacción E

Parte 1



Parte 2



Compuestos de ejemplo de tipo **V**, **VI-A** y **VI-B**:

Los compuestos con anillo de imidazol enlazado por C en cada caso a través de la posición 4 (**tipo V**) o con el anillo de triazol enlazado por C a través de la posición 4 o, respectivamente, 2 (**tipo VI-A** y **tipo VI-B**) son accesibles por construcción del anillo a partir de los yoduro **Z-1** (esquema de reacción E). Para la síntesis de los compuestos de

ejemplo de tipo **V** y **VI-A** (parte 1) se metalizan los yoduros **Z-1** en la primera etapa de reacción mediante $i\text{PrMgCl}$, en presencia de CuCN y, a continuación, se hacen reaccionar con cloruro de cloroacetilo para dar las clorocetonas **E-1**.

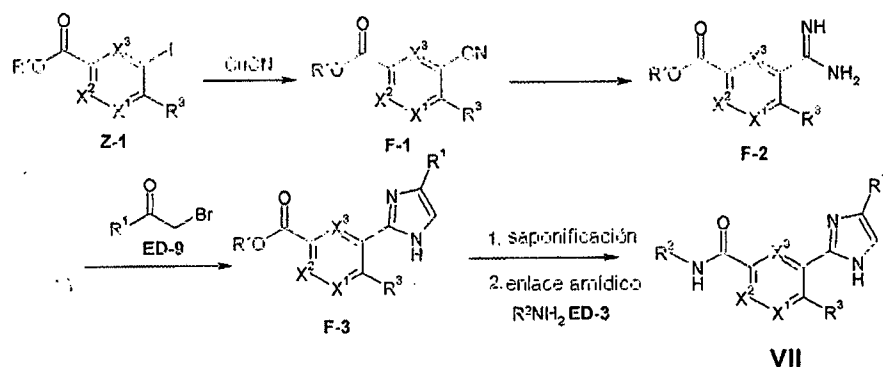
La reacción de **E-1** con heteroarilamidinas **ED-7** conduce a los intermediarios de imidazol **E-2** (vía de síntesis 1), y aquellas con heteroariltioamidas **ED-8** conduce a los intermediarios **E-3** (vía de síntesis 2). Tanto **E-2** como también **E-3** pueden ser amidados después de su saponificación para dar los compuestos finales.

Para la síntesis de los compuestos de ejemplo, de tipo **VI-B** (parte 2) los yoduros **Z-1** se saponifican en la primera etapa de reacción y, a continuación, se transforman bajo catálisis con paladio en los derivados de ácido borónico **E-4**, por ejemplo por reacción con *bis*-pinacolborano. Por dos reacciones Suzuki consecutivas catalizadas por paladio se introduce primero el anillo de tiazol con 2,4-dibromotiazol (intermediario **E-5**) y, después, el radical R^1 a través de los ácidos borónicos o, respectivamente, derivados de ácidos borónicos **ED-4** (intermediarios **E-6**). Por acoplamiento amídico final con aminas **ED-3** se obtienen los compuestos finales de tipo **VI-B**. De manera arbitraria, también la saponificación descrita sólo se puede llevar a cabo antes de esta amidación final.

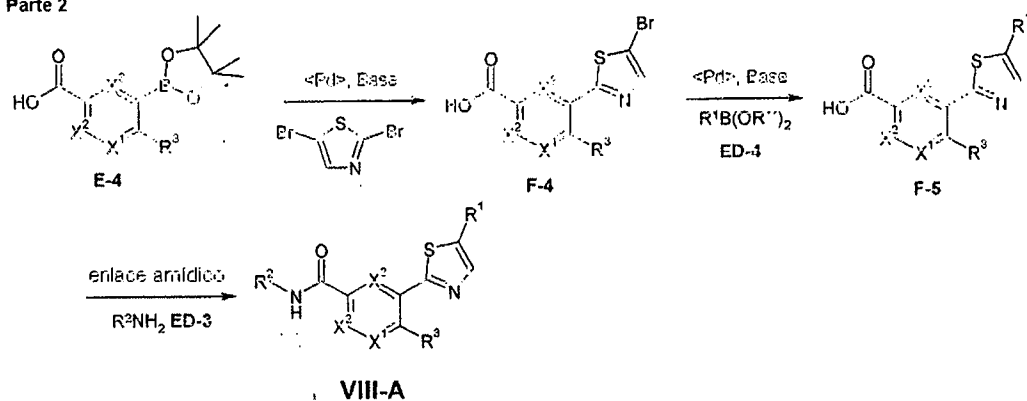
Esquema de reacción F

Parte 1

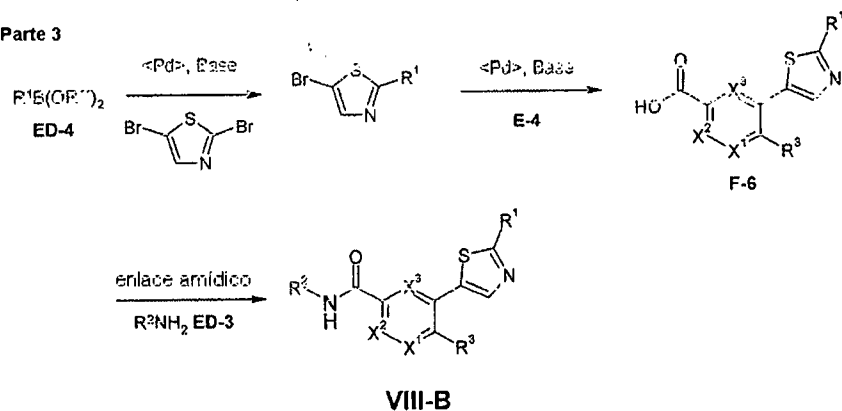
(R¹ = grupo carboxilo-protector convencional, p. ej. alquiloC₁₋₆, bencilo)



Parte 2



Parte 3



Compuestos de ejemplo, de tipo VII (esquema de reacción F, parte 1):

Los compuestos con anillo de imidazol (tipo VII) enlazado por C a través de la posición 2 son accesibles por construcción del anillo a partir de los yoduros Z-1. Éstos en la primera etapa de reacción son sustituidos por CuCN para dar nitrilos F-1 y por aminolisis se transforman en las amidinas F-2. El anillo de imidazol se forma por la

reacción con heteroaril- α -bromoetilcetonas **ED-9** y los intermediarios **F-3** finalmente se saponifican y se amidan. En comparación con la construcción del anillo de imidazol enlazado por C en la posición 4 conforme al esquema de reacción **E** (**tipo V**), las reactividades „ α -halogenocetona“ y „amidina“ son precisamente inversas en lo referente a los radicales insertados con ello.

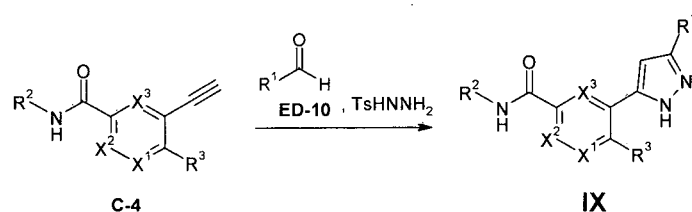
Compuestos de ejemplo, de **tipo VIII-A** (esquema de reacción F, parte 2):

Los compuestos con anillo de tiazol ligados por C a través de la posición 2 son accesibles partiendo de los derivados del ácido borónico **E-4** (véase esquema de reacción E). Por dos reacciones Suzuki consecutivas catalizadas por paladio se introduce primero el anillo de tiazol con 2,5-dibromotiazol (intermediario **F-4**) y, después, el radical **R¹** a través de los ácidos borónicos o, respectivamente, derivados de ácidos borónicos **ED-4** (intermediarios **F-5**). Por acoplamiento amídico final con aminas **ED-3** se obtienen los compuestos finales de tipo **VIII-A**. Arbitrariamente, también la saponificación descrita para la síntesis de **E-4** (véase esquema de reacción E) sólo se puede llevar a cabo antes de esta amidación final.

Compuestos de ejemplo, de **tipo VIII-B** (esquema de reacción F, parte 3):

Los compuestos con anillo de tiazol ligados por C a través de la posición 5 (**tipo VIII-B**) son accesibles partiendo de los ácidos borónicos o, respectivamente, derivados del ácido borónico **E-4**. Primeramente, en una primera reacción de acoplamiento cruzado Suzuki catalizada por paladio los ácidos borónicos o derivados de ácidos borónicos **ED-4** se hacen reaccionar con 2,5-dibromotiazol para la introducción de **R¹**. En una reacción *Suzuki* ulterior con los derivados de ácido borónico **E-4** se obtienen los ácidos carboxílicos **F-6**, los cuales, después, en un acoplamiento amídico final con las aminas **ED-3** se transforman en los compuestos finales de **tipo VIII-B**.

Esquema de reacción G

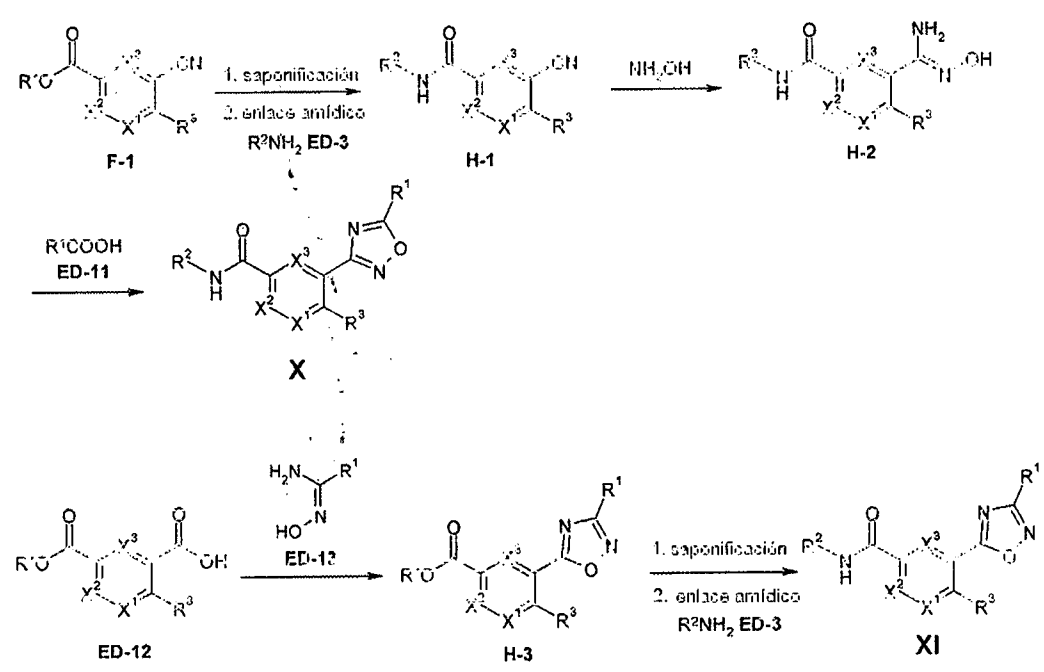


Compuestos de ejemplo de **tipo IX**:

Compuestos con anillo de pirazol (**tipo IX**) ligado por C a través de la posición 5 son accesibles por construcción del anillo a partir de alquinos **C-4** (véase esquema de reacción C), los cuales se adicionan cíclicamente con tosilhidrazonas. Las tosilhidrazonas se generan in situ a partir de los respectivos heteroarilaldehídos **ED-10** y tosilhidrazina.

Alternativamente, la adición cíclica también se puede llevar a cabo en alquinos **C-1**. En este caso tiene que tener lugar una amidación final con las aminas **ED-3**.

Esquema de reacción H :



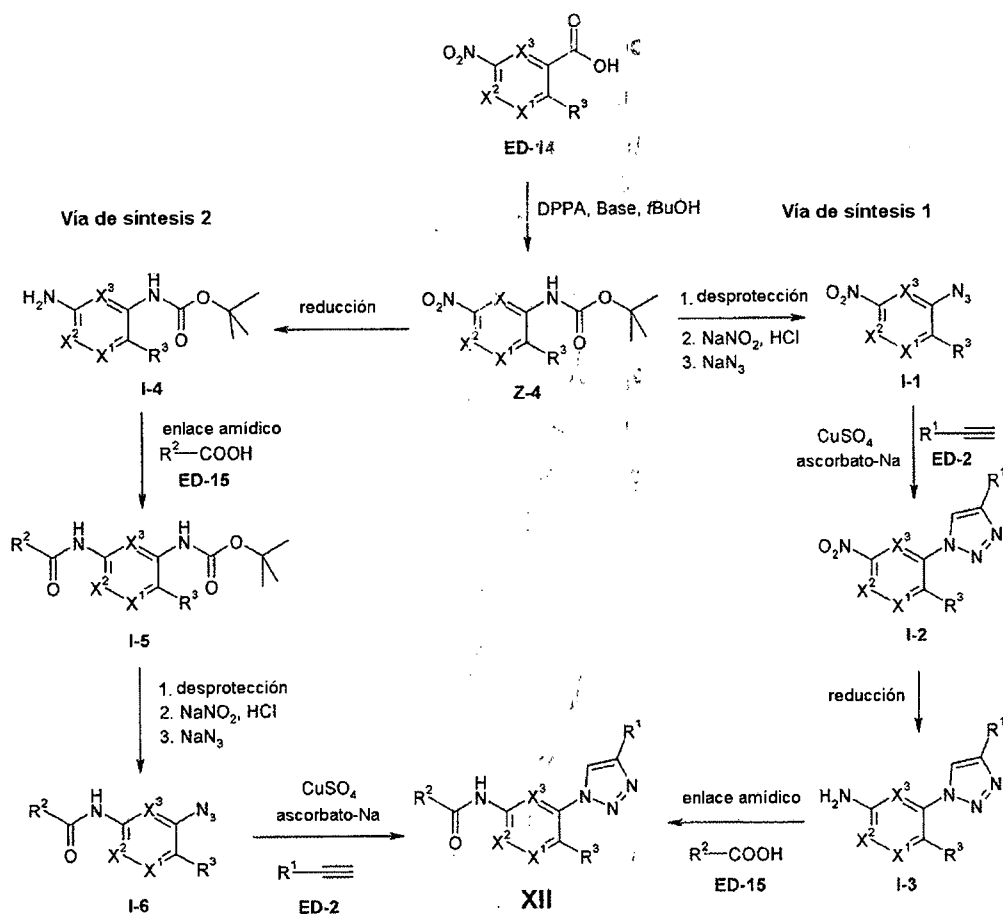
10 Compuestos de ejemplo de **tipo X**:

Los compuestos con anillo de 2,4-oxadiazol (**tipo X**) enlazado por C a través de la posición-3 son accesibles por construcción del anillo a partir de nitrilos **F-1** (véase esquema de reacción F). En una primera etapa se saponifica **F-1** y el ácido libre se amida (**H-1**) con una amina **ED-3**. Tras la adición subsiguiente de hidroxilamina para dar el intermediario **H-2**, se cicla éste con los ácidos heteroarilcarboxílicos **ED-11** para dar el compuesto **X**.

Compuestos de ejemplo de **tipo XI**:

Los compuestos con anillo de 2,4-oxadiazol (**tipo XI**) enlazado por C a través de la posición **5** son accesibles por construcción del anillo a partir de los ácidos carboxílicos **ED-12**, condensando éstos con heteroarilhidroxiamidinas **ED-13**. El intermediario **H-3** obtenido en este caso se saponifica y se amida para dar los compuestos **XI**.

Esquema de reacción I



Compuestos de ejemplo de **tipo XII**:

Los compuestos conformes a la invención con anillo de triazol enlazado por N (**tipo XII**) se pueden preparar, por ejemplo, según una de las rutas de síntesis representadas en el esquema de reacción I (vías de síntesis 1 y 2). Los compuestos de tipo **XII** disponen de un enlace amídico invertido en relación con las de tipo I.

Partiendo de los ácidos nitrocarboxílicos **ED-14** se lleva a cabo primeramente, en una reacción *Curtius* utilizando **DPPA** y *tert*-butanol así como una base, por ejemplo *N*-

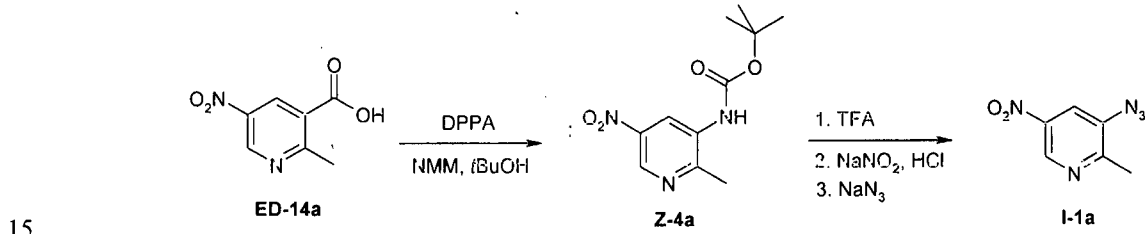
metilmorfolina, la transformación en las anilinas protegidas con Boc **Z-4**.

Tras separar el grupo protector Boc, por ejemplo con TFA o HCl, diazotación con
nitrito de sodio en solución de ácido clorhídrico y reacción de la sal de diazonio con azida
de sodio, se obtienen las azidas **I-1** (vía de síntesis 1). Por reacción de cicloadición 1,3-
5 dipolar, catalizada con cobre, con alquinos **ED-2** se construye el anillo de triazol y el
intermediario **I-2** obtenido se reduce a continuación a la anilina **I-3**. Como agente reductor
del grupo nitro sirven en este caso métodos conocidos en la bibliografía tales como, por
ejemplo, la utilización de hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón activo o hierro
en presencia de cloruro de amonio. Finalmente tiene lugar la amidación de las anilinas **I-3**
10 con ácidos carboxílicos **ED-15**.

Conforme a la vía de síntesis 2 las etapas de reacción conocidas de la vía de
síntesis 1 se llevan a cabo en una secuencia modificada.

Síntesis de los Ejemplos XII-1 a XII-78

a) Prescripción para la síntesis de **I-1a**



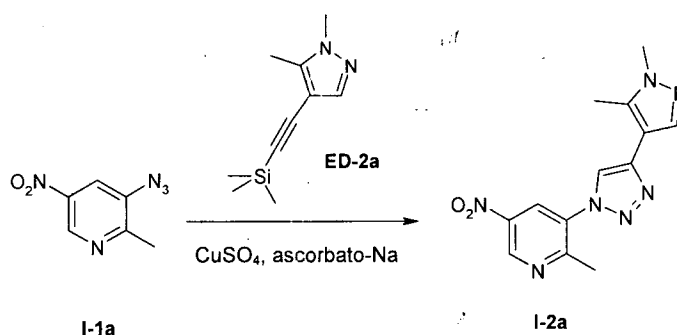
ED-14a (1,01 g, 5,52 mmol) se disponen previamente en *t*BuOH (50 mL), se añade
DPPA (1,8 mL, 8,35 mmol) y NMM (724 μ L, 6,59 mmol) y se calienta a reflujo durante
15 h. Después de enfriar se añade solución saturada de cloruro de sodio y se extrae
varias veces con EE. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución saturada de
20 cloruro de sodio, se seca sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran en el evaporador
rotativo. El residuo se recoge con un poco de agua y se liofiliza. El producto **Z-4a** así
obtenido (HPLC-MS: t_{Ret} = 1,73 minutos; MS (M+H)⁺ = 254) se utiliza sin más purificación.

Z-4a (1,25 g, 4,94 mmol) se dispone previamente en DCM (15 mL), se mezcla con
TFA (7 mL) y se agita durante 2 h a TA. La mezcla se diluye con DCM (20 mL) y se
25 extrae con H_2O (2 veces respectivamente 40 mL) y ácido clorhídrico 2 N (3 veces
respectivamente 40 mL). Las fases acuosas reunidas se alcalinizan con lejía de sodio y

se extraen con EE (3 veces respectivamente 75 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución saturada de NaHCO_3 , se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran. El residuo (730 mg, 4,77 mmol) se dispone previamente en ácido clorhídrico 2 N (25 mL), se enfría a 0 °C y se le añade gota a gota una solución de NaNO_2 (395 mg, 5,72 mmol en 2 mL de H_2O). Al cabo de 30 min se añade a 0° NaN_3 (341 mg, 5,25 mmol disueltos en 2 mL de H_2O) y se sigue agitando otros 30 min. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae 3 veces con EE. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran. La azida **I-1a** obtenida (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 1,30$ min) se sigue utilizando sin más etapas de purificación.

Análogamente a la prescripción de síntesis de **I-1a**, a partir de los respectivos eductos **ED-13** se obtienen otras azidas **A-1**.

b) Prescripción para la síntesis de I-2a

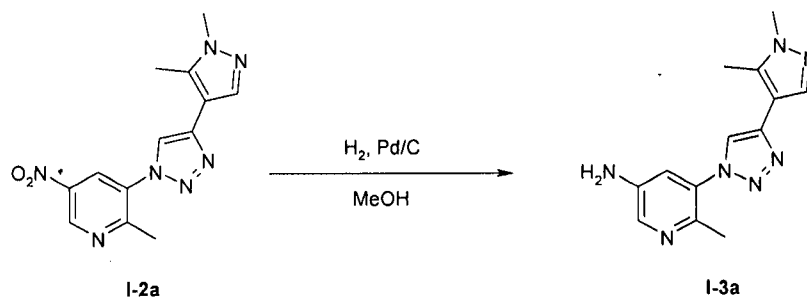


Para la separación del grupo trimetilsililo se dispone previamente 1,5-dimetil-4-trimetilsilaniletinil-1H-pirazol **ED-2a** (1,65 mg, 8,61 mmol) en MeOH (20 mL) y se agita junto con K_2CO_3 (1,22 mg, 8,85 mmol) durante 1,5 h a la TA. A continuación, se añade **I-1a** (854 mg, 4,77 mmol), ascorbato de sodio (594 mg, 3,00 mmol en 2 mL de H_2O) y 2,2 mL de una solución acuosa 0,8 M de CuSO_4 y se deja agitando durante una noche a la TA. La mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotativo, se recoge en H_2O y se extrae 3 veces con EE. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran. El residuo se recoge en un poco de DMF y agua, por lo que precipita una parte de **I-2a** y se separa por filtración. Las aguas madre se purifican mediante cromatografía en fase normal. Las fracciones con contenido de producto de **I-2a** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 1,35$ minutos; MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 300$) se concentran por evaporación.

Análogamente a la prescripción para la síntesis de **I-2a** se obtienen otros productos

intermediarios **I-2** a partir de las respectivas estructuras **I-1** y **ED-2**.

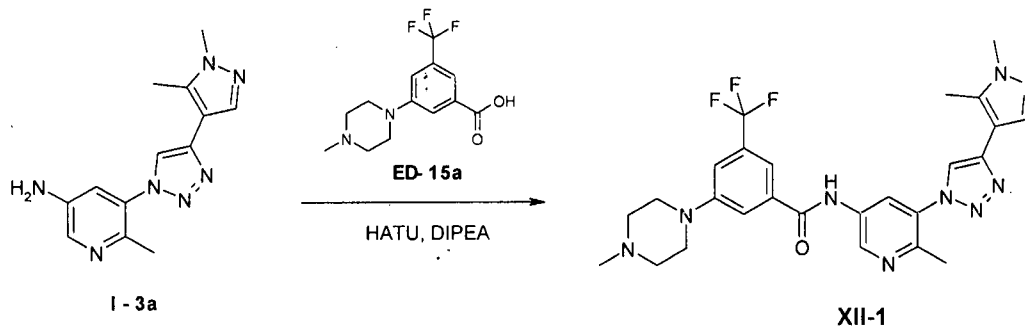
c) Prescripción para la síntesis de I-3a



I-2a (485 mg, 1,62 mmol) se recoge en MeOH (10 mL), se trata con Pd/C (10 %, 136 mg, 1,75 mmol) y se hidrogena durante 3 h a 50 PSI en autoclave de hidrogenación. El catalizador se separa por filtración, las aguas madre se concentran, se recogen en un poco de ácido clorhídrico 2 N y se liofilizan. El **I-3a** así obtenido (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 0,99$ minutos; MS $(M+H)^+ = 270$) se sigue utilizando sin más etapas de purificación.

