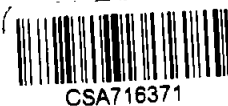




Industria y Comercio



SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-1102

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE HETEROARIL-SUSTITUIDOS CONFENILO

Y SU USO COMO AGENTES ANTITUMORALES

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELEHIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO

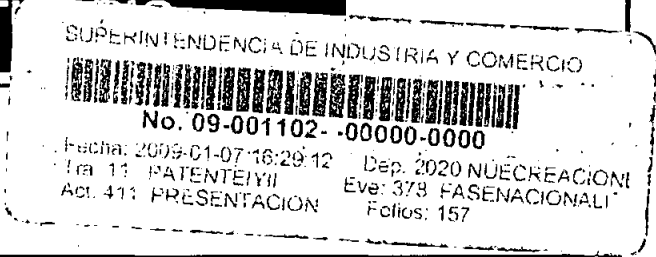
EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usáquén

22. BOGOTÁ, D. C.,



PET



FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Steffen STEURER Weimarer Strasse 103/7, 1190 Viena, Austria 3. Andreas MANTOULIDIS Otto-Bondy-Platz 4, Haus D1, Top 001, 1120 Viena, Austria 5. Martin STEEGMAIER Leni-Matthaei-Weg 29, 72762 Reutlingen, Alemania 2. Peter ETTMAYER Schillerpromenade 7/13, 1230 Viena, Austria 4. Ioannis SAPOUNTZIS Ruckergasse 10/9, 1120 Viena, Austria		
5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2007/056860</u> Fecha: <u>5 de julio de 2007</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2008/003770 A1</u> Fecha: <u>10 de enero de 2008</u>		
6 Título (54)	<u>DERIVADOS DE HETEROARIL-SUSTITUIDOS CON FENILO Y SU USO COMO AGENTES ANTITUMORALES</u>		
7 Clasificación Internacional (51)	<u>C07D 401/012</u>		
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>EP</u>	<u>7 de julio de 2006</u>	<u>06116826.6</u>
9 Comprobante de pago No.:	<u>09-486</u> Fecha: <u>6 de enero de 2009</u>		

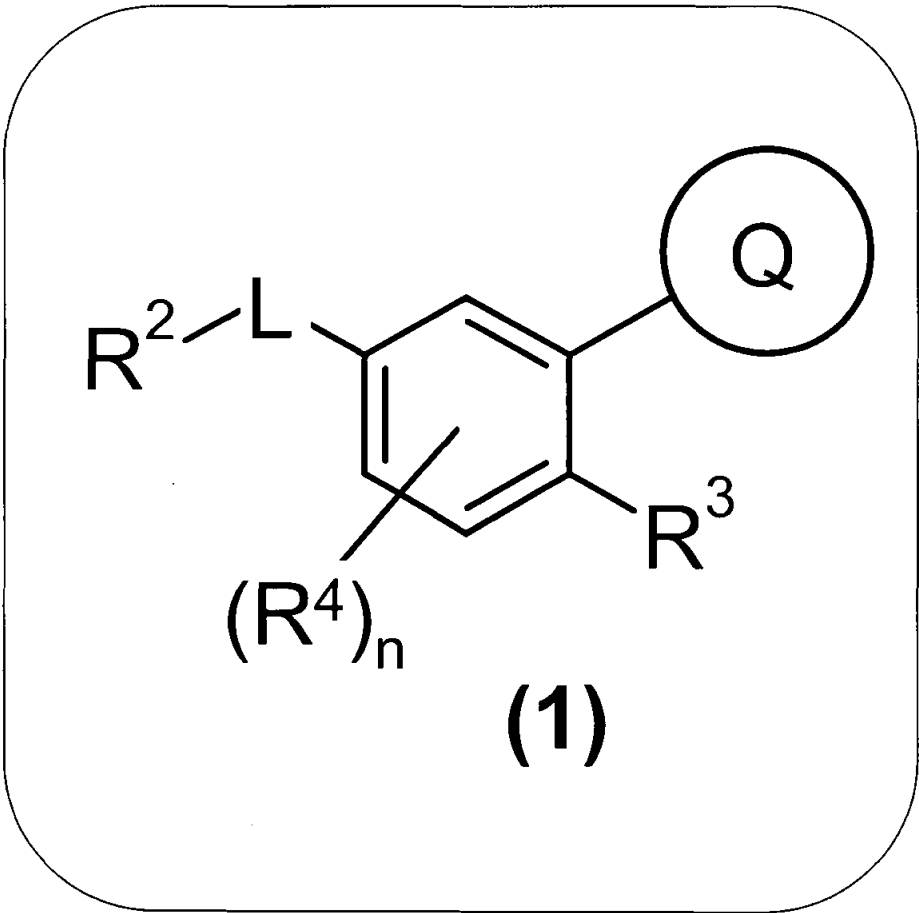
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12
- ☐ 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/003770 A1