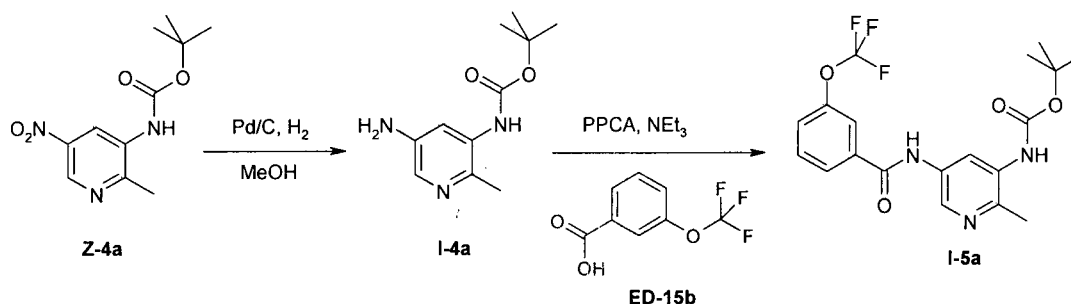
Análogamente a esta prescripción, se obtienen también reductivamente otras anilinas **I-3** a partir de los correspondientes nitrocompuestos **I-2**.

d) Prescripción para la síntesis del compuesto de ejemplo XII-1



Acido benzoico **ED-15a** (56,6 mg, 0,20 mmol) se disponen previamente en THF, se mezcla con HATU (73,7 mg, 0,23 mmol) y DIPEA (88 μ L, 0,52 mmol) y se agita durante 30 min a TA. A continuación se añade **I-3a** (50,0 mg, 0,16 mmol) y se agita durante 3 d a 50 °C. La mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotativo, el residuo se recoge en un poco de DMF y H₂O y se purifica por medio de HPLC preparativa. Las fracciones con contenido de producto de **XII-1** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 1,79$ minutos; MS $(M+H)^+ = 540$) se reúnen y se liofilizan.

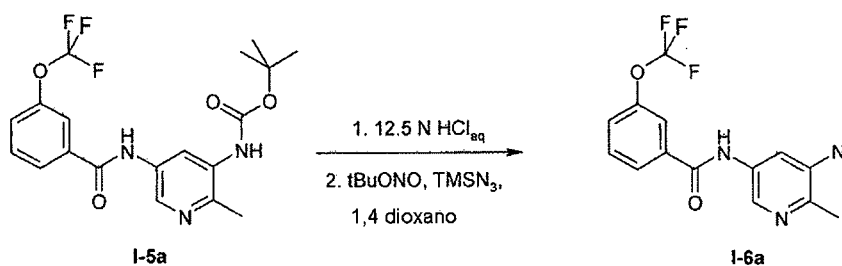
e) Prescripción para la síntesis de I-5a



Z-4a (1,79 mg, 7,07 mmol) se dispone en MeOH (80 mL), se trata con Pd/C (188 mg, al 10 %), y se hidrogena durante 2 h a TA bajo 4 bar de presión de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra en el evaporador rotativo. El residuo se recoge en un poco de MeCN y H₂O y se liofiliza. Se obtiene **I-4a** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 1,20$ minutos; MS (M+H)⁺ = 224) que se sigue utilizando sin más etapas de purificación. **I-4a** (1,51 mg, 6,76 mmol) y **ED-15b** (1,52 mg, 7,31 mmol) se disponen previamente en THF (20 mL) y se le añade NEt₃ (3,0 mL). A continuación se añade gota a gota cicloanhidrido del ácido propanofosfónico (5,9 mL, al 50 % en EtOAc) y se deja agitando durante 2 h a la TA. A continuación se concentra en el evaporador rotativo, el residuo se recoge en H₂O y se extrae 3 veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran en el evaporador rotativo. El **I-5a** así obtenido (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 1,93$ minutos; MS (M+H)⁺ = 412) se sigue utilizando sin más etapas de purificación.

Análogamente a esta prescripción se obtienen otras amidas **I-5** por amidación con otros ácidos carboxílicos **ED-15** a partir de las respectivas aminopiridinas **I-4**.

f) Prescripción para la síntesis de I-6a



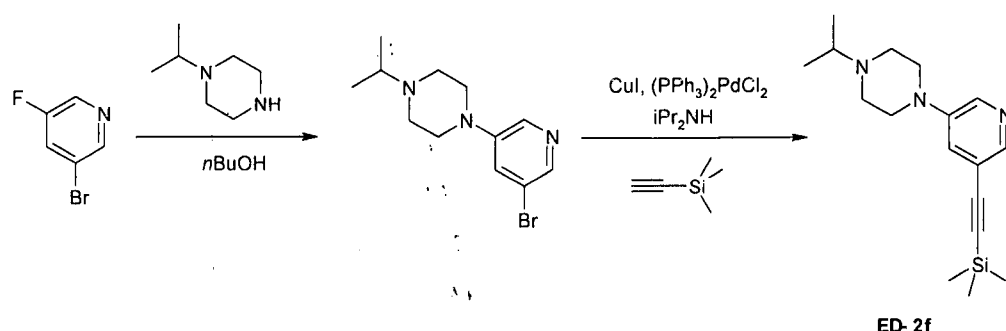
I-5a (3,36 g, 6.78 mmol) se agita en ácido clorhídrico 12,5 N (10 mL) durante una

noche a 50 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se mezcla con H₂O (10 mL), se neutraliza con lejía de sodio (8 N) y se extrae tres veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran en el evaporador rotativo. El residuo (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 1,43$ minutos; MS (M+H)⁺ = 312) se recoge en un poco de H₂O y MeCN y se liofiliza.

La amina libre así obtenida (1,60 g, 5,15 mmol) se dispone previamente en 1,4-dioxano (20 mL), se le añade sucesivamente TMS-N₃ (0,7 mL, 8,60 mmol) y *tert*-butilnitrito (3,0 mL, 25,3 mmol) y se agita durante una noche a la TA. A continuación, se diluye con DCM y se lava tres veces con solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en el evaporador rotativo. El **I-6a** así obtenido se sigue utilizando sin más etapas de purificación.

Análogamente a esta prescripción se obtienen también otras azidas **A-6** a partir de las respectivas aminopiridinas protegidas **I-5**.

g) Prescripción para la síntesis de **ED-2f**



15

3-brom-5-flúor-piridina (4,26 g, 23,5 mmol) e isopropilpiperazina (7,58 g, 59,1 mmol) se disponen previamente en *n*-BuOH (16 mL) y se agita a 100 °C durante 6 d. Después de enfriar se acidifica la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 0,1 N y se extrae tres veces con EtOAc. La fase acuosa se ajusta a pH 10 con lejía de sodio y se extrae tres veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran en el evaporador rotativo. El residuo se recoge en un poco de DCM y se añade sobre 4 g de isocianato ligado a polímero expandido previamente en DCM (empresa Argonaut, Art.Nº. 800260) y se agita durante 2 h a TA. A continuación, se separa por filtración la resina polimérica, se lava con DCM y se concentra en el evaporador rotatorio. La 3-bromo-piridina sustituida así obtenida (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} =$

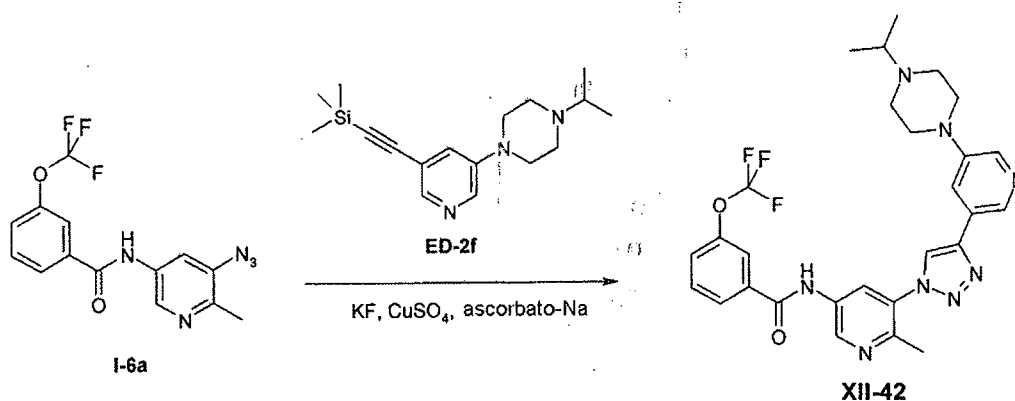
25

1,59 minutos; MS (M+H)⁺ = 284) se sigue utilizando sin más etapas de purificación.

La 3-bromo-piridina sustituida así obtenida (3,88 g, 8,18 mmol), CuI (124 mg, 0,65 mmol) y (PPh₃)₂PdCl₂ (95,0 mg, 0,14 mmol) se dispone previamente bajo gas protector en diisopropilamina (5 mL), se le añade TMS-acetileno (1,5 mL, 10,6 mmol) y de
 5 agita a 100 °C durante 30 min en horno microondas. Después de enfriar se diluye la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N y se extrae tres veces con DCM. La fase acuosa ácida se ajusta a pH 9 y se extrae tres veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran en el evaporador rotativo. El residuo se purifica mediante cromatografía en fase normal. Las fracciones con contenido
 10 de producto **ED-2f** (HPLC-MS: t_{Ret} = 2,13 minutos; MS (M+H)⁺ = 203) se concentran por vaporización y se secan en alto vacío.

Análogamente a esta prescripción se obtienen otros acetilenos **ED-2** protegidos con TMS a partir de 3-bromo-5-flúor-piridina.

h) Prescripción para la síntesis del compuesto de ejemplo XII-42



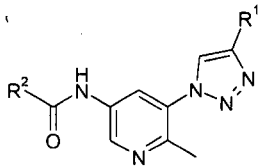
15

ED-2f (140 g, 0,46 mmol) se dispone previamente en MeOH (10 mL), se añade KF (60 mg, 1,03 mmol) y se agita durante una noche a la TA. A continuación se añade **I-6a** (132 mg, 0,31 mmol), se agita durante 5 min, se añade sucesivamente solución acuosa de ascorbato de sodio (180 µL, 1 M) y solución acuosa de CuSO₄ (150 µL, 1 M) y se agita
 20 durante 48 h a 45 °C. A continuación se alcaliniza con lejía de sodio 1 N y se extrae tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran en el evaporador rotativo. El residuo se extrae en un poco de DMF y H₂O y se purifica por medio de HPLC preparativa. Las fracciones con contenido de producto de

XII-42 (HPLC-MS: $t_{Ret} = 1,92$ minutos; MS $(M+H)^+ = 567$) se combinan y se liofilizan.

Análogamente a las prescripciones de reacción **a)** a **d)** (vía de síntesis 1) anteriormente descritas para la síntesis del compuesto de ejemplo **XII-1** y, respectivamente, **e)** a **h)** (vía de síntesis 2) para la síntesis del compuesto de ejemplo **XII-42** son también accesibles los demás ejemplos **XII-2** a **XII-41**, así como **XII-43** a **XII-78** (tabla 2) y, respectivamente, otros ejemplos comparables a partir de los respectivos precursores, los cuales o bien son adquiribles comercialmente o se preparan según prescripciones conocidas en la bibliografía.

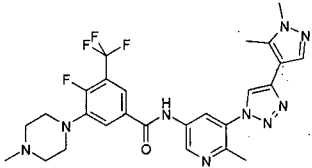
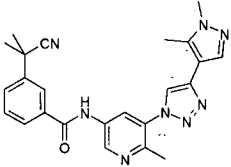
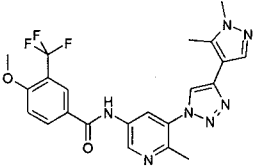
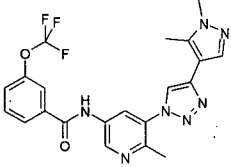
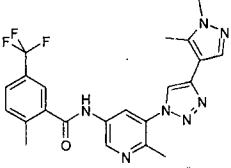
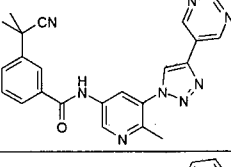
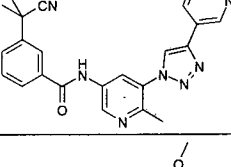
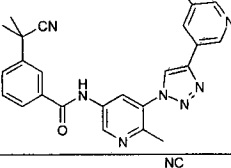
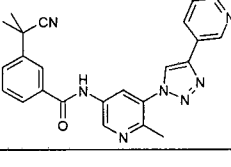
Tabla 2

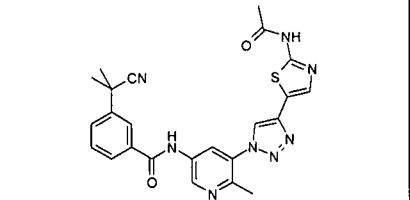
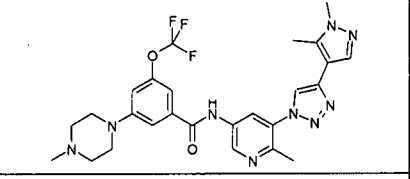
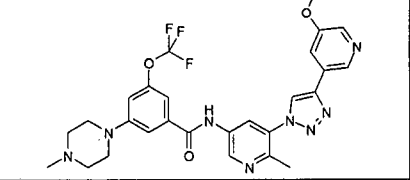
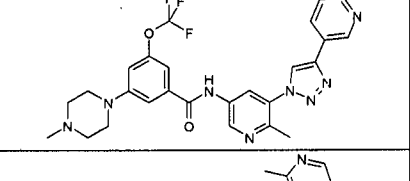
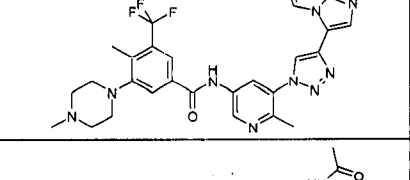
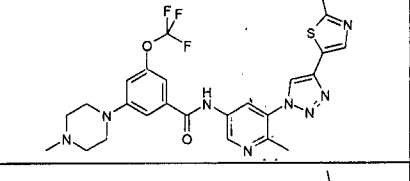
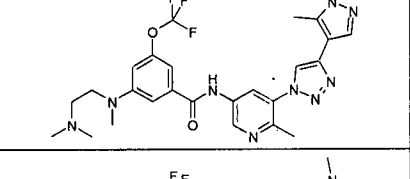
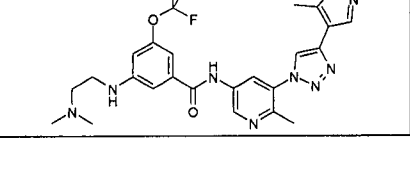


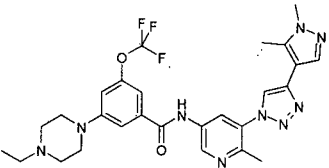
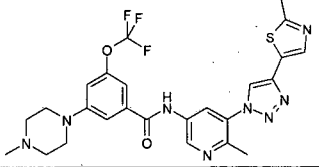
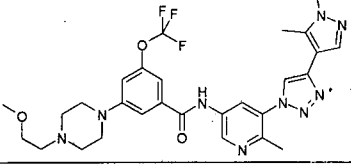
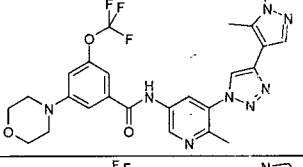
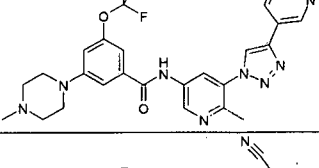
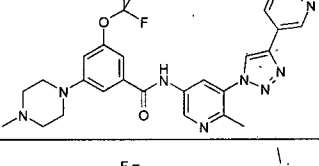
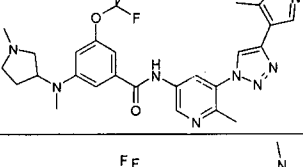
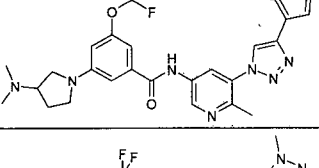
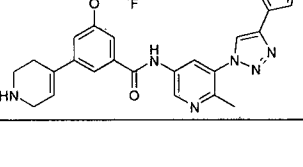
Compuestos de ejemplo XII-1 bis XII-78

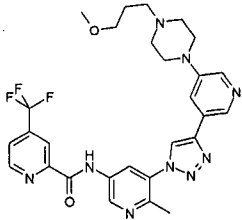
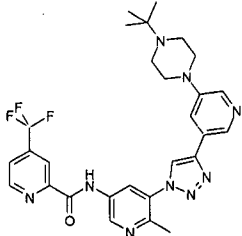
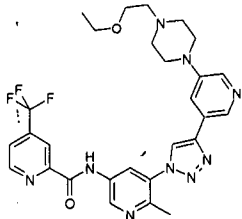
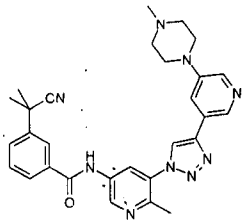
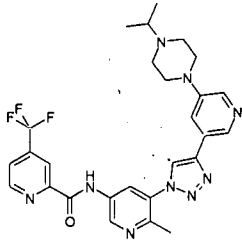
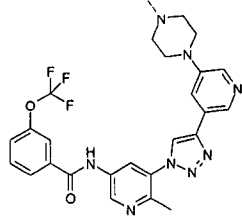
10

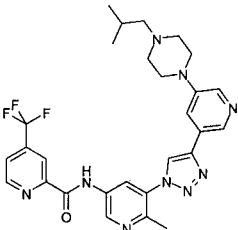
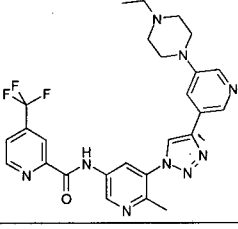
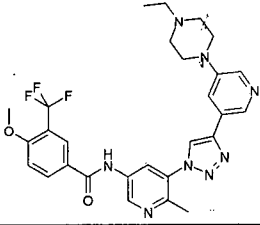
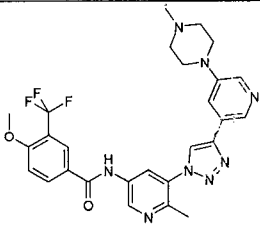
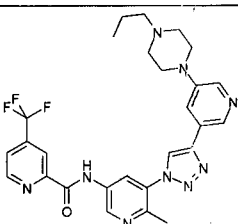
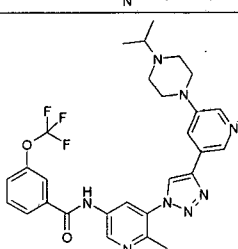
Nº	Estructura	$t_{Ret. (HPLC)}$ [min]	MS $(M+H)^+$
XII-1		1.79	540
XII-2		1.73	443
XII-3		1.74	421
XII-4			

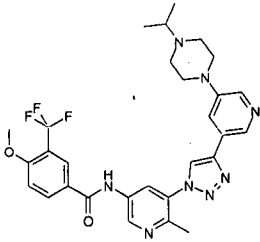
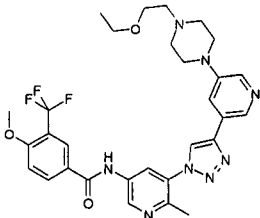
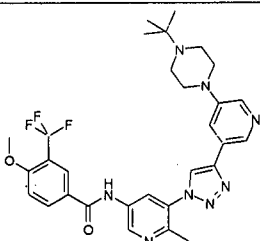
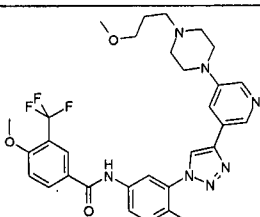
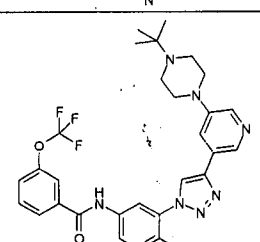
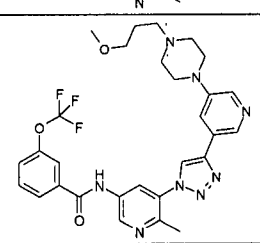
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-5		1.87	558
XII-6		1.63	(M-H) ⁻ = 439
XII-7		1.77	472
XII-8		1.79	458
XII-9		1.78	456
XII-10		1.53	(M-H) ⁻ = 423
XII-11		1.68	424
XII-12		1.66	454
XII-13		1.70	(M-H) ⁻ = 447

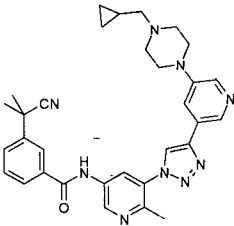
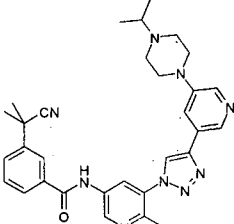
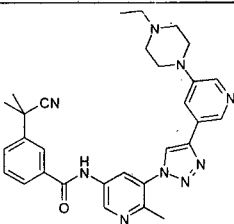
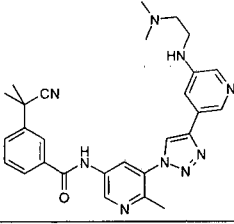
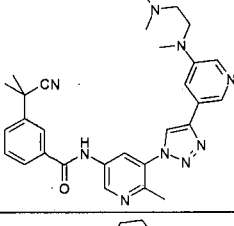
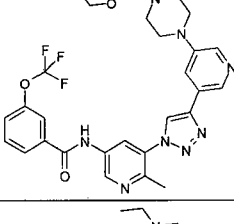
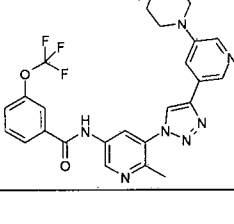
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-14		1.46	(M-H) ⁻ = 435
XII-15		1.79	556
XII-16		1.87	569
XII-17		1.82	539
XII-18		1.92	591
XII-19		1.66	602
XII-20		1.86	558
XII-21		1.78	544

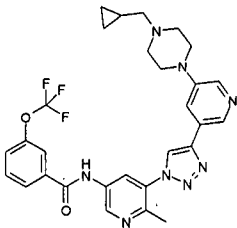
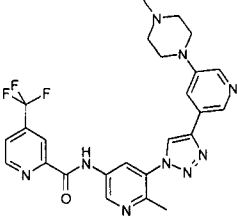
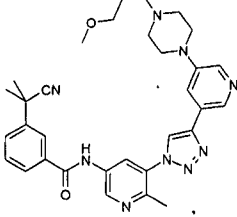
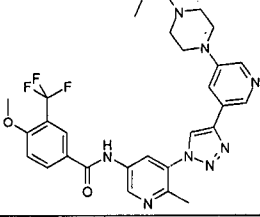
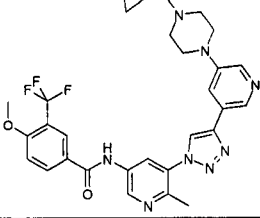
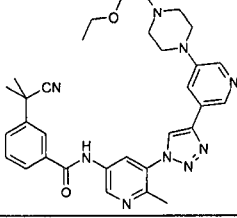
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-22		1.86	570
XII-23		1.85	559
XII-24		1.81	600
XII-25		1.77	543
XII-26		1.73	540
XII-27		1.86	564
XII-28		1.86	570
XII-29		1.87	570
XII-30		1.70	539

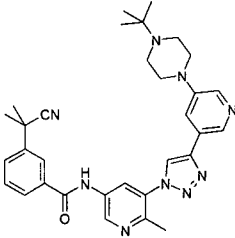
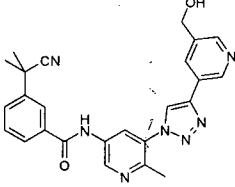
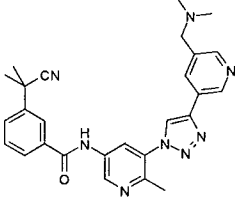
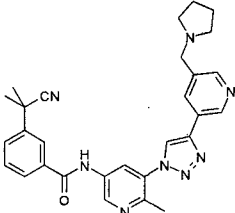
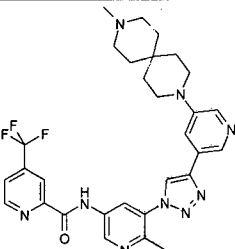
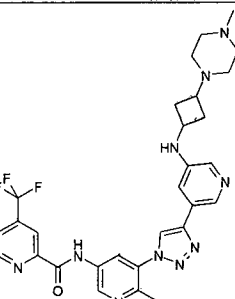
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-31		1.79	582
XII-32		1.97	566
XII-33		1.83	582
XII-34		1.64	522
XII-35		1.89	552
XII-36		1.77	539

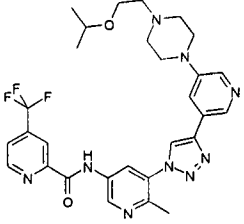
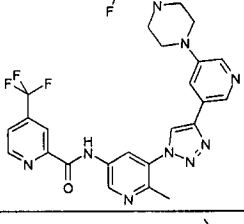
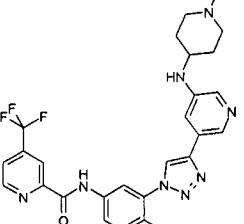
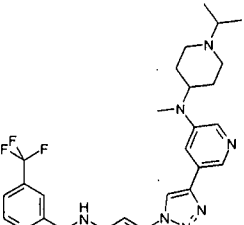
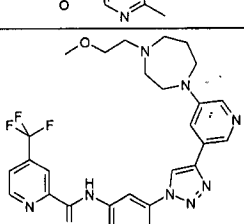
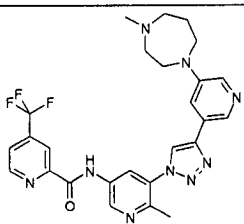
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-37		2.11	566
XII-38		1.76	538
XII-39		1.80	567
XII-40		1.71	553
XII-41		1.88	552
XII-42		1.92	567

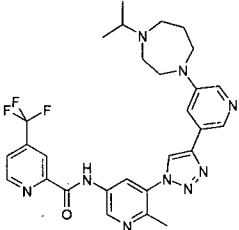
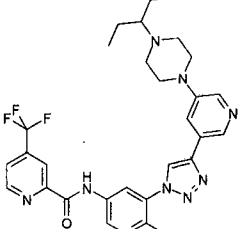
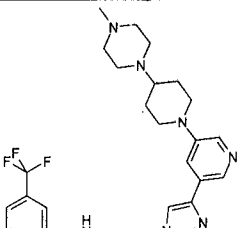
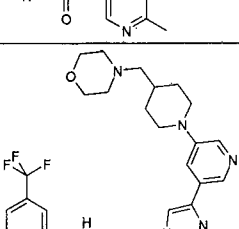
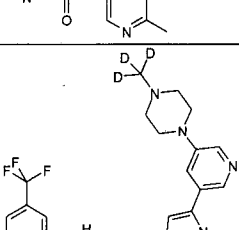
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-43		1.88	581
XII-44		1.86	611
XII-45		2.12	595
XII-46		1.79	611
XII-47		2.01	581
XII-48		1.82	597

N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-49		1.82	562
XII-50		1.80	550
XII-51		1.71	536
XII-52		1.64	510
XII-53		1.70	524
XII-54		1.97	597
XII-55		1.83	553

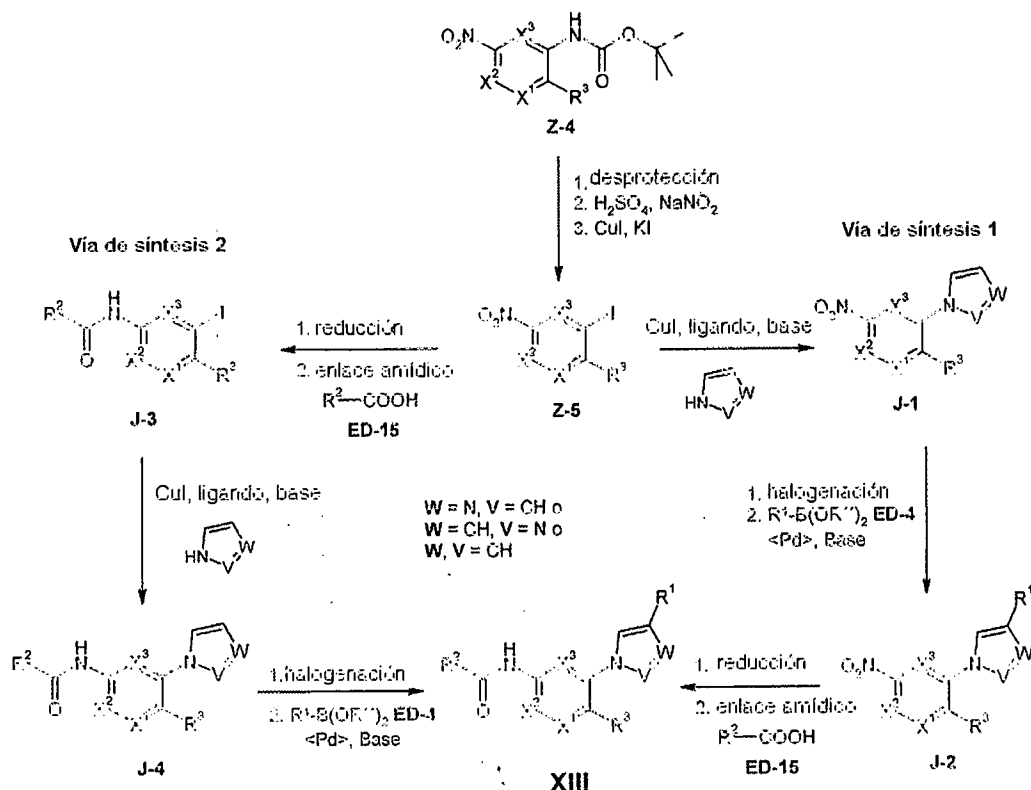
N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-56			
XII-57		1.66	524
XII-58			
XII-59			
XII-60			
XII-61			

N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-62			
XII-63		1.48	454
XII-64		1.73	481
XII-65		1.76	507
XII-66			
XII-67			

N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-68			
XII-69			
XII-70			
XII-71			
XII-72			
XII-73			

N°	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
XII-74			
XII-75			
XII-76			
XII-77			
XII-78			

Esquema de reacción J



Compuestos de ejemplo de tipo XIII:

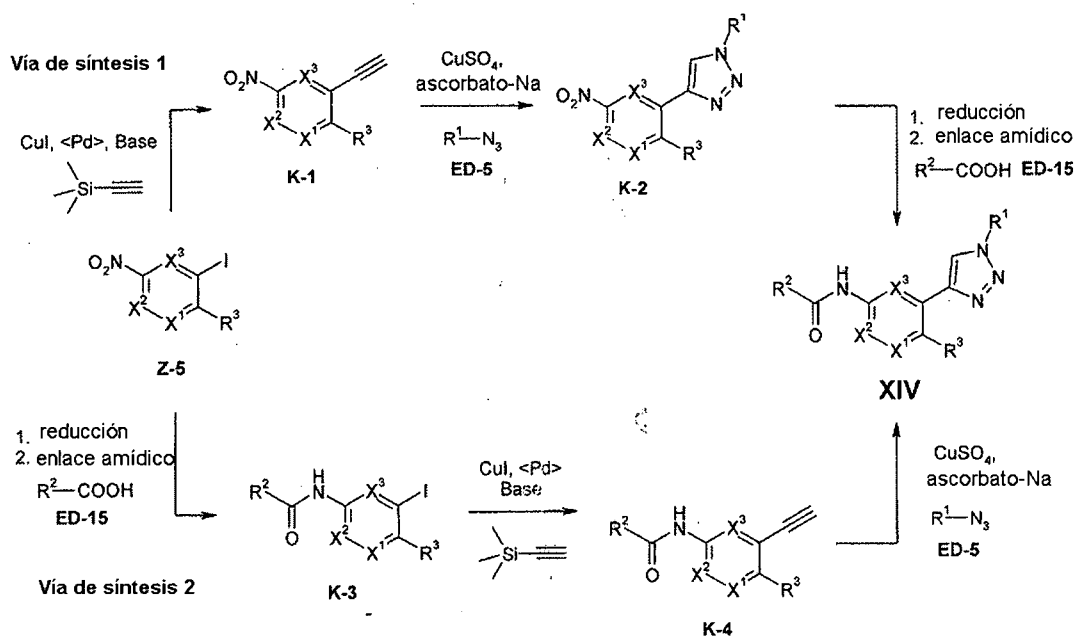
Los compuestos con anillo de pirrol, pirazol o imidazol enlazado por N (**tipo XIII**) se pueden preparar, por ejemplo, según una de las rutas de síntesis representadas en el esquema de reacción J (vías de síntesis 1 y 2). Los compuestos de **tipo XIII** disponen de un enlace amídico invertido en relación con las de **tipo II**.

Partiendo de las nitroanilinas protegidas con Boc **Z-4** (véase esquema de reacción I) se lleva a cabo primeramente, a través de una separación del grupo protector, diazotación y reacción de *Sandmeyer* la transformación en los yoduros **Z-5**.

A continuación, los yoduros **Z-5** se pueden sustituir primeramente (vía de síntesis 1), catalizados por cobre, con pirrol, imidazol o pirazol según *Ullmann*, por lo que se obtienen los nitrocompuestos **J-1**. Una halogenación selectiva con, por ejemplo, bromo, yodo, *N*-bromosuccinimida, *N*-yodosuccinimida u otros reactivos de halogenación conocidos en la bibliografía y una subsiguiente reacción de acoplamiento cruzado de *Suzuki*, catalizada por paladio, con un ácido heteroarilborónico o derivado suyo **ED-4** conduce a los intermediarios **J-2**, los cuales finalmente se reducen y con los ácidos **ED-15** se amidan para dar los compuestos finales **XIII**.

Conforme a la vía de síntesis 2 las etapas de reacción conocidas de la vía de síntesis 1 se llevan a cabo en secuencia modificada.

Esquema de reacción K



5 Compuestos de ejemplo de tipo **XIV**:

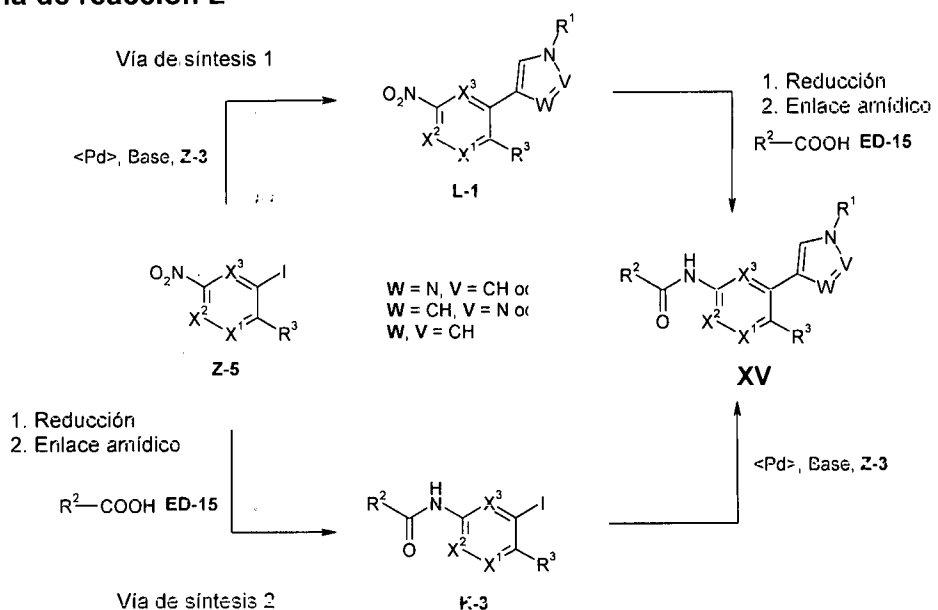
Los compuestos con anillo de triazol enlazado por C (**tipo XIV**) se pueden preparar, por ejemplo, según una de las rutas de síntesis representadas en el esquema de reacción **K** (vías de síntesis 1 y 2). Los compuestos de tipo **XIV** disponen de un enlace amídico invertido en comparación con los de tipo **III**.

- 10 Partiendo de los yoduros **Z-5** (véase esquema de reacción **J**) se lleva a cabo primeramente (vía de síntesis 1) una reacción de acoplamiento cruzado *Sonogashira* con trimetilsililacetileno y Cu, catalizada con paladio, por lo que se obtiene el alquino **K-1**. A esto le sigue una cicloadición 1,3-dipolar catalizada con Cu entre **K-1** y heteroarilazidas **ED-5**, por lo que se construye el anillo de triazol enlazado por C. En comparación con la
- 15 construcción del anillo de triazol enlazado por N conforme al esquema de reacción **A** o, respectivamente **I**, las reactividades „1,3-dipolo“ y „dipolarofilo“ son en este caso exactamente inversas en relación con los radicales incorporados. El acoplamiento amídico final después de la reducción con ácidos **ED-14** conduce a los compuestos **XIV**.

- 20 Conforme a la vía de síntesis 2, se pueden preparar alternativamente los compuestos de ejemplo **XIV** por medio de un transcurso de la secuencia de reacción

modificado en comparación con la vía de síntesis 1.

Esquema de reacción L



Compuestos de ejemplo de tipo XV:

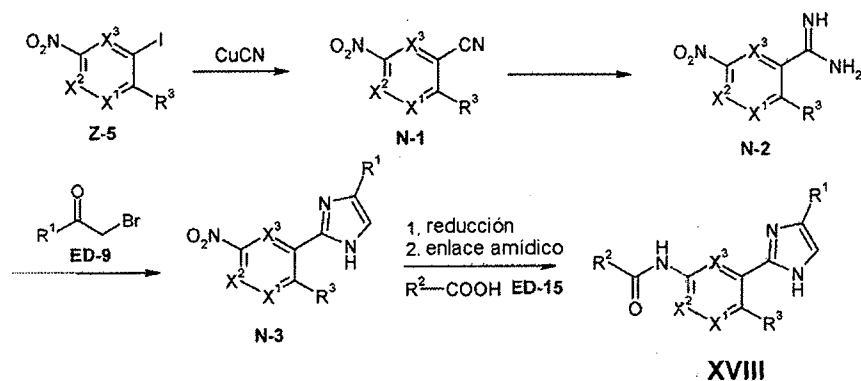
5 Los compuestos con anillo de pirrol, pirazol o imidazol enlazado por C (tipo XV) se pueden preparar, por ejemplo, según una de las rutas de síntesis representadas en el esquema de reacción L (vías de síntesis 1 y 2). Los compuestos de tipo XV disponen de un enlace amídico invertido en relación con las de tipo IV.

10 Partiendo de yoduros Z-5 (véase esquema de reacción J) se lleva a cabo primeramente (vía de síntesis 1) una reacción de acoplamiento cruzado Suzuki catalizada por paladio con derivados de ácidos borónicos Z-3 (véase esquema de reacción D), por lo que se obtienen los nitrocompuestos L-1. Éstos, por reducción del grupo nitro y subsiguiente acoplamiento amídico con los ácidos ED-15 se transforman en los compuestos de ejemplo de tipo XV.

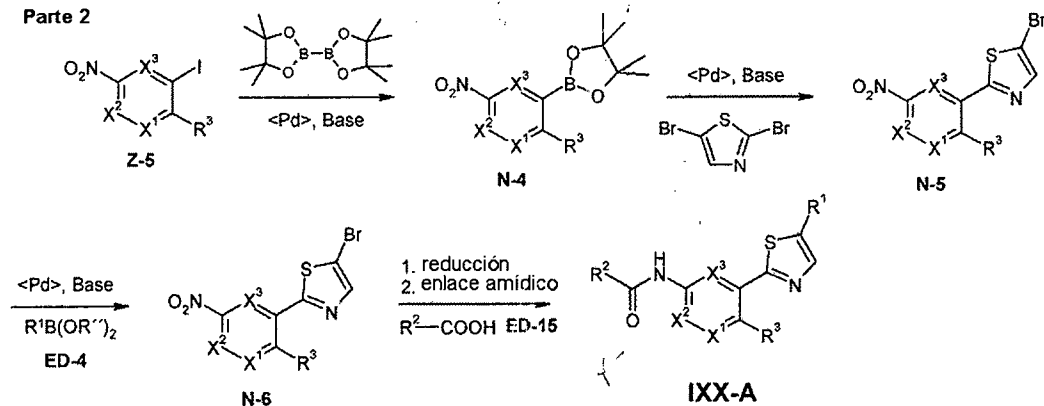
15 Conforme a la vía de síntesis 2, se pueden preparar alternativamente los compuestos XV de ejemplo por medio de un transcurso de la secuencia de reacción, modificado en comparación con la vía de síntesis 1.

Esquema de reacción M

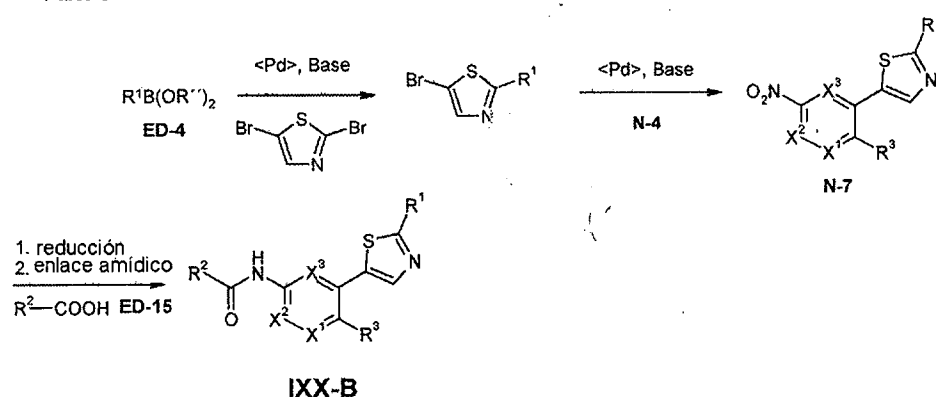
Parte 1



Parte 2



Parte 3



Compuestos de ejemplo de tipo **XVI** y **XVII-A** (esquema de reacción M, parte 1):

Los compuestos con anillo de imidazol enlazado por C (**tipo XVI**), en cada caso a través de la posición 4, o con anillo de tiazol enlazado por C (**tipo XVII-A**) son accesibles a partir de los yoduros **Z-5**. Los compuestos de **tipo XVI** y **XVII-A** disponen de un enlace amídico invertido en comparación con los de **tipo V**, **VI-A** y **VI-B** (véase esquema de

reacción E).

Primeramente se reduce el yoduro **Z-5** y el grupo amino obtenido se protege con dos grupos Boc protectores. Los yoduros **Z-6** así obtenidos se metalizan por $i\text{PrMgCl}$ en presencia de CuCN y, a continuación, se hacen reaccionar con cloruro de cloroacetilo para dar α -clorocetonas **M-1**.

La reacción de cloruro **M-1** con heteroarilamidinas **ED-7** conduce a los intermediarios de imidazol **M-2** (vía de síntesis 1), y aquellas con heteroariltioamidas **ED-8** conduce a los intermediarios de tiazol **M-3** (vía de síntesis 2). Tanto **M-2** como también **M-3** pueden ser amidados después de su saponificación para dar los compuestos finales.

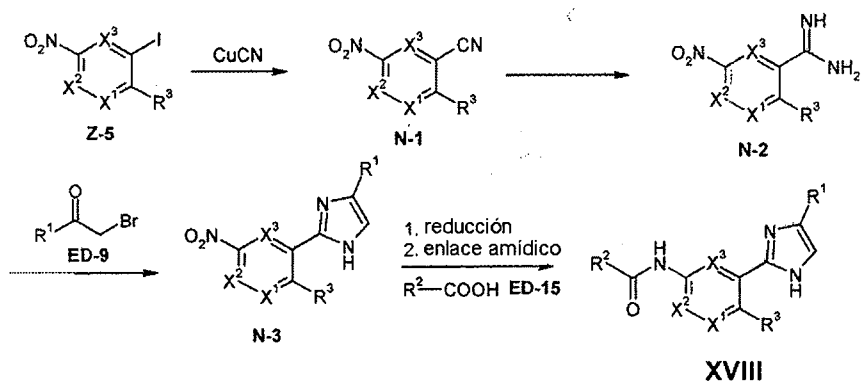
Compuestos de ejemplo, de tipo **XVII-B** (esquema de reacción M, parte 2):

Los compuestos con anillo de tiazol enlazado por C a través de la posición 2 (tipo **XVII-B**) son accesibles a través de los ácidos carboxílicos **ED-14**. Los compuestos de tipo **XVII-B** disponen de un enlace amídico invertido en relación con los de tipo **VI-B**.

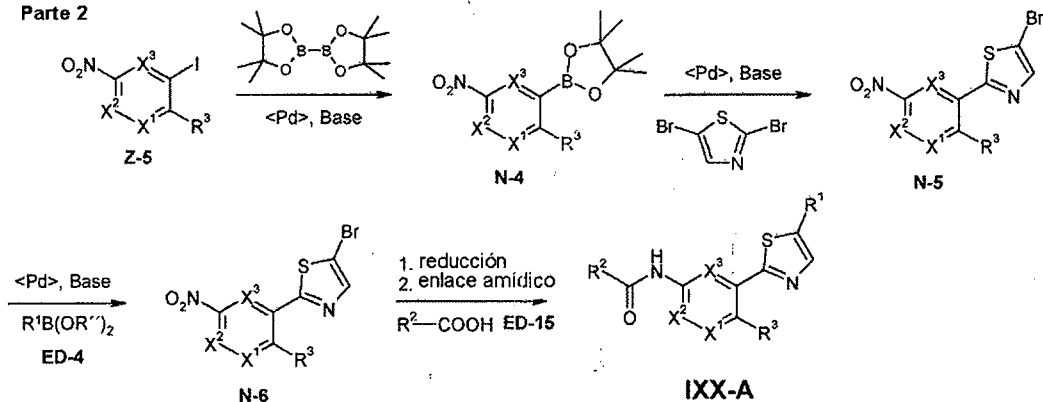
Primero, el ácido carboxílico **ED-14**, por acoplamiento amídico y reacción con reactivo de Lawesson, se transforma en la tioamida **M-4**. La ciclación con α -bromocetonas **ED-9** y subsiguiente reducción del grupo nitro con acoplamiento amídico final con los ácidos carboxílicos **ED-15** proporciona los compuestos finales de tipo **XVII-B**.

Esquema de reacción N

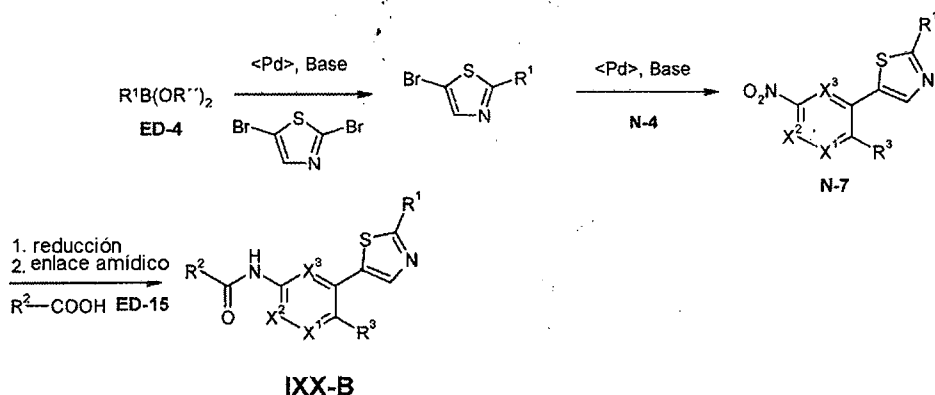
Parte 1



Parte 2



Parte 3



Compuestos de tipo XVIII, IXX-A y IXX-B en comparación con los de tipo VII, VIII-A y VIII-B (véase esquema de reacción F) disponen de un enlace amídico invertido.