Descripción:

Páginas 79 en el idioma original

Páginas 69 en español

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

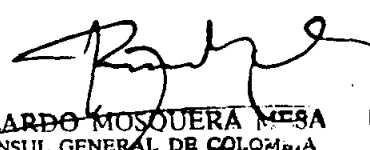
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN y Dr. GERHARD HUBER

quien(es) firman el presente documento tiene(n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación US \$ 6.-
Fondo Rotatorio US \$ 100.-
Tasa consular US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
Hoy ENE - 4 A 11:44
DEFE DE LEGALIZACIONES
UNIAFE DE BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA
07 ENE 2009.
MARIA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA EN ABGADA

CUZ ANDRÉS...
1-1045133
Rafaela... 574...

For patents, utility models, industrial design,
trademarks, commercial names, trade emblem,
slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseño
industriales, marcas de fábrica, nombre
comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

925
0569

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/domiciliado (s) en **D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY**

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM

INTERNATIONAL GMBH

in/en

ppa.

ppa.

Dr. Dieter Laudien

Signature

Dr. Gerhard Huber

Firma

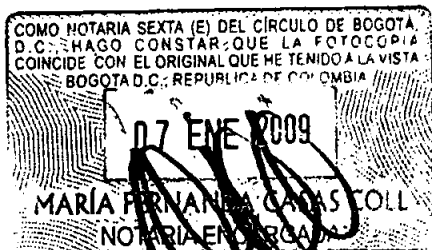


LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para dárselo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a consular certificate, on (1) the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,,
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

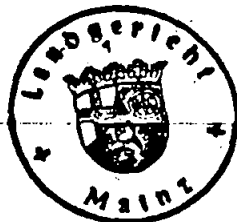
- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

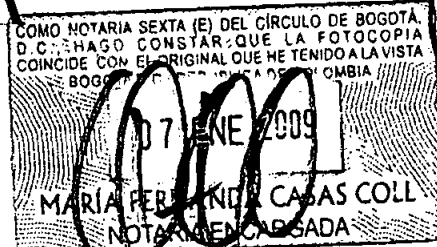
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~scheins~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JV Kost O. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861
DM 20,-

13. DEZ 1995

Mainz, den
Notar



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

Dr. Hanns Paul Tillenberg

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO FERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

LUZ ANAYA DE MEYER
TRADUCTORA
Resolución No. 599 Ministros

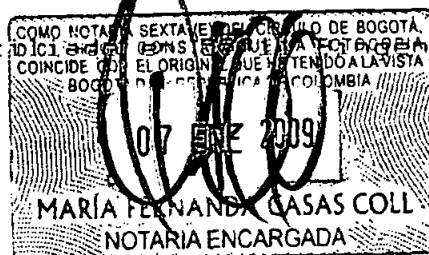
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domici

a quienes conozco en persona.



Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

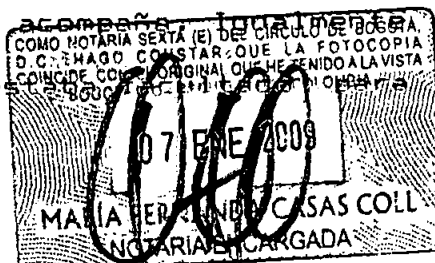
del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario es el que debe realizar ese acto oficial.



Mainz, trece de diciembre de mil novecientos

noventa y cinco

TRADUCCIÓN INTERPRETE
Resolución No. 599 Ministrial

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFÉ
DE BOGOTÁ HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

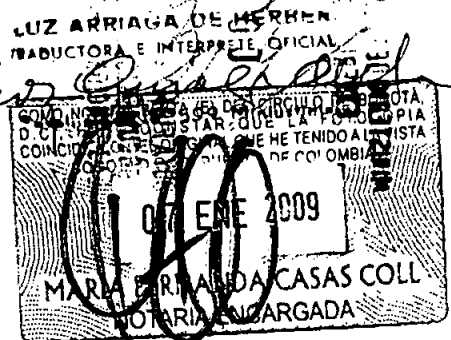
Costas

Derechos de legalización
(Valor: DM 5.000,--)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecede por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 1 de 1 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

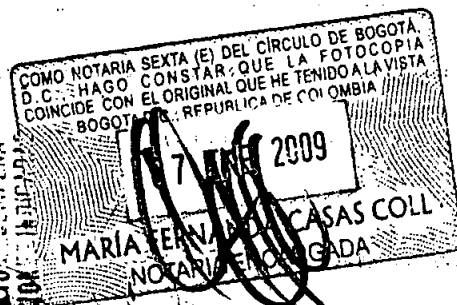
C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA
09 ENE 1996
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
09 ENE 10 A 11:33
JEFE DE REGISTRACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

COPIA
GUBERNACION
LA ESPERANZA



179 CAVÉ CO
175 CAVÉ IIC

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 49, No. 72-35

BOGOTÁ 8, COLOMBIA

COPEE ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE

TELEFONO (57) (1) 2120100

CABLES: CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

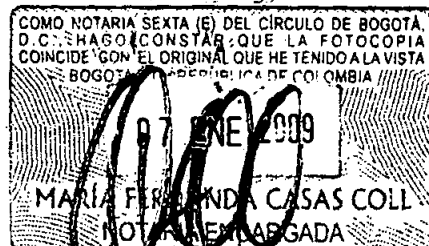
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá,,D. C.

11 ENE 1996

Ante M, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

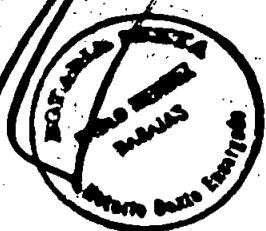
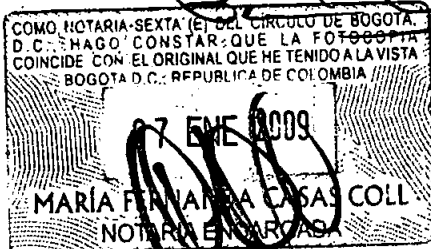
Compareció(eron)

quien(es) exhibió(aron) la(s)

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta Diligencia.



CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. Steffen STEURER
2. Peter ETTMAYER
3. Andreas MANTOULIDIS
4. Ioannis SAPOUNTZIS
5. Martin STEEGMAIER

Domiciliado(s)

en

1. Weimarer Str. 103/7, A-1190 Vienna, Austria
2. Schillerpromenade 7/13, A-1230 Vienna, Austria
3. Otto-Bondy-Platz 4, Haus D1, Top 001, A-1120 Vienna, Austria
4. Ruckergasse 10/9, A-1120 Vienna, Austria
5. Leni-Matthaei-Weg 29, 72762 Reutlingen, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)
inventor(es) de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin
Limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

domiciliada en **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Alemania**

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
invención correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

Firma/Signature

Steffen STEURER

Andreas MANTOULIDIS

Martin STEEGMAIER

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Steffen STEURER
2. Peter ETTMAYER
3. Andreas MANTOULIDIS
4. Ioannis SAPOUNTZIS
5. Martin STEEGMAIER

of

1. Weimarer Str. 103/7, A-1190 Vienna, Austria
2. Schillerpromenade 7/13, A-1230 Vienna, Austria
3. Otto-Bondy-Platz 4, Haus D1, Top 001, A-1120 Vienna, Austria
4. Ruckergasse 10/9, A-1120 Vienna, Austria
5. Leni-Matthaei-Weg 29, 72762 Reutlingen, Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

**“PHENYL SUBSTITUTED HETEROARYL-
DERIVATIVES AND USE THEREOF AS ANTI-TUMOR
AGENTS”**

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of

Boehringer Ingelheim International GmbH

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germany

Domiciled in **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Germany**

all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding
patent invention, in the Republic of Colombia

4295

Legalization

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-City (Switzerland) herewith legalizes the overleaf signature as authentic signature of

Dr. **Martin Steegmaier**, biochemist, born June 9 (nine), 1965 (nineteen hundred and sixty-five), married, German citizen, domiciled in Reutlingen (Germany), identified by Passport.

Basel, November 27 (twenty-seven) 2008 (two thousand and eight)



Durr Dr., Notary

BV 73/2008

APOSTILLE
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)
This official document

2. is signed by *Prof. Dr. iur. D. Durr*

3. in his/her function as *off. Notar*

4. and certified by the seal of the *Ges. anst.*

Certified **28. Nov. 2008**

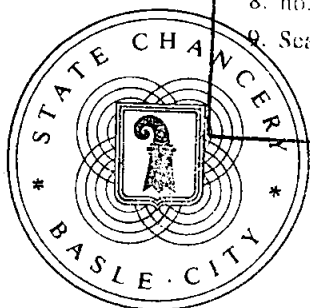
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *1.0240/17445*

9. Seal/stamp: 10. Signature: *[Signature]*

Helena Schaffner



13
15
16
17

TRADUCCIÓN OFICIAL No.12/2035 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora e intérprete oficial en los idiomas inglés-español-inglés debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio del Interior y Justicia por Resolución No. 323 de 1980