- Compuestos de ejemplo, de tipo XVIII (esquema de reacción N, parte 1):

Los compuestos con anillo de imidazol (tipo XVIII) enlazado por C a través de la

posición 2 son accesibles por construcción del anillo a partir de los yoduros **Z-5**. Los compuestos de tipo **XVIII** disponen de un enlace amídico invertido en relación con los de tipo **VII**.

Los yoduros **Z-5** en la primera etapa de reacción son sustituidos por CuCN para dar los nitrilos **N-1** y por aminólisis se transforman en las amidinas **N-2**. El anillo de imidazol se forma por la reacción con heteroaril- α -bromoetilcetonas **ED-9**, y los intermediarios **N-3** finalmente se saponifican y se amidan.

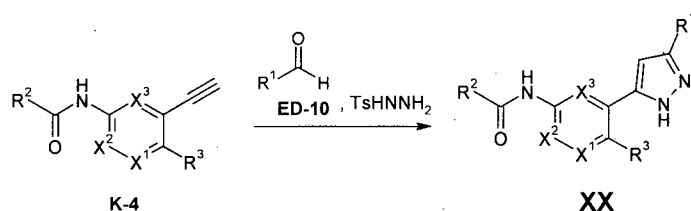
Compuestos de ejemplo, de tipo **IXX-A** (esquema de reacción N, parte 2):

Los compuestos con anillo de tiazol (tipo **IXX-A**) enlazado por C a través de la posición 2 son igualmente accesibles partiendo de los yoduros **Z-5**. La síntesis tiene lugar de modo que partiendo de **Z-5** se preparan primero los derivados de ácido borónico **N-4**, por ejemplo por reacción con *bis*-pinacolborano bajo catálisis con paladio, los cuales después en dan una reacción de acoplamiento cruzado Suzuki catalizada por paladio con 2,4-dibromotiazol o 2,5-dibromotiazol dan lugar a los intermediarios **N-5**. Por una reacción *Suzuki* ulterior con los ácidos borónicos o derivados de ácidos borónicos **ED-4** se introduce después el radical **R¹** (intermediario **N-6**), antes de que finalmente, tras la reducción y amidación con **ED-15**, se obtienen los productos finales.

Compuestos de ejemplo, de tipo **IXX-B** (esquema de reacción N, parte 3):

Los compuestos con anillo de tiazol ligados por C a través de la posición 5 (tipo **IXX-B**) son accesibles partiendo de los ácidos borónicos o, respectivamente, derivados del ácido borónico **N-4**. Primeramente, en una primera reacción de acoplamiento cruzado Suzuki catalizada por paladio, los ácidos borónicos o derivados de ácidos borónicos **ED-4** se hacen reaccionar con 2,5-dibromotiazol para la introducción de **R¹**. En una reacción *Suzuki* ulterior con los derivados de ácido borónico **N-4** se obtienen los nitrocompuestos **N-7**, los cuales, después, por reducción y acoplamiento amídico final con los ácidos carboxílicos **ED-15** se transforman en los compuestos finales de tipo **IXX-B**.

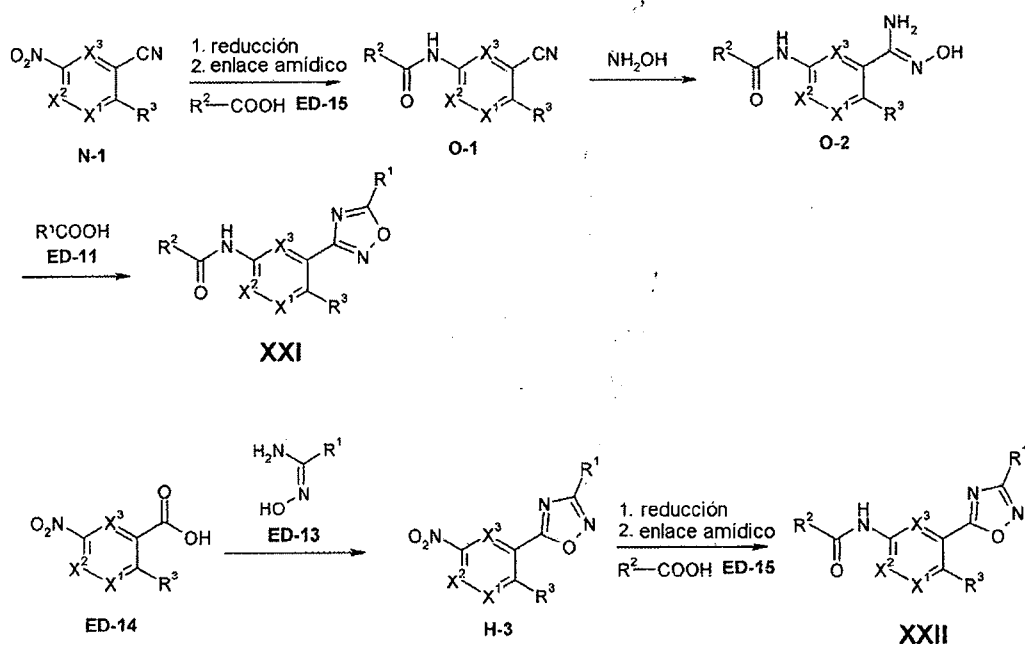
Esquema de reacción O



Compuestos de ejemplo de **tipo XX**:

Los compuestos con anillo de pirazol (**tipo XX**) ligado por C a través de la posición 5 son accesibles por construcción del anillo a partir de los alquinos **K-4** (véase esquema de reacción **K**), los cuales se adicionan cíclicamente con tosilhidrazonas. Las tosilhidrazonas se generan in situ a partir de los respectivos heteroarilaldehídos **ED-10** y tosilhidrazina. Los compuestos de tipo **XX** disponen de un enlace amídico invertido en relación con las de **tipo IX**.

Esquema de reacción P



Compuestos de ejemplo de **tipo XXI**:

Los compuestos con anillo de 2,4-oxadiazol (**tipo XXI**) enlazado por C a través de la posición-3 son accesibles por construcción del anillo a partir de los nitrilos **N-1** (véase esquema de reacción **N**). En una primera etapa, el grupo nitro en **N-1** se reduce y el grupo amino libre se amida (**O-1**) con un ácido carboxílico **ED-15**. Tras la adición

subsiguiente de hidroxilamina al intermediario **O-2**, se cicla éste con los ácidos heteroarilcarboxílicos **ED-11** para dar los compuestos **XXI**. Los compuestos de tipo **XXI** disponen de un enlace amídico invertido en relación con los de tipo **X**.

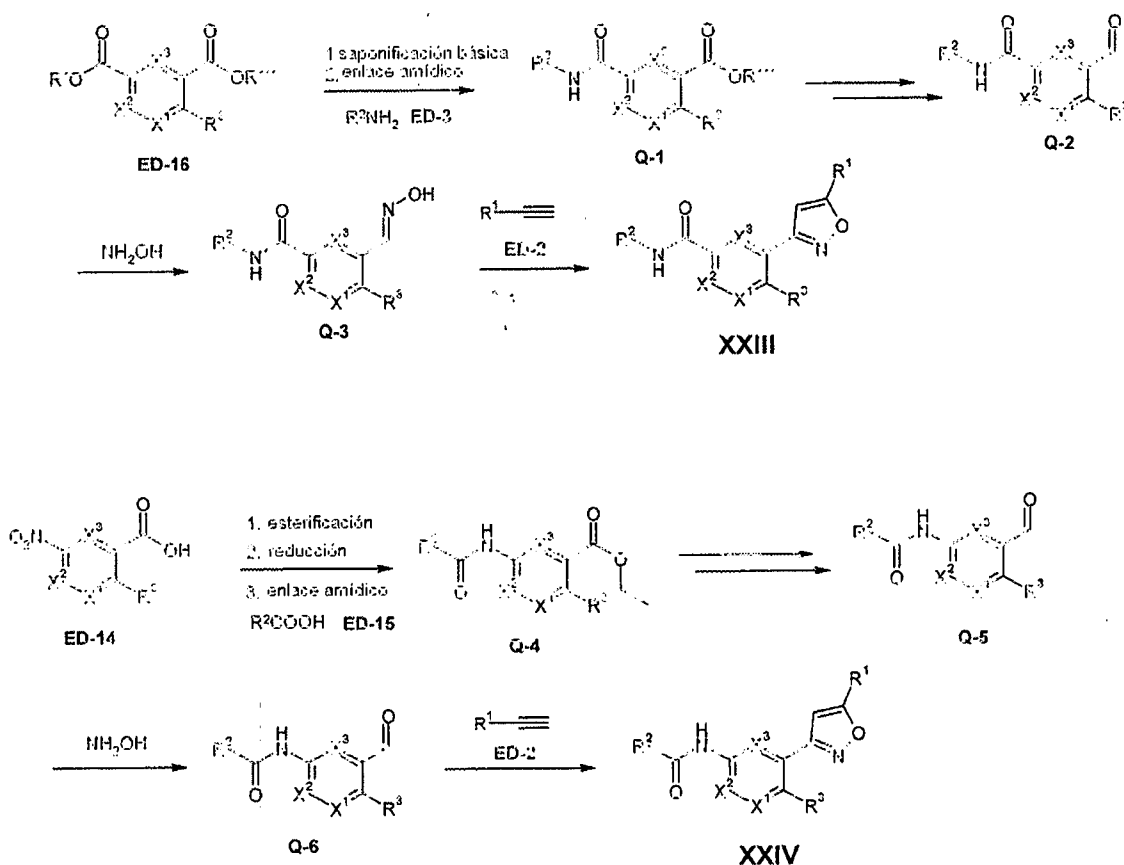
Compuestos de ejemplo de tipo **XXII**:

- 5 Los compuestos con anillo de 2,4-oxadiazol (tipo **XXII**) enlazados por C a través de la posición 5 son accesibles por construcción del anillo a partir de los ácidos carboxílicos **ED-14**, condensando éstos con heteroarilhidroxiamidinas **ED-13**. El intermediario **O-3** obtenido en este caso se reduce y se amida con ácidos carboxílicos **ED-15** para dar los compuestos **XXII**. Los compuestos de tipo **XXII** disponen de un enlace amídico invertido en relación con los de tipo **XI**.
- 10 en relación con los de tipo **XI**.

Esquema de reacción Q

(R¹ = grupo carboxilo-protector convencional que se puede saponificar básicamente, p. ej. metilo, etilo)

(R^{1'} = grupo carboxilo-protector convencional ortogonal respecto a R¹, p. ej. Boc)



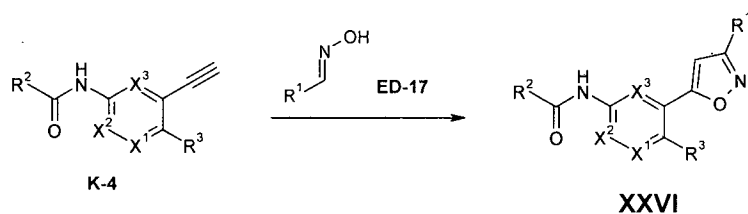
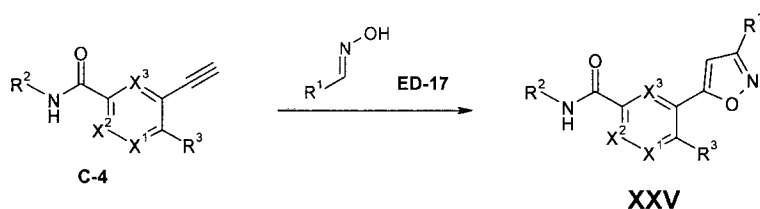
Compuestos de ejemplo de tipo XXIII:

Los compuestos con anillo de 1,2-isoxazol (tipo XXIII) enlazados por C a través de la posición 3 son accesibles por construcción del anillo a partir de los diésteres ED-16, monosaponificando éstos primeramente y amidándolos con aminas ED-3. Los ésteres Q-1 así formados se transforman después en una secuencia de oxidación-reducción en los aldehídos Q-2, los cuales a continuación con hidroxilamina se transforman en las oximas Q-3 y, a continuación, por cicloadición 1,3-dipolar con los alquinos ED-2 se transforman en los compuestos finales XXIII. Para garantizar que en el diéster ED-16 se saponifica selectivamente sólo el grupo carboxilato $-\text{COOR}'$, los radicales R' y R'' en relación con las condiciones de saponificación tienen que disponer de reactividades ortogonales (por ejemplo $-\text{COOR}'$ saponificable básicamente, $-\text{COOR}''$ saponificable ácidamente).

Compuestos de ejemplo de tipo XXIV:

Los compuestos con anillos de 1,2-isoxazol enlazados por C en la posición 3 y enlace amídico invertido (tipo XXIV) son accesibles por construcción del anillo a partir de los ácidos carboxílicos ED-14, esterificando primero la función ácido, reduciendo la función nitro y amidando finalmente con los ácidos carboxílicos ED-15. Los ésteres Q-4 así obtenidos se transforman después en una secuencia de oxidación-reducción en los aldehídos Q-5, los cuales a continuación con hidroxilamina se transforman en las oximas Q-6 y, a continuación por cicloadición 1,3-dipolar con los alquinos ED-2 se transforman en los compuestos finales XXIV.

Esquema de reacción R



Compuestos de ejemplo de **tipo XXV y XXVI**:

Los compuestos con anillo de 1,2-isoxazol enlazados por C en la posición 5 son accesibles por adición cíclica 1,3-dipolar a partir de los alquinos **C-4** y las oximas **ED-17**. Los correspondientes compuestos con enlace amídico invertido (**tipo XXVI**) se pueden obtener de igual modo a partir de los alquinos **K-4**.

Otras indicaciones en relación con los esquemas de reacción **A** a **R** y a todos los tipos de compuestos de ejemplo (**I** a **XXVI**):

Para las reacciones de amidación se utilizan métodos de activación de los ácidos carboxílicos, conocidos en la bibliografía. Así, los ácidos se pueden transformar en los cloruros de ácido por ejemplo con SOCl_2 , cloruro de oxalilo/DMF o con el reactivo de *Ghosez* (1-cloro-*N,N*,2-trimetilpropenilamina), los cuales se pueden hacer reaccionar con las respectivas aminas bajo la adición de una base auxiliar tal como, por ejemplo TEA, DIPEA, piridina u otras bases orgánicas convencionales para dar las amidas. Alternativamente, los ácidos carboxílicos se pueden activar con reactivos de acoplamiento especiales tales como, por ejemplo HATU, TBTU, DCC, EDC, PyBOP, CDI y otros reactivos conocidos en la bibliografía y se pueden hacer reaccionar con aminas y bases auxiliares, tal como se describe anteriormente, para dar amidas.

Tanto el radical R^1 como también el radical R^2 de los compuestos **I** a **XXVI** conformes a la invención se pueden modificar, además, en las etapas de reacción no representadas en los esquemas, por lo que se obtienen otros compuestos **I** a **XXVI** conformes a la invención. En estas etapas de reacción se puede tratar de reacciones de sustitución, alquilación, acilación o adición. Ejemplos de tales modificaciones son, por ejemplo, los compuestos **I-35** a **I-41** (Tabla 1) conformes a la invención, los cuales se preparan por reacción de *Buchwald-Hartwig* a partir del compuesto **I-34** conforme a la invención.

Un número significativo de estructuras de educto **ED-1** a **ED-17**, necesarias para la síntesis de compuestos conformes a la invención se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar rutinariamente según métodos generalmente conocidos. Además de esto, se pueden preparar conforme o análogamente a la bibliografía citada a continuación.

Los heteroarilalquinos **ED-2** se pueden preparar según prescripciones conocidas en la bibliografía a partir de los correspondientes halogenuros por una reacción de

acoplamiento cruzado *Sonogashira* catalizada por paladio, con trimetilsililacetileno en presencia de yoduro de cobre (I). Los alquinos protegidos con trimetilsililo que así se originan reaccionan *in situ* con K_2CO_3 o KF por separación del grupo trimetilsililo para dar los alquinos terminales. Alternativamente, los alquinos **ED-2** se preparan también por
5 reacción según *Bestmann-Ohira* a partir de los correspondientes heteroarilaldehídos R^1CHO (**ED-10**). Los aldehídos **ED-10** que se requieren para ello se pueden sintetizar según prescripciones conocidas en la bibliografía, por ejemplo por formulación *Vilsmaier-Haack* de los correspondientes compuestos heteroaromáticos.

Los ácidos borónicos o, respectivamente, derivados de ácido borónico **ED-4**, que se
10 han de utilizar en las reacciones *Suzuki*, se preparan a partir de los correspondientes halogenuros de heteroarilo **ED-6**, los cuales se obtienen por halogenación de los heteroaromáticos.

Las heteroarilazidas **ED-5** se obtienen a partir de heteroarilaminas R^1-NH_2 por diazotación con ácido clorhídrico y sustitución con azida de sodio.

15 Las heteroarilamidinas **ED-7** se pueden obtener por reacción de *Pinner* a partir de heteroarilnitrilos R^1-CN , heteroariltioamidas **ED-8**, a partir de ácidos heteroarilcarboxílicos por amidación y reacción con reactivo de *Lawesson*.

Las heteroarilbromometilcetonas **ED-9** se obtienen a partir de halogenuros de heteroarilo **ED-6** por metalización con magnesio y acilación con cloruro o bromuro de
20 bromoacetilo o alternatively a partir de ácidos heteroarilcarboxílicos **ED-11** por amidación de *Weinreb* con *N,O*-dimetilhidroxilamina, subsiguiente reacción con metil-litio o con un compuesto de *Grignard* y bromación selectiva final.

Las heteroarilhidroxiamidinas **ED-13** se preparan por adición de hidroxilamina a heteroarilnitrilos R^1-CN .

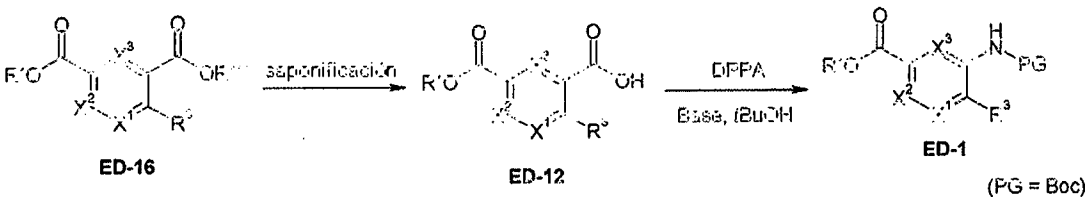
25 Las heteroariloximas **D-17** se obtienen a partir de aldehídos **ED-10** e hidroxilamina.

Además de esto, para la síntesis de otras estructuras de educto o métodos para la construcción de anillos se remite a los siguientes memorias.

WO 2004/050642, WO 2005/056535, WO 2005/090333, WO 2005/115991, US
2006/100204, WO 2008/003770, WO 2009/003999, WO 2009/003998, WO 2008/089034,
30 WO 2007/056016, WO 2007/075896, WO 2008/021388, WO 2005/023761

La estructura heteroarílica de seis anillos **ED-16** (diéster) se puede transformar

también en las estructuras **ED-12** o, respectivamente, **ED-1** por monosaponificación y subsiguiente degradación de *Curtius*:



Los siguientes ejemplos describen la acción biológica de los compuestos conformes a la invención, sin limitar la invención a estos ejemplos.

Los compuestos de la fórmula general (1) se caracterizan por múltiples posibilidades de administración en el área terapéutica. Se han de resaltar aquellas posibilidades de administración en las cuales interviene la inhibición de enzimas de señal específicas, en especial la acción inhibidora sobre la proliferación de células tumorales humanas cultivadas, pero también sobre la proliferación de otras células tales como, por ejemplo, células endoteliales.

Ensayo de quinasas B-Raf (V600E)

En una serie de diluciones se disponen 10 μL de solución de sustancia de ensayo en una placa de múltiples pocillos. La serie de diluciones se selecciona de forma tal que, por lo general, se cubre un intervalo de concentración de 2 μM a 0,119 nM o bien 0,017 nM. En caso de necesidad, la concentración inicial de 2 μM se puede modificar a 50 μM , 10 μM o 0,4 μM o 0,2357 μM y se sigue diluyendo de manera correspondiente. La concentración final de DMSO es del 5%. Se pipetea 10 μL de la solución de B-Raf (V600E)-quinasa (que contiene 0,5 ng de B-Raf (V600E)-quinasa en TrisHCl 20 mM, pH 7,5, EDTA 0,1 mM, EGTA 0,1 mM, ortovanadato de sodio 0,296 mM, 10 % de glicerina, 1 mg/mL de albúmina de suero bovino, ditiotrito 1 mM) y se incuban durante 1 h a TA bajo agitación. La reacción de quinasa se inicia por adición de 20 μL de solución de ATP [concentración final: ATP 250 μM , TrisHCl 30 mM, pH 7,5, 0,02% de Brij, ortovanadato de sodio 0,2 mM, acetato de magnesio 10 mM, EGTA 0,1 mM, cóctel de fosfatasa (Sigma P2850, dilución recomendada por el fabricante), EGTA 0,1 mM] así como 10 μL de solución de MEK1 [que contiene 50 ng de MEK1 biotinilado (preparado a partir de MEK1 purificado según un procedimiento estándar, por ejemplo, con reactivo

EZ-Link Sulfo-NHS-LC-biotina, Pierce 21335) y se lleva a cabo durante 60 min a TA bajo agitación constante. La reacción se detiene con la adición de 12 μ L de una solución 100 mM de EDTA y se sigue incubando durante otros 5 min. 55 μ L de la solución de reacción se transfieren a una placa recubierta con estreptavidina (por ejemplo, Streptawell HighBond, Roche # 11989685001) y se agita ligeramente durante 1 h a TA, para unir el MEK1 biotinilado a la placa. Tras retirar el líquido se lava la placa cinco veces con 200 μ L de 1x PBS por vez y se añaden 100 μ L de solución de anticuerpos primarios más anticuerpos secundarios marcados con Europium[Antiphospho-MEK (Ser217/221), Cell Signaling, # 9121 y Eu-N1 labeled goat-anti-rabbit antibody, Perkin Elmer, # AD0105], el anticuerpo primario se diluye 1:2000 y el anticuerpo secundario se diluye hasta 0,4-0,5 μ g/mL en tampón Delfia Assay (Perkin Elmer, # 1244-111). Tras agitar durante 1 h a TA se separa la solución y se lava cinco veces con 200 μ L de tampón de lavado Delfia por vez (Perkin Elmer # 4010-0010 1244-114). Tras añadir 200 μ L de solución de mejora (Perkin Elmer 4001-0010 1244-105) se agita durante 10 min a TA y luego se mide en un Wallac Victor con el programa „Delfia Time Resolved Fluorescence (Europium)“. De estas curvas de dosis-efecto, se calculan valores de CI_{50} por medio del programa de Software (GraphPadPrizm).

La mayoría de los compuestos, de ejemplo del tipo I a XXVI muestran en este ensayo de inhibición de B-Raf (V600E) una buena a muy buena acción inhibidora, es decir, un valor de CI_{50} inferior a 5 μ M, por lo general, inferior a 1 nM.

Para demostrar que los compuestos conformes a la invención con diferentes elementos estructurales poseen actividad inhibidora, se indican en la Tabla 3 los valores de %CTL de los compuestos de ejemplo a una concentración 2 μ M (las excepciones de esto están marcadas correspondientemente). Un valor de 100 % designa en este caso ausencia de inhibición, y un valor de 0 % la inhibición completa. Los valores %CTL indican la actividad residual de la enzima después de añadir el compuesto inhibidor, en disolvente DMSO, respecto a la actividad de la enzima en disolvente DMSO sin adición de compuesto (testigo). Los valores se determinan con ayuda del ensayo B-Raf(V600E)-quinasa, anteriormente descrito.