(Se traduce un documento de Cesión de Inventores a favor de Boehringer Ingelheim International GmbH escrito en inglés y Español y Apostilla No., 10240/17445 de la Invención Titulada Derivados de Heteroaril Sustituidos con Fenilo y su Uso como Agentes Anti-tumorales)

CESION

Yo (Nosotros) abajo firmados :

1. Steffen STEURER
2. Peter ETTMAYER
3. Andreas MANTOULIDIS
4. Ioannis SAPOUNTZIS
5. Martin STEEGMAIER

Residentes en:

1. Weimarer STR. 103/7, A-1190 Vienna, Austria
2. Schillerpromenade 7/13, A-1230 Vienna, Austria
3. Otto-Bondy-Platz 4, Haus D1, Top 001, A-1120, Vienna
4. Ruckergasse 10/9, A-1120, Vienna, Austria
5. Leni-Matthaei-Weg 29, 72762, Reutlingen, Alemania

Declaro (Declaramos) bajo juramento, ser únicos y verdadero(s) inventor(es) de la Invención titulada: "DERIVADOS DE HETEROARIL-SUSTITUIDOS CON FENILO Y SU USO COMO AGENTES ANTITUMORALES"

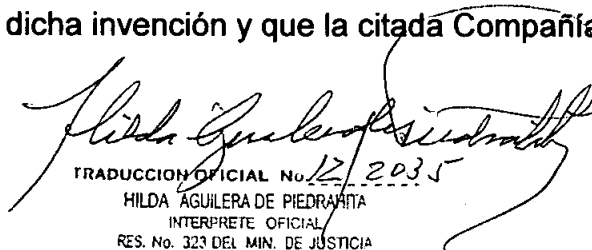
Declaramos así mismo que cedo (cedemos), sin Limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim International GmbH

Sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania,

Domiciliada en **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania**

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía


TRADUCCION OFICIAL No. 12/2035
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

147
18

queda facultada, por esta Cesión para solicitar en su nombre la Patente de Invención correspondiente en la República de Colombia.

Dado y Firmado en _____

Hoy día _____

Steffeb STEURER

Peter ETTMAYER

Andreas MANTOULIDIS

Ioannis SAPOUNTZIS

©CAVELIER ABOGADOS

CARRERA 4ª. # 72-35

Bogotá Colombia

Legalización

El suscrito Notario Público del Canton de Basel City (Suiza) por el presente legaliza la firma que aparece a la vuelta en el documento, la cual es la firma auténtica de

El Doctor **Martin Steegmaier** Bioquímico, nacido el día 9 (nueve) de Junio de 1965 (mil novecientos sesenta y cinco (1965), casado, Ciudadano Alemán en Reutlingen (Alemania), identificado con pasaporte.

Basel, Noviembre 27 (veinti siete) (dos mil ocho (2008)

(SELLO NOTARIAL DAVID DURR IUD NOTARIO BASILEA)

BV 73/2008

APOSTILLE

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. Pais: Suiza

Este documento oficial

2. Ha sido suscrito por el Profesor Señor Doctor D. Durr

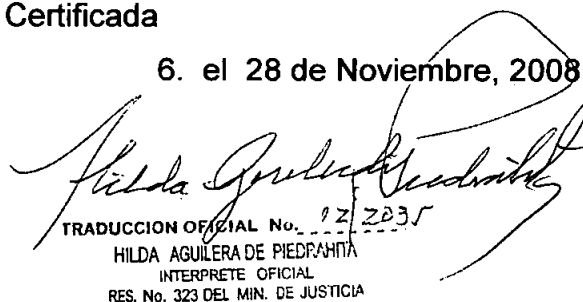
3. obrando en calidad de Notario Público

4. y Certificado por el sello de la Cancilleria del Estado

Certificada

5. en Basilea

6. el 28 de Noviembre, 2008


TRADUCCION OFICIAL No. 92/2035
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

15.8
19

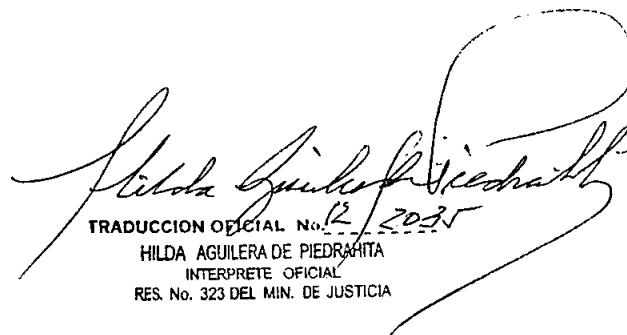
7. Por la Cancilleria del Estado del Canton de Basilea
8. No. 10240/17445
9. SELLO/ESTAMPILLA DE LA CANCELLERIA DE BASILEA
10. Firma (Firmado) Helena Schaffner

✓

ES Traducción fiel y completa de la cual se deja copia
en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me
remito habiendo tenido a la vista el documento original

Colo-9255-841-119-2 Solicit. JGG

Crteres (con espac) 3,348


TRADUCCION OFICIAL No. 12/2035
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2008 DIC 18 A 8:59

854656

M. J. L.
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Salda
EQUIPO DE TRABAJO SECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES	
RECIBO LEGALIZACION	
No.	8261495

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. Steffen STEURER
2. Peter ETTMAYER
3. Andreas MANTOULIDIS
4. Ioannis SAPOUNTZIS
5. Martin STEEGMAIER

Domiciliado(s)

en

1. Weimarer Str. 103/7, A-1190 Vienna, Austria
2. Schillerpromenade 7/13, A-1230 Vienna, Austria
3. Otto-Bondy-Platz 4, Haus D1, Top 001, A-1120 Vienna, Austria
4. Ruckergasse 10/9, A-1120 Vienna, Austria
5. Leni-Matthaei-Weg 29, 72762 Reutlingen, Alemania

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)
inventor(es) de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin
Limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de

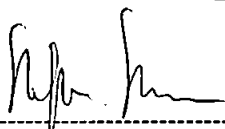
Alemania

domiciliada en **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Alemania**

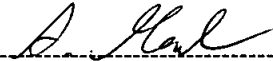
todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
invención correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in



Steffen STEURER



Andreas MANTOULIDIS

Martin STEEGMAIER

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Steffen STEURER
2. Peter ETTMAYER
3. Andreas MANTOULIDIS
4. Ioannis SAPOUNTZIS
5. Martin STEEGMAIER

of

1. Weimarer Str. 103/7, A-1190 Vienna, Austria
2. Schillerpromenade 7/13, A-1230 Vienna, Austria
3. Otto-Bondy-Platz 4, Haus D1, Top 001, A-1120 Vienna, Austria
4. Ruckergasse 10/9, A-1120 Vienna, Austria
5. Leni-Matthaei-Weg 29, 72762 Reutlingen, Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

**"PHENYL SUBSTITUTED HETEROARYL-
DERIVATIVES AND USE THEREOF AS ANTI-TUMOR
AGENTS"**

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of

Boehringer Ingelheim International GmbH

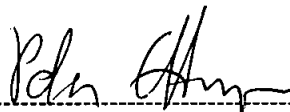
a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germany

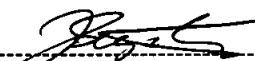
Domiciled in **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Germany**

all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding
patent invention, in the Republic of Colombia

Firma/Signature



Peter ETTMAYER



Ioannis SAPOUNTZIS

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 ____ Ante mí, Notario Público de _____

compareció(eron) personalmente _____

A quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
200 ____ before me, a Notary Public of _____

personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to
execute it.

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature

.....

17.11.22

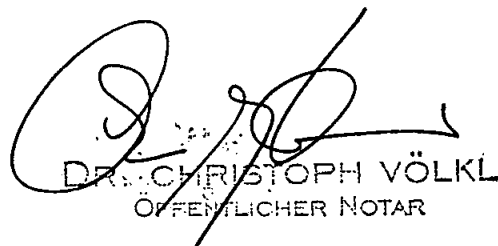
Gebühr in Höhe von € 13,20
gem. § 14 TP 13 GebG idF
BGBl. II 128/2007 entrichtet.

B.R.Zl.: 1417/2008

Ich bestätige die Echtheit der Unterschriften -----

- a) des Herrn **Steffen STEURER**, geboren am 28.02.1971 (achtundzwanzigsten Februar neunzehnhunderteinundsiebzig), Weimarer Straße 103/7, A-1190 Wien, ---
- b) des Herrn **Dr. Dipl.-Ing. Peter ETTMAYER**, geboren am 13.09.1962 (dreizehnten September neunzehnhundertzweiundsechzig), Schillerpromenade 7/13, A-1230 Wien, -----
- c) des Herrn **Andreas MANTOULIDIS**, geboren am 16.02.1969 (sechzehnten Februar neunzehnhundertneunundsechzig), Otto-Bondy-Platz 4, Haus D1, Top 001, A-1120 Wien und -----
- d) des Herrn **Ioannis SAPOUNTZIS**, geboren am 08.11.1975 (achten November neunzehnhundertfünfundsechzig), Ruckergasse 10/9, A-1120 Wien . -----
Wien, am 13.11.2008 (dreizehnten November zweitausendacht). -----