Tabla 3

Nº	%CTL
I-1	7.6
I-2	8.0
I-3	8.7
I-4	1.7
I-6	2.1
I-7	2.0
I-8	1.6
I-9	1.4
I-10	1.1
I-12	1.8
I-13	2.3
I-14	1.4
I-15	1.4
I-16	2.0
I-18	2.4
I-20	1.9
I-21	2.2
I-23	5.9
I-24	1.0
I-25	2.2
I-26	1.4
I-27	3.3
I-29	2.5
I-30	6.9
I-32	1.5
I-33	1.4
I-34	1.5
I-35	1.7
I-36	1.8
I-37	2.5
I-38	2.4
I-39	1.5
I-40	1.4
I-41	1.1
I-42	1.6
I-43	1.1
I-44	3.3
I-45	3.2
I-46	6.1
I-47	2.0
I-48	1.7
I-49	6.2
I-50	2.2
I-51	4.0
I-52	1.6
I-53	1.4
I-54	1.2
I-55	1.2

Nº	%CTL
I-56	1.4
I-57	2.3
I-58	5.5
I-59	13.4
I-60	7.2
I-61	8.1
I-62	2.8
I-63	4.6
I-64	6.6
I-65	7.1
I-66	6.4
I-67	2.9
I-68	4.7
I-69	2.8
I-70	10.4
I-71	5.5
I-72	5.1
I-73	1.7
I-74	9.0
I-75	7.3
I-76	2.0
I-77	1.9
I-78	2.8
I-79	3.6
I-80	1.9
I-81	1.2
I-82	1.6
I-83	1.1
I-84	2.4
I-85	1.1
I-86	1.4
I-87	1.7
I-88	1.3
I-89	1.5
I-90	2.1
I-91	2.5
I-92	2.5
I-93	3.5
I-94	3.5
I-95	3.1
I-96	3.4
I-97	3.3
I-98	3.0
I-99	1.9
I-100	3.0
I-101	1.3
I-102	4.6
I-103	3.6

Nº	%CTL
I-104	2.1
I-105	2.0
I-106	1.3
I-107	1.6
I-108	1.7
I-109	1.8
I-110	1.3
I-111	1.8
I-112	2.0
I-113	2.9
I-114	15.6
I-115	1.9
I-116	3.1
I-117	3.1
I-118	2.6
I-119	1.8
I-120	1.7
I-121	2.3
I-122	1.8
I-123	5.8
I-124	1.9
I-125	1.2
I-126	5.7
I-127	6.1
I-128	5.3
I-130	2.2
I-131	2.2
I-132	1.0
I-134	2.6
I-135	2.6
I-136	2.5
I-137	2.5
I-138	2.5
I-139	2.5
I-140	2.2
I-141	2.1
I-142	1.5
I-143	2.2
I-144	1.9
I-145	2.2
I-146	2.0
I-147	3.1
I-148	4.0
I-149	2.1
I-150	4.1
I-151	4.5
I-152	2.4
I-153	1.8

N°	%CTL
I-154	2.9
I-155	2.6
I-164	9.9
I-165	8.9
I-166	7.9
I-167	7.9
I-168	9.8
I-169	8.4
I-170	7.5
I-171	7.7
I-172	8.0
I-173	2.4
I-174	8.1
I-175	8.1
I-176	6.7
I-177	1.9
I-178	2.3
I-179	2.6
I-180	2.9
I-181	2.3
I-182	2.1
I-183	1.8
I-184	2.5
I-185	1.7
I-186	1.5
I-187	4.1
I-188	1.5
I-189	3.8
I-190	4.1
I-191	3.0
I-192	1.9
I-193	3.6
I-194	2.1
I-195	0.8

N°	%CTL
I-196	1.0
I-197	1.0
I-198	1.7
I-199	1.6
I-200	1.0
I-201	1.6
I-202	1.6
I-204	1.0
I-205	0.8
I-206	0.9
XII-1	4.4
XII-2	4.6
XII-3	4.7
XII-5	1.8
XII-6	4.7
XII-7	4.7
XII-8	6.4
XII-9	6.6
XII-10	2.5
XII-11	1.5
XII-12	5.2
XII-13	0.9
XII-14	0.9
XII-15	0.8
XII-16	0.7
XII-17	0.9
XII-18	2.1
XII-19	6.5
XII-20	1.6
XII-21	1.5
XII-22	3.4
XII-23	7.2
XII-24	3.8
XII-25	3.9

N°	%CTL
XII-26	2.2
XII-27	2.4
XII-28	2.0
XII-29	1.6
XII-30	1.8
XII-31	1.9
XII-32	2.9
XII-33	1.7
XII-34	0.8
XII-35	1.7
XII-36	1.3
XII-37	2.3
XII-38	2.1
XII-39	2.5
XII-40	3.0
XII-41	3.1
XII-42	4.3
XII-43	2.1
XII-44	1.9
XII-45	2.9
XII-46	1.8
XII-47	4.0
XII-48	2.4
XII-49	2.3
XII-50	6.8
XII-51	2.3
XII-52	7.0
XII-53	7.0
XII-54	10.8
XII-55	1.8
XII-57	0.9
XII-63	3.8
XII-64	0.9
XII-65	0.9

* medición a 0,29 µM
medición a 1,02 µM
medición a 1,43 µM

5 Medida de la inhibición de la proliferación en células cultivadas de melanoma humano (SK-MEL-28, B-RAF^{V600E} mutadas)

Para medir la proliferación de células tumorales humanas cultivadas, se cultivan células de la línea celular de melanoma SK-MEL-28 [American Type Culture Collection (ATCC)] en medio MEM, suplementado con 10 % de suero fetal de ternero, 2 % de bicarbonato de sodio, piruvato de sodio 1 mM, 1 % de aminoácidos no esenciales (por

10

ejemplo, de Cambrex, N.º BE13-114E) y glutamina 2 mM. Se incorporan células SK-MEL28 en placas de 96 pocillos de fondo plano en una densidad de 2500 células por pocillo en medio MEM suplementado (ver arriba) y se incuba durante la noche en una incubadora (a 37 °C y 5 % de CO₂). Las sustancias activas se vierten en las células en
5 diferentes concentraciones, de modo que se cubre un intervalo de concentraciones de 50 µM a 3,2 nM. En caso de necesidad, la concentración inicial de 50 µM se puede modificar a 10 µM ó 2 µM y se sigue diluyendo de manera concordante (hasta 0,6 nM o 0,12 nM). Después de un período de incubación de otras 72 h, se añaden a cada pocillo 20 µL de reactivo AlamarBlue (Serotec Ltd., # BUF012B) y las células se incuban durante
10 otras 3-6 h. El cambio del color del reactivo AlamarBlue se determina en un espectrofotómetro de fluorescencia (por ejemplo, Gemini, Molecular Devices). Los valores de CE₅₀ se calculan por medio del programa de Software (GraphPadPrizm).

La mayoría de los compuestos de ejemplo del tipo I a XXVI muestran en el ensayo celular SK-MEL-28 una buena a muy buena eficacia, es decir, un valor de CE₅₀ inferior a
15 10 µM, por lo general, inferior a 3 nM.

Medida de la inhibición de la proliferación en células cultivadas de melanoma humano (A375, B-RAF^{V600E} mutadas)

Para medir la proliferación de células tumorales humanas cultivadas, se cultivan células de la línea celular de melanoma A375 [American Type Culture Collection (ATCC)]
20 en medio DMEM, suplementado con 10 % de suero fetal de ternero y 2 % de bicarbonato de sodio. Las sustancias de ensayo se ensayan sobre células A375 de forma correspondiente al protocolo para células SK-MEL28 (véase más arriba), sembrándose sin embargo 5000 células por pocillo.

La mayoría de los compuestos de ejemplo del tipo I a XXVI muestran en el ensayo celular A375 una buena a muy buena eficacia, es decir, un valor de CE₅₀ inferior a 10 µM,
25 por lo general, inferior a 3 nM.

Las sustancias activas se caracterizan porque sobre líneas celulares que no presentan ninguna mutación B-RAF, presentan una actividad antiproliferativa claramente menor, es decir que el valor CE₅₀ por lo regular es 10 veces más elevado que el valor
30 CE₅₀ de líneas celulares B-RAF mutadas.

La selectividad celular de las sustancias activas se pone de manifiesto porque el

valor de EC_{50} de la reducción fosfo-ERK y el valor CE_{50} del efecto antiproliferativo correlaciona en líneas celulares B-RAF mutadas.

Medida de la reducción de la señal fosfo-ERK en células de melanoma humano cultivadas (SK-MEL-28, B-RAF^{V600E} mutadas)

5 Para medir la reducción de la señal fosfo-ERK de células tumorales humanas cultivadas, se cultivan células de la línea celular de melanoma SK-MEL-28 [American Type Culture Collection (ATCC)] en medio MEM, suplementado con 10 % de suero fetal de ternero, 2 % de bicarbonato de sodio, piruvato de sodio 1 mM, 1 % de aminoácidos no
10 células SK-MEL28 en placas de 96 pocillos de fondo plano en una densidad de 7500 células por pocillo en medio MEM suplementado (véase arriba) y se incuba durante la noche en una incubadora (a 37 °C y 5 % de CO₂). Las sustancias activas se añaden a las células en diferentes concentraciones, de modo que se cubre un intervalo de concentraciones de 10 µM a 2,4 nM. En caso de necesidad, la concentración inicial de
15 10 µM se puede modificar a 50 µM ó a 2,5 µM y se sigue diluyendo de manera correspondiente (hasta 12,2 nM o 0,6 nM). Tras un tiempo de incubación de otras 2 h se fijan las células con 4 % de formaldehído y se permeabilizan con 0,1 % de Triton X-100 en PBS. Una unión no específica de anticuerpos se reduce por una incubación con 5 % de leche desnatada en polvo disuelta en TBS-T. El ERK desfosforilizado se detecta con
20 un anticuerpo monoclonal anti-difosforilizado ERK1/2 de ratón (de Sigma, #M8159). Tras las etapas de lavado con 0,1 % de Tween 20 en PBS se detecta el primer anticuerpo ligado del segundo anticuerpo (IgG antirratón de conejo policlonal ligado a peroxidasa, de DAKO #P0161). Tras más etapas de lavado se añade el sustrato (solución de sustrato TMB en peroxidasa de Bender MedSystems #BMS406). La reacción de color se detiene
25 al cabo de algunos minutos con ácido fosfórico 1 M. La coloración se mide con un Spectra max Plus reader de Molecular Devices a 450 nm. Los valores de CE_{50} se calculan por medio del programa de Software (GraphPadPrizm).

Las sustancias de la presente invención son inhibidores de B-Raf-quinasas. Tal como se puede demostrar por medio de la coloración del ADN con posterior análisis de
30 FACS o Cellomics Array Scan, la inhibición de la proliferación producida por los compuestos según la invención es ocasionada sobre todo por impedimento de la entrada en la fase de síntesis del ADN. Las células tratadas se detienen en la fase G1 del ciclo

celular.

De forma correspondiente, los compuestos conformes a la invención se ensayan en referencia a otras células tumorales. Por ejemplo, estos compuestos son activos sobre la línea del carcinoma de colon, por ejemplo Colo205 y se pueden emplear en esta y otras indicaciones. Esto documenta la posibilidad de utilización de los compuestos según la invención para el tratamiento de distintos tipos de tumores.

Debido a sus propiedades biológicas, los compuestos de la fórmula general (1) según la invención, sus tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas, así como las sales de todas las formas previamente mencionadas son apropiados para el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anormal.

A enfermedades de este tipo pertenecen, por ejemplo: las infecciones virales (por ejemplo, HIV y sarcoma de Kaposi), enfermedades inflamatorias y autoinmunes (por ejemplo, colitis, artritis, mal de Alzheimer, glomerulonefritis y curación de heridas), infecciones bacterianas, fúngicas y/o parasitarias, leucemias, linfoma y tumores sólidos (por ejemplo, carcinomas y sarcomas), enfermedades cutáneas (por ejemplo, psoriasis), enfermedades basadas en hiperplasia que están caracterizadas por un aumento de la cantidad de células (por ejemplo, fibroblastos, hepatocitos, células óseas y células de la médula ósea, cartílagos o células de la musculatura lisa o células epiteliales (por ejemplo, hiperplasia del endometrio)), enfermedades óseas y enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, reestenosis e hipertrofia). Además, son de utilidad como protección de células proliferativas (por ejemplo, células del cabello, intestinales, sanguíneas y progenitoras) contra un daño del ADN por radiación, tratamiento con UV y/o tratamiento citostático.

Es posible tratar por ejemplo las siguientes enfermedades cancerosas con compuestos conformes a la invención, pero sin estar limitado a ello: tumores cerebrales tales como, por ejemplo, neurinoma acústico, astrocitomas como astrocitomas fibroquísticos, astrocitoma fibrilar, astrocitoma protoplasmático, astrocitoma gemistocitario, astrocitoma anaplásico y glioblastomas, linfomas cerebrales, metástasis cerebrales, tumor de la hipófisis como prolactinoma, tumor productor de HGH (hormona del crecimiento humano) y tumor productor de ACTH (hormonas adrenocorticotrópica), craneofaringiomas, meduloblastomas, meningeomas y oligodendrogliomas; tumores de los nervios (neoplasmas), tales como por ejemplo tumores del sistema nervioso

vegetativo tales como neuroblastoma del simpático, ganglioneuroma, paraganglioma (feocromocitoma, cromafinoma) y tumor del cuerpo carotídeo, tumores en el sistema nervioso central tales como neuroma de amputación, neurofibroma, neurinoma (neurilemona, schwannoma) y schwannoma maligno, así como tumores en el sistema

5 nervioso central tales como tumores de cerebro y de médula espinal; cáncer intestinal como, por ejemplo, carcinoma de recto, carcinoma de colon, carcinoma anal, tumores del intestino delgado y tumores del duodeno; tumores de los párpados tales como basalioma o carcinoma basocelular; cáncer de páncreas o carcinoma de páncreas; cáncer de vejiga o carcinoma de vejiga; cáncer de pulmón ((carcinoma bronquial) como, por ejemplo,

10 carcinoma bronquial de células pequeñas (carcinoma de las células en avena) y carcinomas bronquiales que no son de las células pequeñas, como carcinoma de epitelio escamoso, adenocarcinomas y carcinomas bronquiales de células grandes; cáncer de pecho, como por ejemplo carcinoma mamario tal como carcinoma ductal infiltrante, carcinoma coloide, carcinoma lobular invasivo, carcinoma tubular, carcinoma adenocítico

15 y carcinoma papilar; linfomas no-Hodgkin (NHL, Non-Hodgkin Lymphoms) como, por ejemplo Linfoma de Burkitt, linfomas no Hodgkin (NHL, Non-Hodgkin Lymphoms) de baja malignidad y mucosis fungoides; cáncer de matriz o carcinoma de endometrio o carcinoma del útero; síndrome de CUP (Cancer of Unknown Primary); cáncer de ovario o carcinoma ovárico, como cáncer mucinoso, endometrial o seroso; cáncer de vesícula

20 biliar; cáncer de conducto biliar, como, por ejemplo, tumor de Klatskin; cáncer de testículos como por ejemplo, seminomas y no seminomas; linfoma (linfosarcoma) tales como, por ejemplo, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin (NHL) tales como leucemia linfática crónica, leucemia de células pilares, inmunocitoma, plasmocitoma (mieloma múltiple), inmunoblastoma, linfoma de Burkitt, micosis fungoides

25 de zona T, linfoblastoma anaplásico de células grandes y linfoblastoma; cáncer de laringe, tal como, por ejemplo, tumores de cuerdas vocales, tumores laríngeos supraglóticos, glóticos y subglóticos; cáncer óseo como, por ejemplo, osteocondroma, condroma, condroblastoma, fibroma condromixoide, osteoma, osteoide-osteoma, osteoblastoma, granuloma eosinófilo, tumor de células gigantes, condrosarcoma,

30 osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células reticulares, plasmocitoma, tumor de células gigantes, displasia fibrosa, quistes óseos juveniles y quistes óseos aneurismáticos; tumores de cabeza-garganta tales como, por ejemplo, tumores de labios, lengua, paladar, suelo bucal, cavidad bucal, encías, paladar, glándulas salivares, faringe, fosas nasales, fosas paranasales, laringe y oído medio; cáncer de hígado, como por

ejemplo el carcinoma de células hepáticas o el carcinoma hepatocelular (HCC); leucemias tales como, por ejemplo, leucemias agudas como leucemia linfática/linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielocítica aguda (AML); leucemias crónicas tales como leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mielocítica crónica (CML); cáncer de estómago o carcinoma de estómago tales como, por ejemplo, adenocarcinoma
5 papilar, tubular y mucinoso, carcinoma celular de anillos cerrados, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células pequeñas y carcinoma no diferenciado; melanomas como por ejemplo melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma lentiginoso maligno y melanoma acrolentiginoso; cáncer de riñones como, por ejemplo carcinoma de células renales o hipernefoma o tumor de Grawitz; cáncer de
10 esófago o carcinoma de esófago; cáncer de pene; cáncer de próstata; cáncer de garganta o carcinoma de faringe tal como por ejemplo, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma orofaríngeo y carcinoma hipofaríngeo; retinoblastoma; cáncer de vagina o carcinoma vaginal; carcinomas del epitelio escamoso, adenocarcinomas, carcinomas en situ, melanomas malignos y sarcomas; carcinomas de glándula tiroides como por ejemplo
15 carcinoma papilar, folicular y medular de tiroides, así como carcinomas anaplásicos; espinalioma, carcinoma de células espinosas y carcinoma de epitelio escamoso de la piel; timomas, cáncer de uretra y cáncer de vulva.

Los nuevos compuestos se pueden utilizar para la prevención, el tratamiento a corto
20 o a largo plazo de las enfermedades previamente mencionadas eventualmente también en combinación con radioterapia o con otros compuestos del "estado de la técnica" tales como, por ejemplo, sustancias citostáticas o citotóxicas, inhibidores de la proliferación celular, sustancias antiangiogénicas, esteroides o anticuerpos.

Los compuestos de la fórmula general **(1)** se pueden utilizar solos o en combinación
25 con otros principios activos según la invención, eventualmente también en combinación con otros principios farmacológicamente activos.

Los agentes quimioterapéuticos, que se pueden administrar en combinación con los compuestos de acuerdo con la invención, comprenden, sin limitación, hormonas, análogos hormonales y antihormonas (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida,
30 acetato de ciproterona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximesterona, medroxiprogesterona, octreotida), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano, atamestano), agonistas y

antagonistas de LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, luprolida), inhibidores de factores de crecimiento (factores de crecimiento tales como, por ejemplo, "factor de crecimiento derivado de plaquetas" y "factor de crecimiento de hepatocitos", inhibidores son, por ejemplo, anticuerpos del "factor de crecimiento", anticuerpos del "receptor del factor de crecimiento" e inhibidores de la tirosina quinasa, tales como, por ejemplo, cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib y trastuzumab); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como metotrexato, raltitrexed, análogos de pirimidina como 5-fluoruracilo, capecitabina y gemcitabina, análogos de purina y adenosina como mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina, fludarabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas tales como doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarubicina, conomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino); agentes de alquilación (por ejemplo, estramustina, mecloretamina, melfalano, clorambucilo, busulfano, dácabazina, ciclofosfamida ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas tales como por ejemplo carmustina y lomustina, tiotepa); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca tales como, por ejemplo, vinblastina, vindesina, vinorelbina y vincristina; y taxanos como paclitaxel, docetaxel); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como por ejemplo etopósido y etopofos, tenipósido, amsacrina, topotecano, Irinotecano, conoxantrona) y diversos productos quimioterapéuticos como amifostina, anagrelida, clodronato, filgrastina, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazona, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfímero.

Las formas de administración apropiadas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones —en especial, soluciones para inyección (s.c., i.v., i.m.) y jugos para infusión, emulsiones o polvos dispersables. En este caso la proporción del o de los compuestos farmacéuticamente activos debe encontrarse en cada caso en el intervalo de 0,1 - 90 % en peso, preferiblemente 0,5 - 50 % en peso de la composición total, es decir en cantidades que sean suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación abajo indicado. En caso necesario, las dosis mencionadas pueden administrarse varias veces al día.

Los correspondientes comprimidos se pueden obtener, por ejemplo, por mezcladura del o de los principios activos con conocidos excipientes, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, disgregantes tales como

almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o medios para obtener el efecto depósito tales como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o acetato de polivinilo. Los comprimidos pueden constar también de varias capas.

- 5 De modo correspondiente, se pueden preparar grageas por revestimiento de núcleos preparados de modo análogo a los comprimidos con agentes utilizados usualmente en revestimientos de grageas, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto retardado o para evitar incompatibilidades, el núcleo también puede estar compuesto por varias capas. De igual
10 manera, para conseguir un efecto de depósito, la envoltura de la gragea puede consistir en varias capas, pudiendo utilizarse los coadyuvantes arriba mencionados en el caso de los comprimidos.

- Los jugos de los principios activos según la invención o bien las combinaciones de principios activos pueden contener además un endulzante como sacarina, ciclamato,
15 flicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo, aromatizantes como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener auxiliares de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa sódica, humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras tales como p-hidroxibenzoatos.

- 20 Las soluciones para inyección e infusión se preparan de manera usual, por ejemplo, agregando agentes isotónicos, agentes conservantes como p-hidroxibenzoatos o estabilizantes como sales alcalinas del ácido etilendiamintetraacético, eventualmente usando emulsionantes y/o dispersantes, en donde por ejemplo, al utilizar agua como diluyente, se pueden utilizar eventualmente disolventes orgánicos como solubilizantes o
25 bien diluyentes auxiliares, y se envasan en frascos para inyección o ampollas.

Las cápsulas que contienen uno o varios principios activos o bien combinaciones de principios activos se pueden preparar, por ejemplo, mezclando los principios activos con vehículos inertes como lactosa o sorbita y envasándolos en cápsulas de gelatina.

- Los supositorios apropiados se pueden preparar, por ejemplo, por mezcla con
30 portadores previstos para ello como grasas neutras o polietilenglicol o bien con sus derivados.

Como excipientes se han de mencionar, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos

farmacéuticamente inocuos como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites de origen vegetal (por ejemplo, aceite de maní o de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerina), vehículos como, por ejemplo, harinas naturales (por ejemplo, caolines, arcillas, talco, tiza), harinas sintéticas (por ejemplo, ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y sacarosa), emulsionantes (por ejemplo, lignina, lejías de sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

La administración se realiza de forma usual, con preferencia por vía oral o transdérmica, con preferencia especial por vía oral. En el caso de la administración oral, los comprimidos pueden contener, por supuesto, además de los vehículos mencionados, también aditivos tales como, por ejemplo, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, junto con otros adicionales como almidón, con preferencia almidón de papa, gelatina y similares. Además, pueden utilizarse conjuntamente para la compresión agentes lubricantes, tales como estearato magnésico, laurilsulfato sódico y talco. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas, a excepción de los coadyuvantes arriba mencionados, pueden mezclarse con diferentes mejoradores del sabor o sustancias colorantes.

Para el caso de la administración parenteral, se pueden utilizar soluciones de los principios activos empleando materiales de soporte líquidos apropiados.

La dosis para la administración intravenosa es de 1–1000 mg por hora, con preferencia entre 5–500 mg por hora.

A pesar de ello, puede ser necesario desviarse eventualmente de las cantidades citadas, y ciertamente en función del peso corporal o, respectivamente del tipo de vía de administración, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo de formulación del mismo y del momento e intervalo con el cual tiene lugar la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente con menos de la cantidad mínima anteriormente citada, mientras que en otros casos se tenga que sobrepasar el límite máximo anteriormente citado. En el caso de la administración de grandes cantidades, puede ser aconsejable distribuirlas en varias dosis individuales a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran la presente invención, pero sin restringir su alcance.

Ejemplos de formulación farmacéutica

A) <u>Comprimidos</u>		<u>por comprimido</u>
	Principio activo de acuerdo con la fórmula (1)	100 mg
	Lactosa	140 mg
5	Almidón de maíz	240 mg
	Polivinilpirrolidona	15 mg
	Estearato de magnesio	<u>5 mg</u>
		500 mg

10 El principio activo triturado finamente, la lactosa y una parte del almidón de maíz se mezclan entre sí. La mezcla se tamiza, a continuación se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. El granulado, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se prensa para formar comprimidos de forma y tamaño apropiados.