DR. CHRISTOPH VÖLKL
ÖFFENTLICHER NOTAR



4295

Neue Adresse:
1010 Wien, Schmerlingplatz 11

Gebühr € 3,--

entrichtet

14. Nov. 2008

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: **ÖSTERREICH**
Pays:
Diese öffentliche Urkunde / Le présent document officiel
2. ist unterzeichnet von **Dr. Christoph Völkl**
à été signé par
3. in seiner Eigenschaft als **öffentlicher Notar**
agissant en qualité de
4. Ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) **Dr. Christoph Völkl**
le sceau/timbre qui y figure est celui de
- Bestätigt / Ainsi fait

14. Nov. 2008

5. in **WIEN**
à (lieu)
6. am
le (date)
7. durch / par (autorité d'attestation) **den Präsidenten des Landesgerichtes für ZRS Wien, 1040 Wien, Schwarzenbergplatz 11**
8. unter Zl. **101Jv 12234/08d**
sous N° du registre

Für die Präsidentin:

9. Siegel/Stempel:
Sceau ou timbre
10. Unterschrift: **FOI Fabsits**
Signature



12.11.23

La presente traducción oficial No. 0223/08 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traducen una certificación notarial y una apostilla en alemán, que acompañan a un DOCUMENTO DE CESIÓN.

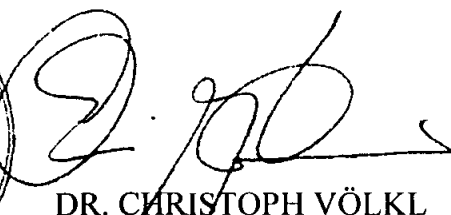
Se pagó tasa en cuantía de € 13,20 según Art. 14 TP 13 de la Ley de Gastos, en la versión del Diario Oficial Federal II 128/2007.

No. de Registro de Autenticaciones: 1417/2008

Certifico la autenticidad de las firmas-----

- a) del señor **Steffen STEURER**, nacido el 28.02.1971 (veintiocho de febrero de mil novecientos setenta y uno), Weimarer Straße 103/7, A-1190 Viena, -----
- b) del señor **Dr. Dipl.-Ing. Peter ETTMAYER**, nacido el 13.09.1962 (trece de septiembre de mil novecientos sesenta y dos), Schillerpromenade 7/13, A-1230 Viena, -----
- c) del señor **Andreas MANTOULIDIS**, nacido el 16.02.1969 (dieciséis de febrero de mil novecientos sesenta y nueve), Otto-Bondy-Platz 4, Haus D1, Top 001, A-1120 Viena y -----
- d) del señor **Ioannis SAPOUNTZIS**, nacido el 08.11.1975 (ocho de noviembre de mil novecientos sesenta y cinco), Ruckergasse 10/9, A-1120 Viena -----
Viena, 13.11.2008 (trece de noviembre de dos mil ocho) -----




DR. CHRISTOPH VÖLKL
Notario Público

SELLO: DR. CHRISTOPH VÖLKL - NOTARIO PÚBLICO -
1 Viena-Alsergrund, Viena * REPÚBLICA DE AUSTRIA *


HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

1320
24

¡Tasa cancelada en cuantía de 3, -- EUROS!

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Pais: AUSTRIA
Pays
Este documento público/Le présent document officiel
2. está firmado por el Dr. Christoph Völkl
à été signé par
3. en su calidad de Notario Público
agissant en qualité de
4. lleva el sello del Dr. Christoph Völkl
le sceau/timbre qui y figure est celui de

Certificado / Ainsi fait

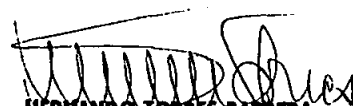
- | | |
|--|---|
| 5. en VIENA
à (lieu) le (date) | 6. el 14 de noviembre de 2008 |
| 7. por / par (autorité d'attestation)
el Presidente del Tribunal Regional
de Asuntos Civiles (ZRS) Viena,
1040 Viena, Schwarzenbergplatz 11 | 8. bajo el No. 101Jv 12234/08d
sous N° du registre |
| 9. Sello/timbre
Sceau ou timbre | Por la Presidenta:
10. Firma
Signature

FOI Fabsits |

SELLO: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE ASUNTOS CIVILES (ZRS) DE VIENA

* 2 *

Bogotá, D.C., 16 de diciembre de 2008


HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE Asume
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2008 DIC 18 A 8:55

854647

mal

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Tones

H. gonzalez

COPIA PARA ARCHIVO EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS

RECIBO DE LEGALIZACION

No. 8261495

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Januar 2008 (10.01.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/003770 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/056860

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Juli 2007 (05.07.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
06116826.6 7. Juli 2006 (07.07.2006) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STEURER, Stefan [DE/AT]; Weimarer Strasse 103/7, A-1190 Vienna (AT). ETTMAYER, Peter [AT/AT]; Schillerpromenade 7/13, A-1230 Vienna (AT). MANTOULIDIS, Andreas [DE/AT]; Otto-Bondy-Platz 4, Haus D1, Top 001, A-1120 Wien (AT). SAPOUNTZIS, Ioannis [GR/AT]; Ruckergasse 10/9, A-1120 Vienna (AT). STEEGMAIER,

Martin [DE/DE]; Leni-Matthaei-Weg 29, 72762 Reutlingen (DE).

(74) Anwalt: HAMMANN, Heinz; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

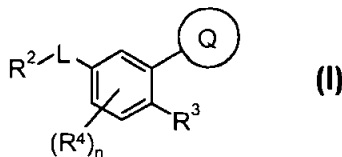
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PHENYL SUBSTITUTED HETEROARYL-DERIVATIVES AND USE THEREOF AS ANTI-TUMOR AGENTS

(54) Bezeichnung: PHENYL SUBSTITUIERTE HETEROARYL-DERIVATE UND DEREN VERWENDUNG ALS ANTITUMORMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to compounds of general formula (I), wherein the radicals R^2 to R^4 , L, Q and n are defined as indicated in claim 1. Said compounds are suitable for treating diseases that are characterised by excessive or anomalous cell proliferation. The invention also relates to their use for producing a medicament having the above-mentioned properties.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung umfasst Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei die Reste R^2 bis R^4 , L, Q und n wie in Anspruch 1 definiert sind, welche zur Behandlung von Krankheiten, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind, geeignet sind, sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels mit den vorstehend genannten Eigenschaften.

WO 2008/003770 A1

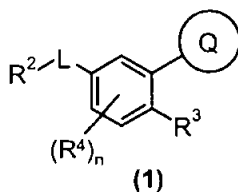
15
26
22



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

18
27
23PHENYL SUBSTITUIERTE HETEROARYL-DERIVATE UND DEREN VERWENDUNG ALS
ANTITUMORMITTEL

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen Formel (1)



5

wobei die Reste R^2 bis R^4 , L , Q und n die in den Ansprüchen und der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, deren Isomere und Salze sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

10

Hintergrund der Erfindung

Phenylsubstituierte, stickstoffhaltige Fünfringheteroaryle zur Inhibition der Cytokinproduktion und damit zur Behandlung von Entzündungserkrankungen sind in WO 2004/050642, WO 2005/056535, WO 2005/090333, WO 2005/115991 und

15 US 2006/0100204 beschrieben.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Wirkstoffe aufzuzeigen, welche zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Krankheiten, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind, eingesetzt werden können.

20 **Detaillierte Beschreibung der Erfindung**

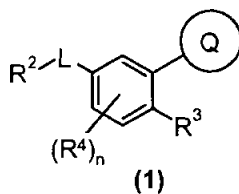
Überraschenderweise wurde gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (1), worin die Reste R^2 bis R^4 , L , Q und n die nachstehend genannten Bedeutungen haben, als Inhibitoren spezifischer Signalenzyme wirken, die an der Steuerung der Proliferation von Zellen beteiligt sind. Somit können die erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise

25 zur Behandlung von Erkrankungen, die mit der Aktivität dieser Signalenzyme in Zusam-

24/17
28

menhang stehen und durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind, verwendet werden.

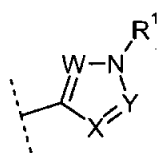
Die vorliegende Erfindung betrifft daher Verbindungen der allgemeinen Formel (1)



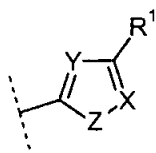
5

, wobei

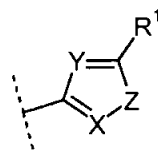
Q eine Teilstruktur ausgewählt aus den Teilstrukturen (i) – (v)



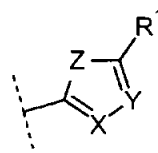
(i)



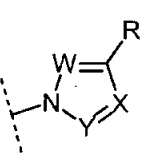
(ii)



(iii)



(iv)



(v)

aufweist,

10

W, **X** und **Y** jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus $=CR^{5a}-$ und $=N-$,

Z jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

15 $-NR^6-$, $-O-$ und $-S-$,

L ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(S)NH-$,

$-NHC(S)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-NH-$, $-S(O)-$, $-S(O)O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)NH-$

$-S(O)_2NH-$, $-OS(O)-$, $-OS(O)_2-$, $-OS(O)NH-$, $-OS(O)_2NH-$, $-C(O)O-$, $-C(O)S-$,

20 $-C(NH)NH-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)NH-$, $-SC(O)-$, $-SC(O)O-$, $-SC(O)NH-$,