15 B <u>Comprimidos</u>		<u>por comprimido</u>
	Principio activo de acuerdo con la fórmula (1)	80 mg
	Lactosa	55 mg
	Almidón de maíz	190 mg
	Celulosa microcristalina	35 mg
20	Polivinilpirrolidona	15 mg
	Carboximetilalmidón sódico	23 mg
	Estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
		400 mg

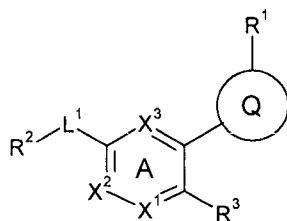
25 El principio activo finamente triturado, una parte del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan entre sí, la mezcla se tamiza y se

elabora con el resto del almidón de maíz y agua para formar un granulado que se seca y se tamiza. A ello se añaden el carboximetilalmidón sódico y el estearato de magnesio, se mezclan y se comprime la mezcla para formar comprimidos de tamaño apropiado.

C) Solución en ampollas

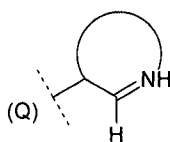
5	Principio activo según fórmula (1)	50 mg
	Cloruro de sodio	50 mg
	Aqua pro inj.	5 mL

El principio activo se disuelve en agua en su propio pH o eventualmente a pH 5,5-6,5 y se mezcla con cloruro de sodio como agente de isotonicidad. La solución
10 obtenida se filtra exenta de pirógenos y el filtrado se envasa en ampollas en condiciones
asépticas, que luego se esterilizan y se cierran por fusión. Las ampollas contienen 5 mg,
25 mg y 50 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES**1. Compuestos de la fórmula general (1)****(1)**

, en donde

R^1 es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 eslabones sustituido eventualmente con uno o
5 varios R^b y/o R^c iguales o diferentes, o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 eslabones con la
estructura parcial **(i)**

**(i)**

en donde el anillo que se une inmediatamente a **Q**, es heteroaromático;

R^2 es un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^b y/o R^c iguales o diferentes,
10 seleccionado del grupo constituido por arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-12 eslabones;

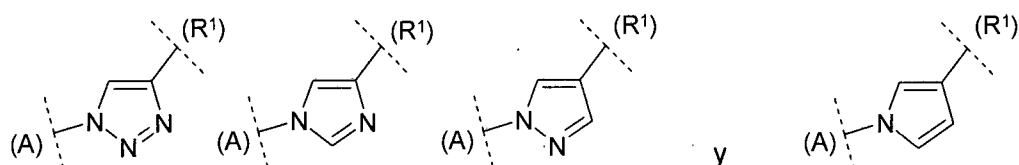
R^3 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(alquilo(C₁₋₄)),
-N(alquilo(C₁₋₄))₂, alquiloC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, haloalcoxiC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₅ y
halógeno;

X^1 , X^2 y X^3 en cada caso independientemente entre sí, se eligen del grupo constituido por
15 nitrógeno y CR⁴,

en donde al menos uno o máximo dos de los átomos X^1 , X^2 y X^3 en el anillo A son
átomos de nitrógeno y cada R^4 en cada caso independientemente entre sí se
selecciona del grupo constituido por hidrógeno, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(alquiloC₁₋₄),
-N(alquiloC₁₋₄))₂, alquiloC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, haloalcoxiC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₅

y halógeno;

Q se selecciona del grupo constituido por



en donde en los heteroarilos con cinco anillos anteriormente descritos uno hasta tres átomos de hidrógeno de los anillos, en cada caso independientemente entre sí, pueden estar sustituidos con alquiloC₁₋₆;

L¹ se selecciona del grupo constituido por (R²)-C(O)NH- y (R²)-NHC(O)-;

cada **R^b** es un sustituyente adecuado, seleccionado en cada caso independientemente entre sí del grupo constituido por -OR^c, -SR^c, -NR^cR^c, -ONR^cR^c, -N(OR^c)R^c, -NR^gNR^cR^c, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^c, -C(O)NR^gNR^cR^c, -C(O)NR^gOR^c, -C(NR^g)R^c, -N=CR^cR^c, -C(NR^g)OR^c, -C(NR^g)NR^cR^c, -C(NR^g)NR^gNR^cR^c, -C(NOR^g)R^c, -C(NOR^g)NR^cR^c, -C(NNR^gR^g)R^c, -OS(O)R^c, -OS(O)OR^c, -OS(O)NR^cR^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)₂OR^c, -OS(O)₂NR^cR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)OR^c, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NR^g)R^c, -OC(NR^g)NR^cR^c, -ONR^gC(O)R^c, -S(O)R^c, -S(O)OR^c, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂R^c, -S(O)₂OR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -NR^gC(O)R^c, -NR^gC(O)OR^c, -NR^gC(O)NR^cR^c, -NR^gC(O)NR^gNR^cR^c, -NR^gC(NR^g)R^c, -N=CR^cNR^cR^c, -NR^gC(NR^g)OR^c, -NR^gC(NR^g)NR^cR^c, -NR^gC(NOR^g)R^c, -NR^gS(O)R^c, -NR^gS(O)OR^c, -NR^gS(O)₂R^c, -NR^gS(O)₂OR^c, -NR^gS(O)₂NR^cR^c, -NR^gNR^gC(O)R^c, -NR^gNR^gC(O)NR^cR^c, -NR^gNR^gC(NR^g)R^c y -N(OR^g)C(O)R^c, así como por los sustituyentes bivalentes =O, =S, =NR^g, =NOR^g, =NNR^gR^g y =NNR^gC(O)NR^gR^g, en donde estos sustituyentes bivalentes sólo pueden ser sustituyentes en sistemas anulares no aromáticos;

cada **R^c** es, en cada caso de manera independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios **R^d** y/o **R^e** iguales o diferentes, seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, heteroalquilo de 2-6 eslabones, halogenoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-12 eslabones y heterocicloalquilo de 3-14 eslabones;

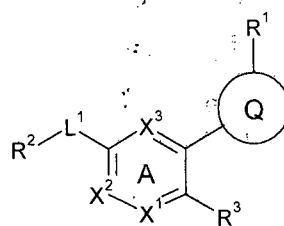
- cada R^d es un sustituyente adecuado seleccionado independientemente entre sí del grupo constituido por $-OR^e$, $-SR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(OR^e)R^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-C(O)F^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)NR^gNR^eR^e$, $-C(O)NR^gOR^e$, $-C(NR^g)R^e$, $-N=CR^eR^e$, $-C(NR^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NR^g)NR^gNR^eR^e$, $-C(NOR^g)R^e$, $-C(NOR^g)NR^eR^e$, $-C(NNR^gR^g)R^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)R^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-ONR^gC(O)R^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-NR^gC(O)R^e$, $-NR^gC(O)OR^e$, $-NR^gC(O)NR^eR^e$, $-NR^gC(O)NR^gNR^eR^e$, $-NR^gC(NR^g)R^e$, $-N=CR^eNR^eR^e$, $-NR^gC(NR^g)OR^e$, $-NR^gC(NR^g)NR^eR^e$, $-NR^gC(NR^g)SR^e$, $-NR^gC(NOR^g)R^e$, $-NR^gS(O)R^e$, $-NR^gS(O)OR^e$, $-NR^gS(O)_2R^e$, $-NR^gS(O)_2OR^e$, $-NR^gS(O)_2NR^eR^e$, $-NR^gNR^gC(O)R^e$, $-NR^gNR^gC(O)NR^eR^e$, $-NR^gNR^gC(NR^g)R^e$ y $-N(OR^g)C(O)R^e$, así como por los sustituyentes bivalentes $=O$, $=S$, $=NR^g$, $=NOR^g$, $=NNR^gR^g$ y $=NNR^gC(O)NR^eR^e$, en donde estos sustituyentes bivalentes sólo pueden ser sustituyentes en sistemas anulares no aromáticos;
- 15 cada R^e es, en cada caso independientemente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^f y/o R^g iguales o diferentes, seleccionado del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 eslabones, halogenoalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-12 eslabones y heterocicloalquilo de 3-14 eslabones;
- 20 cada R^f es un sustituyente adecuado seleccionado independientemente entre sí del grupo constituido por $-OR^g$, $-SR^g$, $-NR^gR^g$, $-ONR^gR^g$, $-N(OR^g)R^g$, $-N(R^h)NR^gR^g$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-C(O)NR^hNR^gR^g$, $-C(O)NR^hOR^g$, $-C(NR^h)R^g$, $-N=CR^gR^g$, $-C(NR^h)OR^g$, $-C(NR^h)NR^gR^g$, $-C(NR^h)NR^hNR^gR^g$, $-C(NOR^h)R^g$, $-C(NOR^h)NR^gR^g$, $-C(NNR^hR^h)R^g$, $-OS(O)R^g$, $-OS(O)OR^g$, $-OS(O)NR^gR^g$, $-OS(O)_2R^g$, $-OS(O)_2OR^g$, $-OS(O)_2NR^gR^g$, $-OC(O)F^g$, $-OC(O)OR^g$, $-OC(O)NR^gR^g$, $-OC(NR^h)R^g$, $-OC(NR^h)NR^gR^g$, $-ONR^hC(O)R^g$, $-S(O)F^g$, $-S(O)OR^g$, $-S(O)NR^gR^g$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)_2OR^g$, $-S(O)_2NR^gR^g$, $-NR^hC(O)R^g$, $-NR^hC(O)OR^g$, $-NR^hC(O)NR^gR^g$, $-NR^hC(O)NR^hNR^gR^g$, $-NR^hC(NR^h)R^g$, $-N=CR^gNR^gR^g$, $-NR^hC(NR^h)OR^g$, $-NR^hC(NR^h)NR^gR^g$, $-NR^hC(NOR^h)R^g$, $-NR^hS(O)R^g$, $-NR^hS(O)OR^g$, $-NR^hS(O)_2R^g$, $-NR^hS(O)_2OR^g$, $-NR^hS(O)_2NR^gR^g$, $-NR^hNR^hC(O)R^g$, $-NR^hNR^hC(O)NR^gR^g$, $-NR^hNR^hC(NR^h)R^g$ y $-N(OR^h)C(O)R^g$, así como por los sustituyentes bivalentes $=O$, $=S$, $=NR^h$, $=NOR^h$, $=NNR^hR^h$ y $=NNR^hC(O)NR^hR^h$, en donde estos sustituyentes bivalentes sólo pueden ser sustituyentes en sistemas anulares no aromáticos;
- 30

5 cada R^g es, en cada caso independientemente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^h iguales o diferentes, seleccionado del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 eslabones, halogenoalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-12 eslabones y heterocicloalquilo de 3-14 eslabones;

cada R^h , en cada caso independientemente entre sí, se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 eslabones, halogenoalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-12 eslabones y heterocicloalquilo de 3-14 eslabones

10 en donde los compuestos (1) también se presentan eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas o también en forma de sales correspondientes farmacológicamente inocuas de todas las formas antes mencionadas.

2. Compuestos de la fórmula general (1)



(1)

15 , en donde

R^1 es un heteroarilo de 5-10 eslabones sustituido eventualmente con uno o varios R^b y/o R^c iguales o diferentes

R^2 es un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^b y/o R^c iguales o diferentes, seleccionado del grupo constituido por arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-12 eslabones;

20 R^3 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(alquilo(C_{1-4})), -N(alquilo(C_{1-4}))₂, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-5} y halógeno;

X^1 , X^2 y X^3 en cada caso independientemente entre sí, se eligen del grupo constituido por nitrógeno y CR^4 ,

en donde al menos uno o máximo dos de los átomos X^1 , X^2 y X^3 son átomos de nitrógeno y cada R^4 , en cada caso independientemente entre sí, se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(alquiloC₁₋₄), -N(alquiloC₁₋₄)₂, alquiloC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, haloalcoxiC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₅ y halógeno;

Q es un compuesto heteroaromático de cinco eslabones sustituido eventualmente con un alquiloC₁₋₆, con uno a tres heteroátomos, seleccionados independientemente entre sí del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre,

en donde el anillo **A** y R^1 , en cuanto a su unión con **Q** entre sí, se dispone en una posición 1,3 y los anillos **A** y **Q** se enlazan por una unión carbono-carbono;

L^1 se selecciona del grupo constituido por $(R^2)-C(O)NH-$ y $(R^2)-NHC(O)-$;

cada R^b es un sustituyente adecuado, seleccionado en cada caso independientemente entre sí del grupo constituido por -OR^c, -SR^c, -NR^cR^c, -ONR^cR^c, -N(OR^c)R^c, -NR^gNR^cR^c, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^c, -C(O)NR^gNR^cR^c, -C(O)NR^gOR^c, -C(NR^g)R^c, -N=CR^cR^c, -C(NR^g)OR^c, -C(NR^g)NR^cR^c, -C(NR^g)NR^gNR^cR^c, -C(NOR^g)R^c, -C(NOR^g)NR^cR^c, -C(NHNR^gR^g)R^c, -OS(O)R^c, -OS(O)OR^c, -OS(O)NR^cR^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)₂OR^c, -OS(O)₂NR^cR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)OR^c, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NR^g)R^c, -OC(NR^g)NR^cR^c, -ONR^gC(O)R^c, -S(O)R^c, -S(O)OR^c, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂R^c, -S(O)₂OR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -NR^gC(O)R^c, -NR^gC(O)OR^c, -NR^gC(O)NR^cR^c, -NR^gC(O)NR^gNR^cR^c, -NR^gC(NR^g)R^c, -N=CR^cNR^cR^c, -NR^gC(NR^g)OR^c, -NR^gC(NR^g)NR^cR^c, -NR^gC(NOR^g)R^c, -NR^gS(O)R^c, -NR^gS(O)OR^c, -NR^gS(O)₂R^c, -NR^gS(O)₂OR^c, -NR^gS(O)₂NR^cR^c, -NR^gNR^gC(O)R^c, -NR^gNR^gC(O)NR^cR^c, -NR^gNR^gC(NR^g)R^c y -N(OR^g)C(O)R^c, así como por los sustituyentes bivalentes =O, =S, =NR^g, =NOR^g, =NNR^gR^g y =NNR^gC(O)NR^gR^g, en donde estos sustituyentes bivalentes solo pueden ser sustituyentes en sistemas anulares no aromáticos;

cada R^c es, en cada caso de manera independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^d y/o R^e iguales o diferentes, seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, heteroalquilo de 2-6 eslabones, halogenoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-12 eslabones y heterocicloalquilo de

3-14 eslabones;

cada R^d es un sustituyente adecuado y, en cada caso, seleccionado independientemente entre sí del grupo constituido por $-OR^e$, $-SR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(OR^e)R^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)NR^gNR^eR^e$,
 5 $-C(O)NR^gOR^e$, $-C(NR^g)R^e$, $-N=CR^eR^e$, $-C(NR^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NR^g)NR^gNR^eR^e$,
 $-C(NOR^g)R^e$, $-C(NOR^g)NR^eR^e$, $-C(NNR^gR^g)R^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$,
 $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$,
 $-OC(NR^g)R^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-ONR^gC(O)R^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2R^e$,
 $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-NR^gC(O)R^e$, $-NR^gC(O)OR^e$, $-NR^gC(O)NR^eR^e$,
 10 $-NR^gC(O)NR^gNR^eR^e$, $-NR^gC(NR^g)R^e$, $-N=CR^eNR^eR^e$, $-NR^gC(NR^g)OR^e$, $-NR^gC(NR^g)NR^eR^e$,
 $-NR^gC(NR^g)SR^e$, $-NR^gC(NOR^g)R^e$, $-NR^gS(O)R^e$, $-NR^gS(O)OR^e$, $-NR^gS(O)_2R^e$,
 $-NR^gS(O)_2OR^e$, $-NR^gS(O)_2NR^eR^e$, $-NR^gNR^gC(O)R^e$, $-NR^gNR^gC(O)NR^eR^e$,
 $-NR^gNR^gC(NR^g)R^e$ y $-N(OR^g)C(O)R^e$, así como por los sustituyentes bivalentes $=O$, $=S$,
 $=NR^g$, $=NOR^g$, $=NNR^gR^g$ y $=NNR^gC(O)NR^gR^g$, en donde estos sustituyentes bivalentes
 15 sólo pueden ser sustituyentes en sistemas anulares no aromáticos.

cada R^e es, en cada caso independientemente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^f y/o R^g iguales o diferentes, seleccionado del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 eslabones, halogenoalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-12 eslabones y heterocicloalquilo de 3-14
 20 eslabones;

cada R^f es un sustituyente adecuado seleccionado independientemente entre sí del grupo constituido por $-OR^g$, $-SR^g$, $-NR^gR^g$, $-ONR^gR^g$, $-N(OR^g)R^g$, $-N(R^h)NR^gR^g$, halógeno, $-CN$,
 $-NO_2$, $-N_3$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-C(O)NR^hNR^gR^g$, $-C(O)NR^hOR^g$,
 $-C(NR^h)R^g$, $-N=CR^gR^g$, $-C(NR^h)OR^g$, $-C(NR^h)NR^gR^g$, $-C(NR^h)NR^hNR^gR^g$, $-C(NOR^h)R^g$,
 25 $-C(NOR^h)NR^gR^g$, $-C(NNR^hR^h)R^g$, $-OS(O)R^g$, $-OS(O)OR^g$, $-OS(O)NR^gR^g$, $-OS(O)_2R^g$,
 $-OS(O)_2OR^g$, $-OS(O)_2NR^gR^g$, $-OC(O)R^g$, $-OC(O)OR^g$, $-OC(O)NR^gR^g$, $-OC(NR^h)R^g$,
 $-OC(NR^h)NR^gR^g$, $-ONR^hC(O)R^g$, $-S(O)R^g$, $-S(O)OR^g$, $-S(O)NR^gR^g$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)_2OR^g$,
 $-S(O)_2NR^gR^g$, $-NR^hC(O)R^g$, $-NR^hC(O)OR^g$, $-NR^hC(O)NR^gR^g$, $-NR^hC(O)NR^hNR^gR^g$,
 $-NR^hC(NR^h)R^g$, $-N=CR^gNR^gR^g$, $-NR^hC(NR^h)OR^g$, $-NR^hC(NR^h)NR^gR^g$, $-NR^hC(NOR^h)R^g$,
 30 $-NR^hS(O)R^g$, $-NR^hS(O)OR^g$, $-NR^hS(O)_2R^g$, $-NR^hS(O)_2OR^g$, $-NR^hS(O)_2NR^gR^g$,
 $-NR^hNR^hC(O)R^g$, $-NR^hNR^hC(O)NR^gR^g$, $-NR^hNR^hC(NR^h)R^g$ y $-N(OR^h)C(O)R^g$, así como por los sustituyentes bivalentes $=O$, $=S$, $=NR^h$, $=NOR^h$, $=NNR^hR^h$ y $=NNR^hC(O)NR^hR^h$, en

donde estos sustituyentes bivalentes sólo pueden ser sustituyentes en sistemas anulares no aromáticos;

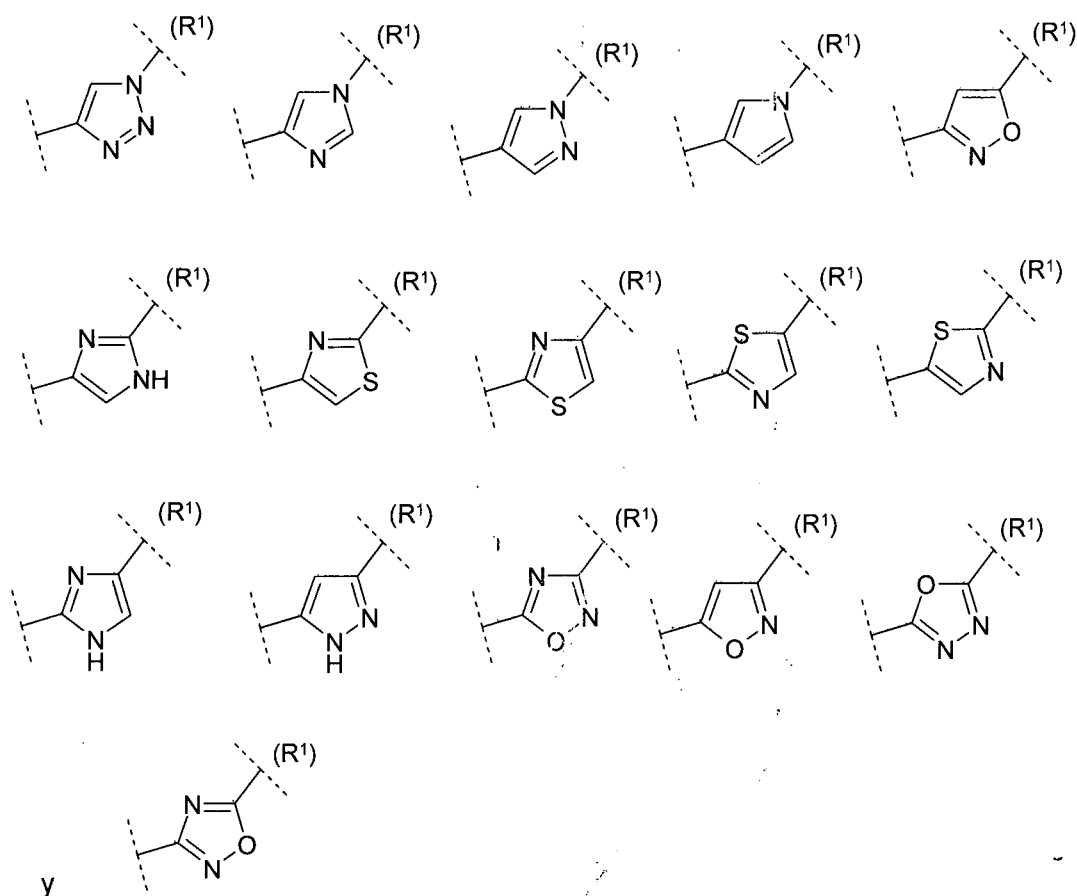
cada R^g es, en cada caso independientemente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^h iguales o diferentes, seleccionado del grupo
5 constituido por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 eslabones, halogenoalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-12 eslabones y heterocicloalquilo de 3-14 eslabones;

cada R^h , en cada caso independientemente entre sí, está seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 eslabones, halogenoalquilo
10 C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-12 eslabones y heterocicloalquilo de 3-14 eslabones

en donde los compuestos (1) también se presentan eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas o también en forma de sales correspondientes farmacológicamente inocuas de todas las
15 formas antes mencionadas;

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, en donde

Q se selecciona del grupo constituido por



4. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 2 o 3, en donde

R^1 es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 eslabones sustituido eventualmente con uno o varios R^b y/o R^c iguales o diferentes, o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 eslabones, y

5 R^b y R^c son tales como se han definido en la reivindicación 2.

5. Compuestos conformes a la reivindicación 1 o 2 o 4, en donde

en el caso de R^1 se trata de un heteroarilo, el cual está sustituido por uno o varios R^{b2} y/o R^{c2} iguales o diferentes;

10 cada R^{b2} es un sustituyente adecuado, seleccionado en cada caso del grupo constituido por halógeno, $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, $-SR^{c2}$, $-C(O)R^{c2}$, $-S(O)_2R^{c2}$, $-S(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-NHC(O)R^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(O)OR^{c2}$, $-CN$, $-NO_2$ y halógeno, así como por el sustituyente bivalente $=O$, donde este sustituyente bivalente sólo puede ser sustituyente

en sistemas anulares no aromáticos;

cada R^{e2} es, en cada caso de manera independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^d y/o R^e iguales o diferentes, seleccionado del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-12 eslabones y heterocicloalquilo de 3-14 eslabones;

cada R^{g2} es un sustituyente adecuado seleccionado en cada caso independientemente entre sí del grupo constituido por $-OR^{g2}$, $-NR^{g2}R^{g2}$, halógeno y $-C(O)OR^{g2}$;

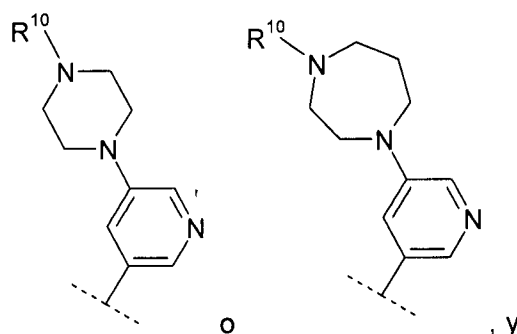
cada R^{f2} es, en cada caso de manera independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^{f2} y/o R^{g2} iguales o diferentes, seleccionado del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} y heterocicloalquilo de 3-14 eslabones;

cada R^{f2} es un sustituyente adecuado seleccionado en cada caso independientemente entre sí del grupo constituido por $-OR^{g2}$, $-CN$, $-C(O)NR^{g2}$ y halógeno;

cada R^{g2} en cada caso de modo independiente entre sí se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} y arilo C_{6-10} .

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, en donde

R^1 representa



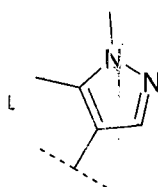
R^{10} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} ,

en donde los radicales anteriormente definidos, siempre que sea posible, pueden estar sustituidos eventualmente por uno o varios sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados del grupo constituido por $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-halo$ alquilo C_{1-6} ,

-O-cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquiloC₁₋₆) y -C(O)N(alquiloC₁₋₆)₂.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, en donde

R¹ representa



5

8. Compuestos conformes a una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde

X¹ representa nitrógeno, X² representa CR⁴⁻¹ y X³ representa CR⁴⁻², y

R⁴⁻¹ y R⁴⁻² en cada caso independientemente entre sí, se seleccionan del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro y metilo, y al menos uno de los radicales R⁴⁻¹ y R⁴⁻² representa hidrógeno.

10

9. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en donde

R² es un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^b y/o R^c iguales o diferentes, seleccionado del grupo constituido por fenilo y heteroarilo de 5-6 eslabones;

R^b y R^c son tales como se han definidos en la reivindicación 1.

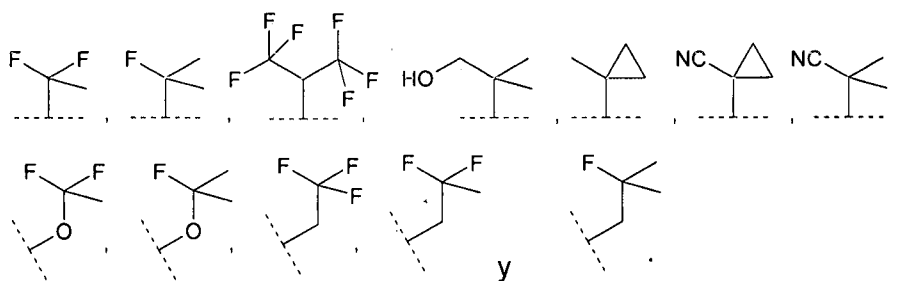
15

10. Compuestos conformes a la reivindicación 9, en donde

en el caso de R² se trata de un heteroarilo, el cual se ha seleccionado del grupo constituido por furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidilo, y que eventualmente está sustituido con uno o dos sustituyentes, en cada caso seleccionados independientemente entre sí del grupo constituido por cicloalquiloC₃₋₇, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 eslabones, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, 1-metilpropilo, isobutilo, *sec.*-butilo, *terc.*-butilo, *n*-pentilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, isopentilo, neopentilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, *terc.*-butoxi,

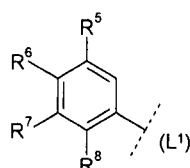
20

trifluorometoxi,



11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 9, en donde

R² representa un fenilo



5

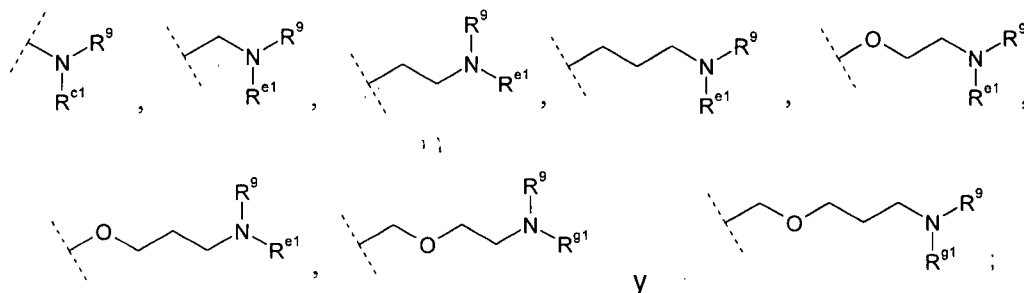
R⁵ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -O-alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, -O-haloalquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₇ y heterocicloalquilo de 3-7 eslabones, estando sustituidos eventualmente todos los radicales anteriormente citados con alquiloC₁₋₆, -CN u -OH;

10

R⁶ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -O-alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, -O-haloalquiloC₁₋₆, -CN, -OH, halógeno, -NH-alquiloC₁₋₆ y -N(alquiloC₁₋₆)₂, los dos últimamente citados sustituidos eventualmente en la parte alquilo con un sustituyente -N(alquiloC₁₋₆)₂;

15

R⁷ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, -O-alquiloC₁₋₆, halógeno, -NHS(O)₂-alquiloC₁₋₆, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH-alquiloC₁₋₆, -S(O)₂N(alquiloC₁₋₆)₂,



R^9 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{c1} es hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^b y/o R^c iguales o diferentes, seleccionado del grupo constituido por alquilo C_{1-6} y heterocicloalquilo de 3-14 eslabones;

5 cada R^{d1} es un sustituyente adecuado seleccionado en cada caso independientemente entre sí del grupo constituido por $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$ y halógeno;

10 cada R^{e1} es, en cada caso de manera independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^d y/o R^e iguales o diferentes, seleccionado del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-12 eslabones y heterocicloalquilo de 3-14 eslabones;

15 cada R^{f1} es un sustituyente apropiado y seleccionado en cada caso de modo independiente entre sí del grupo compuesto por $-OR^{g1}$, $-NR^{g1}R^{g1}$ y halógeno, así como por el sustituyente bivalente $=O$, el cual sólo puede ser sustituyente en sistemas de anillos no aromáticos;

20 cada R^{g1} en cada caso de modo independiente entre sí es hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^{h1} , seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-12 eslabones y heterocicloalquilo de 3-14 eslabones;

cada R^{h1} se selecciona independientemente entre sí del grupo constituido por alquilo C_{1-6} y por el sustituyente bivalente $=O$, el cual sólo puede ser sustituyente en sistemas anulares no aromáticos;

o

25 el grupo $-NR^9R^{c1}$ representa un heterocicloalquilo de 3-14 eslabones con contenido de nitrógeno o un heteroarilo de 5-12 eslabones, eventualmente sustituido con uno o varios radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo constituido por R^{d1} y R^{e1} ;

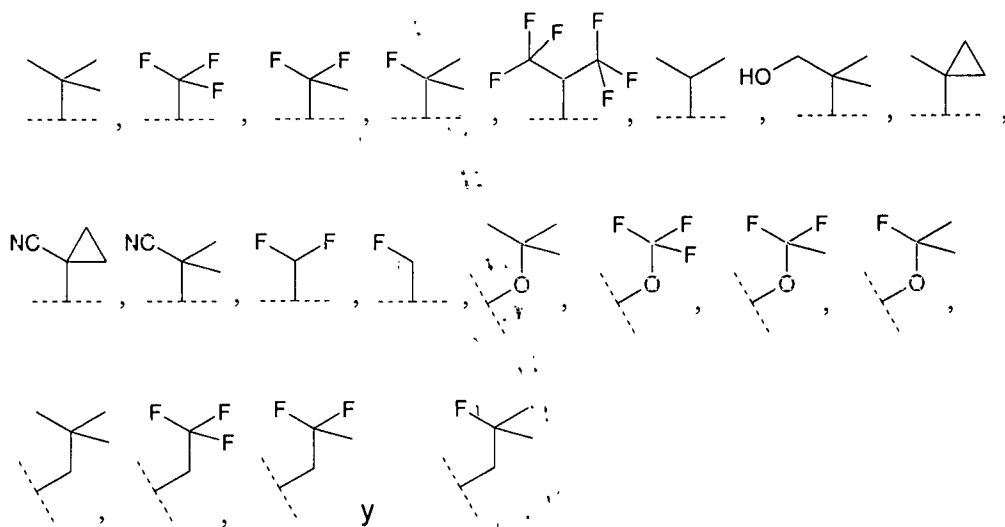
el grupo $-NR^9R^{91}$ representa un heterocicloalquilo de 3-14 eslabones con contenido de nitrógeno o un heteroarilo de 5-12 eslabones, eventualmente sustituido con uno o varios radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo constituido por R^{91} y R^{91} ;

5 die Gruppe $-NR^9R^{91}$ representa un heterocicloalquilo de 3-14 eslabones con contenido de nitrógeno o un heteroarilo de 5-12 eslabones, sustituido eventualmente con uno o varios radicales R^{91} iguales o diferentes;

R^8 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -CN, halógeno, heteroarilo de 5-12 eslabones y heterocicloalquilo de 3-14 eslabones.

12. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 11, en donde

R^5 está seleccionado del grupo compuesto por



13. Compuestos conformes a la reivindicación 1 seleccionados del grupo constituido por

I-1 *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-2 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-*N*-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-nicotinamida;

20 I-3 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-*N*-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-

5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;

I-4 N-(5-*terc*-butil-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

5 **I-5** N-(5-*terc*-butil-2*H*-pirazol-3-il)-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-6 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-N-[4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;

I-7 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-N-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-6-metil-nicotinamida;

10 **I-8** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-N-(2-metil-5 trifluorometil-fenil)-nicotinamida;

I-9 N-(5-*terc*-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

15 **I-10** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-N-[4-fluoro-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-nicotinamida;

I-11 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-N-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-6-metil-nicotinamida;

I-12 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-N-(3-pirrolidin-1-ilmetil-5-trifluorometil-fenil)-nicotinamida;

20 **I-13** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-N-[3-(isopropilamino-metil)-2-metoxi-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-nicotinamida;

I-14 5-[4-(2-acetilamino-tiazol-5-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-nicotinamida;

25 **I-15** 5-[4-(2-acetilamino-tiazol-5-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-N-(3-pirrolidin-1-ilmetil-5-trifluorometil-fenil)-nicotinamida;

I-16 5-[4-(2-acetilamino-tiazol-5-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;

I-17 5-[4-(2-acetilamino-tiazol-5-il)-1,2,3-triazol-1-il]-N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-nicotinamida;

30 **I-18** 6-metil-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-5-(4-pirimidin-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-nicotinamida;

- I-19** *N*-[4-fluoro-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-5-(4-pirimidin-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-nicotinamida;
- I-20** *N*-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-4-metil-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-5-(4-pirimidin-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-nicotinamida;
- 5 **I-21** *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-5-(4-pirimidin-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-nicotinamida;
- I-22** *N*-(5-*tert*-butil-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-6-metil-5-(4-pirimidin-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-nicotinamida;
- I-23** 6-metil-5-(4-pirimidin-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-nicotinamida;
- 10 **I-24** 5-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-*N*-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;
- I-25** *N*-[4-fluoro-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-5-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- I-26** *N*-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-4-metil-5-trifluorometil-fenil]-5-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- 15 **I-27** *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-5-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- I-28** *N*-(5-*tert*-butil-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-5-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- 20 **I-29** 5-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-*N*-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-nicotinamida;
- I-30** *N*-(5-*tert*-butil-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-6-metil-5-[4-(6-metil-imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-nicotinamida;
- I-31** *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-5-[4-(6-metil-imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-nicotinamida;
- 25 **I-32** 6-metil-5-[4-(6-metil-imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-*N*-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-nicotinamida;
- I-33** *N*-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-6-metil-5-[4-(6-metil-imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-nicotinamida;
- 30 **I-34** 5-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-*N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-nicotinamida;

- I-35** *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-5-[4-(5-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-nicotinamida;
- I-36** *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-5-[4-(5-perhidro-1,4-oxazepin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-nicotinamida;
- 5 **I-37** *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-5-[4-[5-(tetrahidro-furan-3-ilamino)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-nicotinamida;
- I-38** *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-5-(4-[5-[metil-(tetrahidro-furan-3-il)-amino]-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il)-nicotinamida;
- I-39** *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-5-[4-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-nicotinamida;
- 10 **I-40** *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-5-[4-[5-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-nicotinamida;
- I-41** *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-[4-[5-(2-metoxi-etilamino)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- 15 **I-42** *N*-(3-*terc*-butil-isoxazol-5-il)-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- I-43** *N*-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-4-metil-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-5-(4-tiazol-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-nicotinamida;
- I-44** 6-metil-5[4-(6-metil-imidazo[1,2- α]pirazin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-*N*-[4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;
- 20 **I-45** 6-metil-5-[4-(6-metil-imidazo[1,2- α]pirazin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-*N*-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;
- I-46** *N*-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-4-metil-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-5-(4-piridin-3-il-1,2,3-triazol-1-il)-nicotinamida;
- 25 **I-47** 5-[4-(6-acetilamino-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-*N*-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-4-metil-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-nicotinamida;
- I-48** 5-[4-(2-acetilamino-tiazol-5-il)-1,2,3-triazol-1-il]-*N*-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-4-metil-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-nicotinamida;
- I-49** 5-[4-(5-ciano-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-*N*-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-4-metil-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-nicotinamida;
- 30 **I-50** *N*-[3-(isopropilamino-metil)-4-metoxi-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-5-[4-(6-metil-

imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-nicotinamida;

I-51 6-metil-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-5-(4-tiazol-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-nicotinamida;

I-52 N-(4-cloro-3-dimetilaminometil-5-trifluorometil-fenil)-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-53 N-(4-cloro-3-pirrolidin-1-ilmetil-5-trifluorometil-fenil)-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-54 N-[4-cloro-3-(isopropilamino-metil)-5-trifluorometil-fenil]-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-55 N-[4-cloro-3-(isobutilamino-metil)-5-trifluorometil-fenil]-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-56 N-(3-bromo-4-metil-5-trifluorometil-fenil)-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-57 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-N-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-4-metil-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-nicotinamida;

I-58 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-N-[3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-nicotinamida;

I-59 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-N-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-nicotinamida;

I-60 N-{3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-5-trifluorometil-fenil}-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-61 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-N-(4-metil-3-morfolin-4-il)-5-trifluorometil-fenil)-nicotinamida;

I-62 N-(3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-63 N-[3-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-4-metil-5-trifluorometil-fenil]-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-64 N-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-6-metil-5-(4-pirimidin-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-nicotinamida;

I-65 N-[3-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-4-metil-5-trifluorometil-fenil]-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

- I-66** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-*N*-(4-metil-3-piperidin-1-il)-5-trifluorometil-fenil)-nicotinamida;
- I-67** 6-metil-*N*-[4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-5-(4-pirimidin-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-nicotinamida;
- 5 **I-68** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-*N*-(3-etilamino-4-metil-5-trifluorometil-fenil)-6-metil-nicotinamida;
- I-69** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-*N*-(3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-fenil)-nicotinamida;
- I-70** *N*-[3-(2-dimetilamino-etilamino)-4-metil-5-trifluorometil-fenil]-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- 10 **I-71** *N*-{3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-4-metil-5-trifluorometil-fenil}-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-yl]-6-metil-nicotinamida;
- I-72** 6-metil-5-(4-pirimidin-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-(3-pirrolidin-1-ilmetil-5-trifluorometil-fenil)-nicotinamida;
- 15 **I-73** *N*-(3-dietilamino-5-trifluorometil-fenil)-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- I-74** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-*N*-(3-piperidin-1-il-5-trifluorometil-fenil)-nicotinamida;
- I-75** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-*N*-(3-etilamino-5-trifluorometil-fenil)-6-metil-nicotinamida;
- 20 **I-76** *N*-[3-((*R*)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- I-77** *N*-[3-((*S*)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- 25 **I-78** *N*-[3-(2-dimetilamino-etilamino)-5-trifluorometil-fenil]-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- I-79** 6-metil-*N*-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-5-(4-pirimidin-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-nicotinamida;
- I-80** *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-5-(4-piridin-3-il-1,2,3-triazol-1-il)-nicotinamida;
- 30 **I-81** 6-metil-5-(4-tiazol-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-nicotinamida;
- I-82** *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-5-(4-tiazol-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-nicotinamida;

- I-83** *N*-(5-*tert*-butil-2*H*-pirazol-3-il)-6-metil-5-(4-tiazol-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-nicotinamida;
- I-84** *N*-(5-*tert*-butil-2*H*-pirazol-3-il)-5-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- I-85** 5-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-*N*-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;
- 5 **I-86** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-*N*-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;
- I-87** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-*N*-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;
- 10 **I-88** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-*N*-[3-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;
- I-89** *N*-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-6-metil-5-(4-tiazol-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-nicotinamida;
- I-90** *N*-(4-cloro-3-pirrolidin-1-ilmetil-5-trifluorometil-fenil)-5-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- 15 **I-91** 5-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-*N*-(3-pirrolidin-1-ilmetil-5-trifluorometil-fenil)-nicotinamida;
- I-92** 5-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-*N*-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-6-metil-nicotinamida;
- 20 **I-93** *N*-(3-dimetilaminometil-4-metil-5-trifluorometil-fenil)-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- I-94** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-*N*-(3-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil)-4-metil-5-trifluorometil-fenil)-6-metil-nicotinamida;
- I-95** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-*N*-[3-(isobutilamino-metil)-4-metoxi-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-nicotinamida;
- 25 **I-96** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-*N*-(4-metoxi-3-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil)-5-trifluorometil-fenil)-6-metil-nicotinamida;
- I-97** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,6-triazol-1-il]-*N*-[3-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-4-metil-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-nicotinamida;
- 30 **I-98** *N*-[3-(1-ciclopropilmetil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-4-metil-5-trifluorometil-fenil]-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

- I-99** N-[3-(1-sec-butil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-4-metil-5-trifluorometil-fenil]-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- I-100** N-(3-bromo-2-metil-5-trifluorometil-fenil)-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- 5 **I-101** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-N-[2-metil-3-(4-metil-pirazin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;
- I-102** N-(3-dimetilaminometil-2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- I-103** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-N-[3-(isopropilamino-metil)-4-
10 metoxi-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-nicotinamida;
- I-104** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-N-(2-metoxi-3-pirrolidin-1-ilmetil-5-trifluorometil-fenil)-6-metil-nicotinamida;
- I-105** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-N-[3-(isobutilamino-metil)-2-metoxi-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-nicotinamida;
- 15 **I-106** N-(3-dimetilaminometil-5-trifluorometil-fenil)-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- I-107** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-N-[3-(isopropilamino-metil)-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-nicotinamida;
- I-108** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-N-[3-(isobutilamino-metil)-5-
20 trifluorometil-fenil]-6-metil-nicotinamida;
- I-109** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-N-(3-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil)-5-trifluorometil-fenil)-6-metil-nicotinamida;
- I-110** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-N-(3-metilaminometil-5-trifluorometil-fenil)-nicotinamida;
- 25 **I-111** N-(3-ciclopropilaminometil-5-trifluorometil-fenil)-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- I-112** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-N-(2-metoxi-3-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil)-5-trifluorometil-fenil)-6-metil-nicotinamida;
- I-113** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-N-(3-hidroximetil-4-metoxi-5-
30 trifluorometil-fenil)-6-metil-nicotinamida;
- I-114** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-N-(2-metil-3-

- piperidin-1-il)-5-trifluorometil-fenil)-nicotinamida;
- I-115** *N*-(4-cloro-3-hidroximetil-5-trifluorometil-fenil)-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- I-116** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-*N*-(4-metoxi-3-pirrolidin-1-ilmetil-5-trifluorometil-fenil)-6-metil-nicotinamida;
- I-117** *N*-(3-dimetilaminometil-4-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- I-118** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-*N*-(2-metil-3-perhidro-1,4-oxazepin-4-il-5-trifluorometil-fenil)-nicotinamida;
- I-119** *N*-{3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-metil-5-trifluorometil-fenil}-5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- I-120** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-*N*-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-nicotinamida;
- I-121** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-*N*-(2-metil-3-pirrolidin-1-il)-5-trifluorometil-fenil)-nicotinamida;
- I-122** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-*N*-(2-metil-3-morfolon-4-il)-5-trifluorometil-fenil)-nicotinamida;
- I-123** 6-metil-*N*-(3-pirrolidin-1-ilmetil-5-trifluorometil-fenil)-5-(4-tiazol-5-il-tiazol-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-nicotinamida;
- I-124** 6-metil-*N*-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometoxi-fenil]-5-(4-pirimidin-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-nicotinamida;
- I-125** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-*N*-[4-metil-3(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;
- I-126** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-*N*-[4-metil-3-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;
- I-127** *N*-(4-cloro-3-pirrolidin-1-ilmetil-5-trifluorometil-fenil)-6-metil-5-(4-tiazol-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-nicotinamida;
- I-128** *N*-[4-fluoro-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-5-(4-tiazol-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-nicotinamida;
- I-129** *N*-(4-metoxi-3-pirrolidin-1-ilmetil-5-trifluorometil-fenil)-6-metil-5-[4-(6-metil-imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-nicotinamida;

- I-130** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-*N*-(4-metil-3-pirrolidin-1-ilmetil-5-trifluorometil-fenil)-nicotinamida;
- I-131** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-*N*-[3-(isobutilamino-metil)-4-metil-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-nicotinamida;
- 5 **I-132** 5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-*N*-[3-(isopropilamino-metil)-4-metil-5-trifluorometil-fenil]-6-metil-nicotinamida;
- I-133** *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-[4-(5-fluoro-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- I-134** *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-{4-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-nicotinamida;
- 10 **I-135** *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-(4-{5-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-1,2,3-triazol-1-il)-6-metil-nicotinamida;
- I-136** *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-5-[4-(4-morfolin-4-il-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-1,3'-bipiridinil-5'-il)-1,2,3-triazol-1-il]-nicotinamida;
- 15 **I-137** *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-{4-[5-(4-(ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida};
- I-138** *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-{4-[5-(2-dimetilamino-etilamino)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-nicotinamida;
- I-139** *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-5-[4-(3,4,5,6,3',4',5',6'-octahidro-2*H*,2'*H*-1,4',1',3''-terpiridin-5''-il)-1,2,3-triazol-1-il]-nicotinamida;
- 20 **I-140** *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-nicotinamida;
- I-141** *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-(4-{5-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-piridin-3-il}-1,2,3-triazol-1-il)-6-metil-nicotinamida;
- 25 **I-142** *N*-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-6-metil-5-{4-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-nicotinamida;
- I-143** *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-5-{4-[5-((*R*)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-nicotinamida;
- I-144** 6-metil-5-{4-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-*N*-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-nicotinamida;
- 30 **I-145** *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-5-{4-[5-((*S*-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-

il]-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-146 N-(4-metoksi-3-trifluorometil-fenil)-6-metil-5-{4-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-nicotinamida;

I-147 N-(3-terc-butil-4-cloro-fenil)-6-metil-5-{4-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-nicotinamida;

I-148 N-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-149 5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-N-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-6-metil-nicotinamida;

I-150 5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-N-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-6-metil-nicotinamida;

I-151 N-(1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-152 5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-nicotinamida;

I-153 N-(5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-154 N-(3-isopropil-isoxazol-5-il)-5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-155 N-(6-terc-butil-pirimidin-4-il)-5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-156 5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-N-(3-trifluorometil-isoxazol-5-il)-nicotinamida;

I-157 N-[3-(1-fluoro-1-metil-etil)-isoxazol-5-il]-5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-158 N-[3-(1,1-dimetil-propil)-isoxazol-5-il]-5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-159 N-(3-terc-butil-isoxazol-5-il)-5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-160 N-[3-(2,2-dimetil-propil)-isoxazol-5-il]-5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

- I-161** N-(2-*terc*-butil-piridin-4-il)-5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-nicotinamida;
- I-162** N-(3-*terc*-butil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-nicotinamida;
- 5 **I-163** N-(5-*terc*-butil-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-nicotinamida;
- I-164** N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-5-{4-[5-(4-propil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-nicotinamida;
- I-165** N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-{4-[5-(4-(ciclopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- 10 **I-166** N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-{4-[5-(4-(ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- I-167** N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-{4-[5-(4-*terc*-butil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-nicotinamida;
- 15 **I-168** N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-(4-{5-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-1,2,3-triazol-1-il)-6-metil-nicotinamida;
- I-169** N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-(4-{5-[4-(3-metoxi-propil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-1,2,3-triazol-1-il)-6-metil-nicotinamida;
- I-170** N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-(4-{5-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-1,2,3-triazol-1-il)-6-metil-nicotinamida;
- 20 **I-171** N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-{4-[5-(4-(isobutil-piperazin-1-il)-piperidin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- I-172** N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-{4-[5-(4-(butil-piperazin-1-il)-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- 25 **I-173** N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-{4-[5-(4-(ciclohexilmetil-piperazin-1-il)-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;
- I-174** 5-{4-[5-(4-alil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-N-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-nicotinamida;
- I-175** N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-(4-{5-[4-(2-ciano-etil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-1,2,3-triazol-1-il)-6-metil-nicotinamida;
- 30 **I-176** N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-{4-[5-(4-(dimetilcarbamoilmetil-piperazin-1-il)-

piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-177 N-(6-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-6-metil-5-{4-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-nicotinamida;

I-178 N-(2-*terc*-butil-piridin-4-il)-6-metil-5-{4-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-nicotinamida;

I-179 N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-(4-{5-[4-(2-idroxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il)-6-metil-nicotinamida;

I-180 N-(3-*terc*-butil-isoxazol-5-il)-6-metil-5-{4-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-nicotinamida;

I-181 N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-(4-{5-[4-(2,2-difluoro-etil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il)-6-metil-nicotinamida;

I-182 N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-5(4-{5-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il)-nicotinamida;

I-183 N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-5-[4-(5-piperazin-1-il-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-nicotinamida;

I-184 N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-5-[4-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-nicotinamida;

I-185 N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-5-[4-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-nicotinamida;

I-186 N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-5-{4-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-nicotinamida;

I-187 N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-{4-(5-dimetilaminometil-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-188 N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-{4-[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-189 N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-{4-[5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-190 N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-nicotinamida;

I-191 N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-(4-{5-[(etil-metil-amino)-metil-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il)-6-metil-nicotinamida;

- I-192** N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-{4-[5-((*R*)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-nicotinamida;
- I-193** N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-5-{4-[5-((*S*)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-nicotinamida;
- 5 **I-194** 5-[4-(5-aminometil-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-*N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-6-metil-nicotinamida;
- XII-1** N-{5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida;
- XII-2** {5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il}-amida del
10 ácido 4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico ;
- XII-3** {5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il}-amida del ácido 5-*terc*-butil-isoxazol-3-carboxílico;
- XII-4** {5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il}-amida del ácido 5-*terc*-butil-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico;
- 15 **XII-5** N-{5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il}-4-fluoro-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida;
- XII-6** 3-(ciano-dimetil-metil)-*N*-{5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il}-benzamida;
- XII-7** N-{5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il}-4-
20 metioxi-3-trifluorometil-benzamida;
- XII-8** N-{5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il}-3-trifluorometoxi-benzamida;
- XII-9** N-{5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il}-2-metil-5-trifluorometil-benzamida;
- 25 **XII-10** 3-(ciano-dimetil-metil)-*N*-[6-metil-5-(4-pirimidin-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-piridin-3-il]-benzamida;
- XII-11** 3-(ciano-dimetil-metil)-*N*-[6-metil-5-(4-pirimidin-3-il-1,2,3-triazol-1-il)-piridin-3-il]-benzamida;
- XII-12** 3-(ciano-dimetil-metil)-*N*-{5-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-
30 piridin-3-il}-benzamida;
- XII-13** 3-(ciano-dimetil-metil)-*N*-{5-[4-(5-ciano-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-

piridin-3-il}-benzamida;

XII-14 *N*-(5-[4-(2-acetilamino-tiazol-5-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il)-3-(ciano-dimetil-metil)-benzamida;

XII-15 *N*-(5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometoxi-benzamida;

XII-16 *N*-(5-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometoxi-benzamida;

XII-17 3-(4-metil-piperazin-1-il)-*N*-[6-metil-5-(4-piridin-3-il-1,2,3-triazol-1-il)-piridin-3-il]-5-trifluorometoxi-benzamida;

XII-18 4-metil-*N*-(6-metil-5-[4-(6-metil-imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-piridin-3-il)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida;

XII-19 *N*-(5-[4-(2-acetilamino-tiazol-5-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometoxi-benzamida;

XII-20 3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-*N*-(5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il)-5-trifluorometoxi-benzamida;

XII-21 3-(2-dimetilamino-etilamino)-*N*-(5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il)-5-trifluorometoxi-benzamida;

XII-22 *N*-(5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il)-3-(4-etil-piperazin-1-il)-5-trifluorometoxi-benzamida;

XII-23 *N*-(6-metil-5-[4-(2-metil-tiazol-5-il)-1,2,3-triazol-1-il]-piridin-3-il)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometoxi-benzamida;

XII-24 *N*-(5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il)-3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometoxi-benzamida;

XII-25 *N*-(5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il)-3-morfolin-4-il-5-trifluorometoxi-benzamida;

XII-26 3-(4-metil-piperazin-1-il)-*N*-[6-metil-5-(4-pirimidin-5-il-1,2,3-triazol-1-il)-piridin-3-il]-5-trifluorometoxi-benzamida;

XII-27 *N*-(5-[4-(5-ciano-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometoxi-benzamida;

XII-28 *N*-(5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il)-3-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-5-trifluorometoxi-benzamida;

- XII-29** 3-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-*N*-{5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il}-5-trifluorometoxi-benzamida;
- XII-30** *N*-{5-[4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-piridin-3-il}-3-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-5-trifluorometoxi-benzamida;
- 5 **XII-31** [5-(4-{5-[4-(3-metoxi-propil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-1,2,3-triazol-1-il)-6-metil-piridin-3-il]-amida del ácido 4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- XII-32** (5-{4-[5-(4-*terc*-butil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-piridin-3-il)-amida del ácido 4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- XII-33** [5-(4-{5-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-1,2,3-triazol-1-il)-6-metil-piridin-3-il]-amida del ácido 4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- 10 **XII-34** 3-(ciano-dimetil-metil)-*N*-(6-metil-5-{4-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-piridin-3-il)-benzamida;
- XII-35** (5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-piridin-3-il}-1,2,3-triazol-1-il)-6-metil-piridin-3-il)-amida del ácido 4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- 15 **XII-36** *N*-(6-metil-5-{4-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-piridin-3-il)-3-trifluorometoxi-benzamida;
- XII-37** (5-{4-[5-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-piridin-3-il)-amida del ácido 4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- XII-38** (5-{4-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-piridin-3-il)-amida del ácido 4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- 20 **XII-39** *N*-(5-{4-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-piridin-3-il)-4-metoxi-3-trifluorometil-benzamida;
- XII-40** 4-metoxi-*N*-(6-metil-5-{4-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-piridin-3-il)-3-trifluorometil-benzamida;
- 25 **XII-41** (6-metil-5-{4-[5-(4-propil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-piridin-3-il)-amida del ácido 4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- XII-42** *N*-(5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-piridin-3-il)-3-trifluorometoxi-benzamida;
- XII-43** *N*-(5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-piridin-3-il)-4-metoxi-3-trifluorometil-benzamida;
- 30 **XII-44** *N*-[5-(4-{5-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-

piridin-3-il]-4-metoxi-3-trifluorometil-benzamida;

XII-45 *N*-(5-{4-[5-(4-terc-butil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-piridin-3-il)-4-metoxi-3-trifluorometil-benzamida;

XII-46 4-metoxi-*N*-[5-(4-{5-[4-(3-metoxi-propil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-benzamida;

XII-47 *N*-(5-{4-[5-(4-terc-butil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-piridin-3-il)-3-trifluorometoxi-benzamida;

XII-48 *N*-[5-(4-{5-[4-(3-metoxi-propil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-piridin-3-il)-3-trifluorometoxi-benzamida;

XII-49 3-(ciano-dimetil-metil)-*N*-(5-{4-[5-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-etil-piridin-3-il)-benzamida;

XII-50 3-(ciano-dimetil-metil)-*N*-(5-{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-piridin-3-il)-benzamida;

XII-51 3-(ciano-dimetil-metil)-*N*-(5-{4-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-piridin-3-il)-benzamida;

XII-52 3-(ciano-dimetil-metil)-*N*-(5-{4-[5-(2-dimetilamino-etilamino)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-il}-6-metil-piridin-3-il)-benzamida;

XII-53 3-(ciano-dimetil-metil)-*N*-[5-(4-{5-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-piridin-3-il}-1,2,3-triazol-1-il)-6-metil-piridin-3-il]-benzamida;

XII-54 *N*-[5-(4-{5-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-piridin-3-il)-3-trifluorometoxi-benzamida;

XII-55 *N*-(5-{4-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-piridin-3-il)-3-trifluorometoxi-benzamida;

XII-56 *N*-(5-{4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il)-6-metil-piridin-3-il)-3-trifluorometoxi-benzamida;

XII-57 (6-metil-5-{4-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-piridin-3-il)-amida del ácido 4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;

XII-58 3-(ciano-dimetil-metil)-*N*-[5-(4-{5-[4-(3-metoxipropil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-piridin-3-il)-benzamida;

XII-59 4-metoxi-*N*-(6-metil-5-{4-[5-(4-propil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-piridin-3-il)-3-trifluorometil-benzamida;

XII-60 *N*-(5-{4-[5-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-piridin-3-il)-4-metoxi-3-trifluorometil-benzamida;

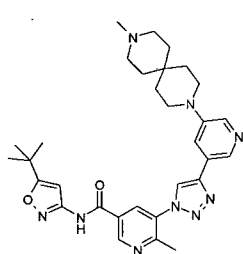
XII-61 3-(ciano-dimetil-metil)-*N*-[5(4-{5-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-1,2,3-triazol-1-il)-6-metil-piridin-3-il]-benzamida;

5 **XII-62** *N*-(5-{4-[5-(4-terc-butil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1,2,3-triazol-1-il}-6-metil-piridin-3-il)-3-(ciano-dimetil-metil)-benzamida;

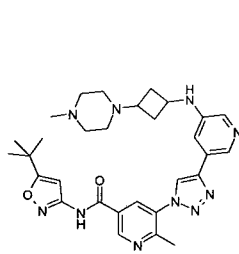
XII-63 3-(ciano-dimetil-metil)-*N*-[5-(4-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il)-6-metil-piridin-3-il]-benzamida;

10 **XII-64** 3-(ciano-dimetil-metil)-*N*-[5-(4-(5-dimetilaminometil-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il)-6-metil-piridin-3-il]-benzamida;

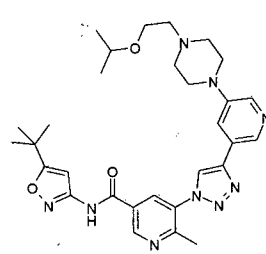
XII-65 3-(ciano-dimetil-metil)-*N*-[6-metil-5-[4-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il)-1,2,3-triazol-1-il]-piridin-3-il]-benzamida;



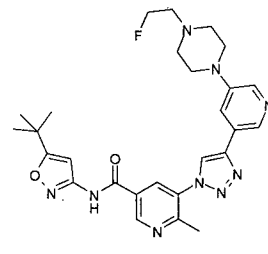
I-195



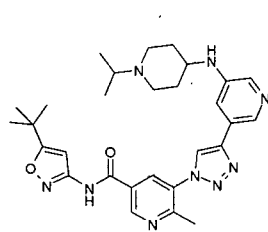
I-196



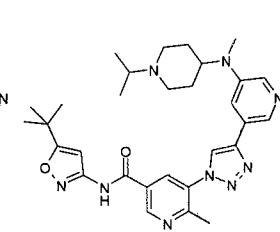
I-197



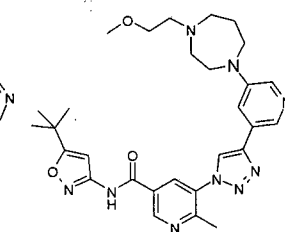
I-198



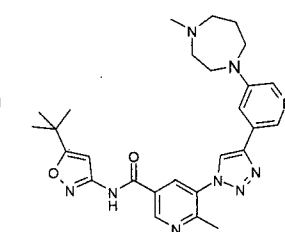
I-199



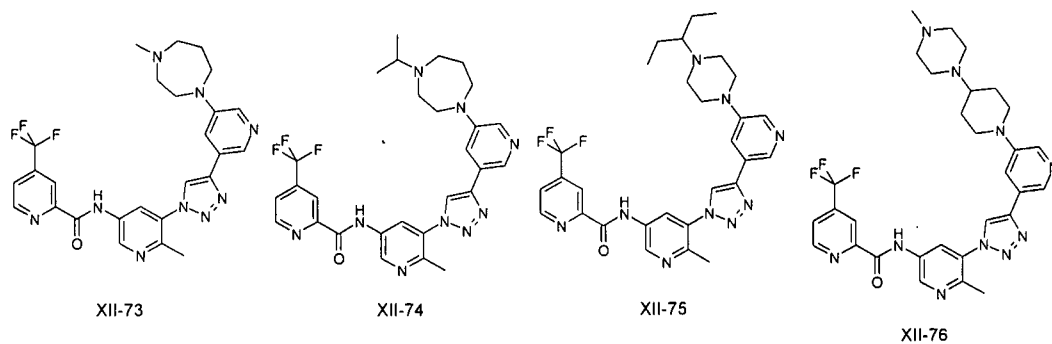
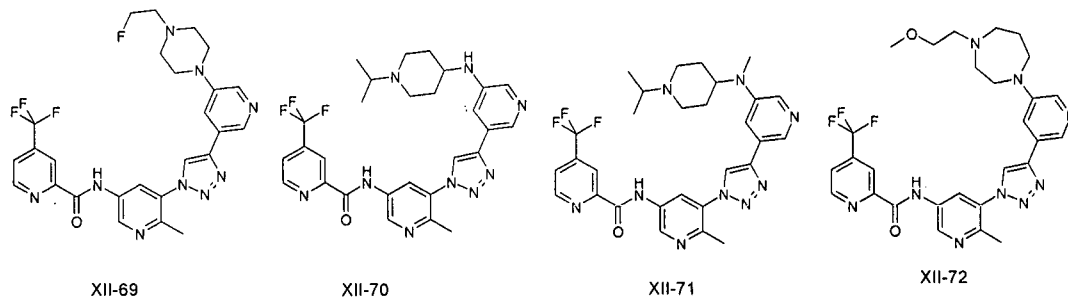
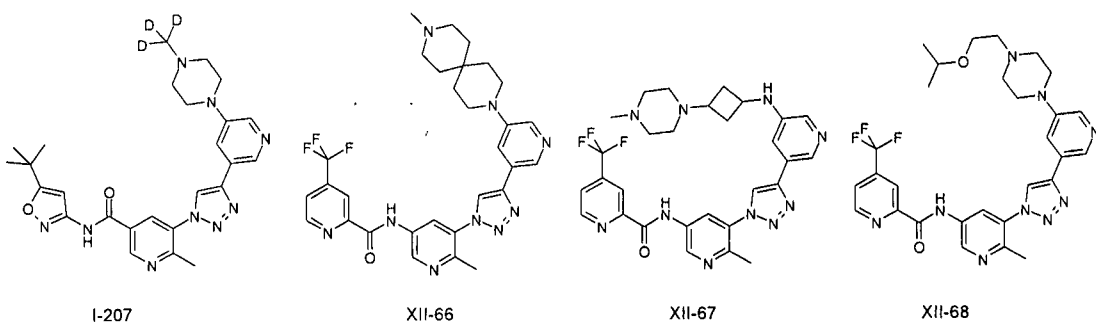
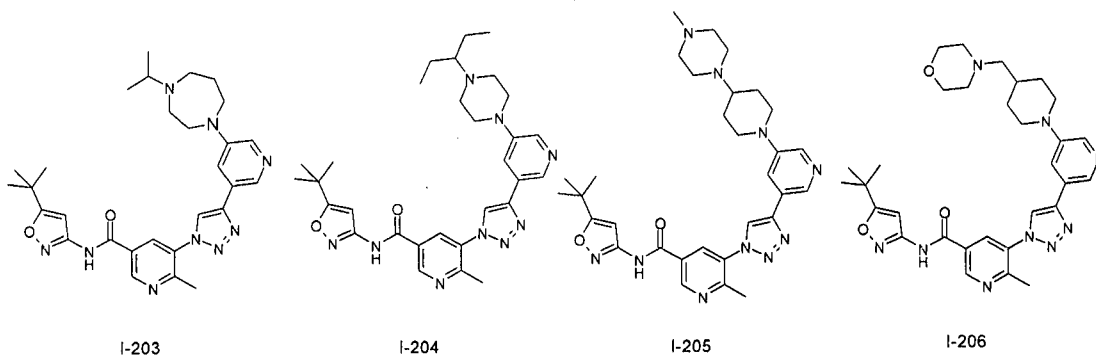
I-200

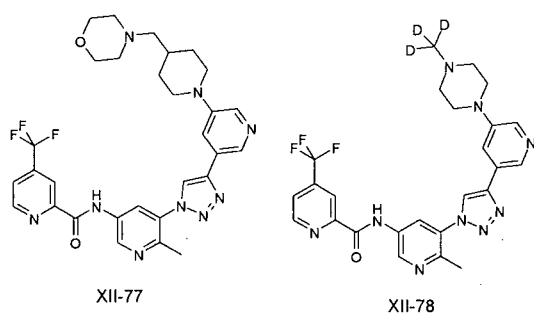


I-201



I-202





14. Compuestos – o sus sales farmacológicamente inocuas – de la fórmula general (1) conformes a una de las reivindicaciones 1 a 13 como medicamentos.

15. Preparaciones farmacéuticas que contienen como principio activo uno o varios compuestos de la fórmula general (1) conformes con una de las reivindicaciones 1 a 13 o sus sales farmacológicamente inocuas, eventualmente en combinación con excipientes y/o vehículos habituales.

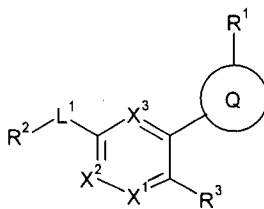
16. Compuestos de la fórmula general (1) conformes a una de las reivindicaciones 1 a 13 para su utilización en el tratamiento y/o prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

17. Compuestos conforme con la reivindicación 16 para su utilización en el tratamiento y/o prevención de cáncer.

18. Preparación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (1) conforme a una de las reivindicaciones 1 a 13, en donde los compuestos (1) eventualmente están presentes también en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, o también de sus sales correspondientes farmacológicamente inocuas de todas las formas antes mencionadas, y al menos otra sustancia activa citostática o citotóxica distinta de la fórmula (1).

RESUMEN

La presente invención comprende compuestos de la fórmula general **(1)**



(1)

5 en donde los radicales R^1 a R^3 , X^1 , X^2 , X^3 y L^1 se definen como en la reivindicación 1, los cuales son adecuados para el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anormal, así como su utilización en el caso de un tratamiento de este tipo.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
1 April 2010 (01.04.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/034838 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 401/14 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/062551

(22) International Filing Date:

28 September 2009 (28.09.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08165427.3 29 September 2008 (29.09.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
Am Rhein (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): STEURER, Steffen

[DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents,
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
ETTMAYER, Peter [AT/DE]; Boehringer Ingelheim
GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
am Rhein (DE). MANTOULIDIS, Andreas [DE/DE];
Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(74) Agents: HAMMANN, Heinz, et al.; BOEHREINGER IN-

GELHEIM GMBH, CD Patents, Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, IL, IN, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
ME, MG, MI, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), EurAsian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GE, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MI, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii))

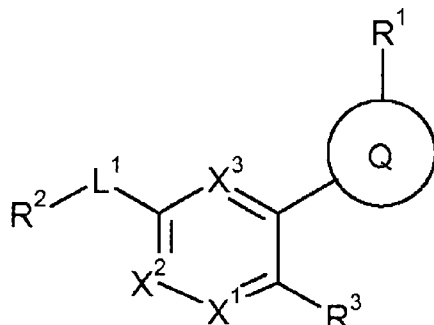
Published:

— with international search report (Art. 21(3))
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))

(85) Date of publication of the international search report:

18 November 2010

(54) Title: ANTIPROLIFERATIVE COMPOUNDS



(1)

(57) Abstract: The present invention relates to new compounds of general formula (I), wherein the groups R¹ to R³, X¹, X², X³ and L¹ are defined as in claim 1, which are suitable for the treatment of diseases characterised by excessive or abnormal cell proliferation, and the use thereof in such a treatment.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/062551

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 C07D413/14 C07D417/14 C07D487/04 A61K31/4439
A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/106692 A (NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTIC [US]; BURGER MATTHEW [US]; LINDVALL MIK) 4 September 2008 (2008-09-04) claims 1,16,21 page 142; example 446 page 9, paragraph 16	1,5-18
A	EP 1 364 949 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP] TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 26 November 2003 (2003-11-26) claims 3,34,41 page 99; compounds 70-4 ----- -/--	1,5-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 January 2010

Date of mailing of the international search report

01/10/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gutke, Hans-Jürgen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/062551

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/003770 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; STEURER STEFFEN [AT]; ETTMAYER PETER [A]) 10 January 2008 (2008-01-10) cited in the application claims 1,12-15	1,5-18
X	WO 2008/021388 A (FEMIA INC [US]; BOMAN ERIK [US]; ERNST JUSTIN [US]; MONTALEAN ANTONIO) 21 February 2008 (2008-02-21) cited in the application claims 34,59-75	1,5-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2009/062551

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1, 13 (completely); 5-12, 14-18 (partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 13(completely); 5-12, 14-18(partially)

compounds I as defined in claim 1

2. claims: 2-9, 11-12, 14-18(partially)

compounds I as defined in claim 2 excluding the compounds of claim 1, wherein L1 = -C(O)NH and R2 = aryl

3. claims: 2-10, 14-18(partially)

compounds I as defined in claim 2 excluding the compounds of claim 1, wherein L1 = -C(O)NH and R2 = heteroaryl

4. claims: 2-9, 11-12, 14-18(partially)

compounds I as defined in claim 2 excluding the compounds of claim 1, wherein L1 = -NHC(O)- and R2 = aryl

5. claims: 2-10, 14-18(partially)

compounds I as defined in claim 2 excluding the compounds of claim 1, wherein L1 = -NHC(O)- and R2 = heteroaryl

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/062551

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008106692	A	04-09-2008	AU 2008221263 A1	04-09-2008
			CA 2679659 A1	04-09-2008
			CN 101679266 A	24-03-2010
			EA 200901144 A1	30-04-2010
			EP 2132177 A1	16-12-2009
			JP 2010520228 T	10-06-2010
			KR 20100015331 A	12-02-2010
EP 1364949	A	26-11-2003	CA 2437248 A1	15-08-2002
			WO 02062792 A1	15-08-2002
			US 2004063946 A1	01-04-2004
WO 2008003770	A	10-01-2008	AR 061837 A1	24-09-2008
			AU 2007271089 A1	10-01-2008
			CA 2654898 A1	01-10-2008
			CN 101501023 A	05-08-2009
			EA 200900072 A1	30-06-2009
			EC SP088932 A	30-01-2009
			EP 2041116 A1	01-04-2009
			JP 2009542771 T	03-12-2009
			KR 20090028822 A	19-03-2009
			US 2008182837 A1	31-07-2008
			UY 30470 A1	29-02-2008
WO 2008021388	A	21-02-2008	AR 062427 A1	05-11-2008
			CL 23752007 A1	04-04-2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0027439

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 16:23:15

RECIBIDO DE : OLARTEPAISBECK

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VE. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754337	418332633	25/03/2011	6.026.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. ENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036947- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 16:51:37 Dep. 2020 DIR. NUEVASOR
Tra. 11 PATENTE IYII Eva. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 191

Sede Central: Carrera 15 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co E-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5370000 Fax: (571) 5570264 Línea: 013000-510165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 25 de 2011 - 16:23:16



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036947- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 10:51:37 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/III Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 191

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

- Doctor(a)
CLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	11 036947
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/62551
	Fecha inicio fase nacional	29/04/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

008864

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal E) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título II de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

03 JUN 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11



Bogotá D.C.,
2020



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

494

Doctor(a)
CLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	11 036947
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/62551
	Fecha inicio fase nacional	29/04/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	08865

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

03 JUN. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11