$-NHC(NH)-$, $-NHS(O)-$, $-NHS(O)O-$, $-NHS(O)_2-$, $-NHS(O)_2O-$, $-NHS(O)_2NH-$,

$-NHC(O)O-$, $-NHC(O)NH-$ und $-NHC(S)NH-$ oder eine Bindung darstellt,

29
25

R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus R^a und R^b ,

R^2 für ein 5-12 gliedriges Heteroaryl steht, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^{5b} ,

5

R^3 und jedes R^4 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^hR^h$, $-OR^h$, $-C(O)R^h$, $-C(O)NR^hR^h$, $-SR^h$, $-S(O)R^h$, $-S(O)_2R^h$, $C_{1-4}Alkyl$, $C_{1-4}Haloalkyl$, $C_{3-7}Cycloalkyl$ und 3-7 gliedrigem Heterocycloalkyl,

10

jedes R^{5a} und R^{5b} unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus R^a und R^b ,

R^6 wie R^a definiert ist,

15

n den Wert 0, 1, 2 oder 3 hat,

jedes R^a jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^b und/oder R^c substituierter Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $C_{1-6}Alkyl$, 2-6 gliedrigem Heteroalkyl, $C_{1-6}Haloalkyl$, $C_{3-10}Cycloalkyl$, $C_{4-16}Cycloalkylalkyl$, $C_{6-10}Aryl$, $C_{7-16}Arylalkyl$, 5-12 gliedrigem Heteroaryl, 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 3-14 gliedrigem Heterocycloalkyl und 4-14 gliedrigem Heterocycloalkylalkyl, ist,

25 jedes R^b ein geeigneter Rest und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $=O$, $-OR^c$, $C_{1-3}Haloalkyloxy$, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^e)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^e)NR^cR^c$, Halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$,
30 $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^e)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^e)OR^c$, $-C(NR^e)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$,

- $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c, -\text{OC}(\text{O})\text{OR}^c, -\text{OC}(\text{O})\text{SR}^c, -\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c, -\text{OC}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^c, -\text{SC}(\text{O})\text{R}^c,$
 $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}^c, -\text{SC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c, -\text{SC}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^c, -\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^c, -\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{R}^c]_2,$
 $-\text{N}(\text{OR}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^c, -\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{NR}^b)\text{R}^c, -\text{N}(\text{R}^b)\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^c, -\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{R}^c]\text{NR}^c\text{R}^c,$
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{S})\text{R}^c, -\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})\text{R}^c, -\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})\text{OR}^c, -\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c, -\text{N}[\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c]_2,$
5 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^c, -\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c, -\text{N}(\text{R}^b)[\text{S}(\text{O})_2]_2\text{R}^c, -\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{OR}^c,$
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{SR}^c, -\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c, -\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{NR}^c\text{R}^c, -\text{N}(\text{R}^b)\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c,$
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{S})\text{NR}^c\text{R}^c, -[\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^c, -\text{N}(\text{R}^b)[\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^c, -\text{N}\{[\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^c\}_2,$
 $-\text{N}(\text{R}^b)[\text{C}(\text{O})]_2\text{OR}^c, -\text{N}(\text{R}^b)[\text{C}(\text{O})]_2\text{NR}^c\text{R}^c, -\text{N}\{[\text{C}(\text{O})]_2\text{OR}^c\}_2, -\text{N}\{[\text{C}(\text{O})]_2\text{NR}^c\text{R}^c\}_2,$
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})_2\text{OR}^c, -\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{NR}^b)\text{OR}^c, -\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{NOH})\text{R}^c, -\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{NR}^b)\text{SR}^c$ und
10 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^c,$

- jedes R^c jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein gegebenenfalls mit einem
 oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^d und/oder R^e substituierter Rest, ausgewählt
 aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} Alkyl, 2-6 gliedrigem Heteroalkyl, C_{1-6} Halogenalkyl,
 15 C_{3-10} Cycloalkyl, C_{4-16} Cycloalkylalkyl, C_{6-10} Aryl, C_{7-16} Arylalkyl, 5-12 gliedrigem Hetero-
 aryl, 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 3-14 gliedrigem Heterocycloalkyl und
 4-14 gliedrigem Heterocycloalkylalkyl, ist,

- jedes R^d ein geeigneter Rest und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der
 20 Gruppe bestehend aus $=\text{O}$, $-\text{OR}^e$, C_{1-3} Haloalkyloxy, $-\text{OCF}_3$, $=\text{S}$, $-\text{SR}^e$, $=\text{NR}^e$, $=\text{NOR}^e$,
 $=\text{NNR}^e\text{R}^e$, $=\text{NN}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$, $-\text{NR}^e\text{R}^e$, $-\text{ONR}^e\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{NR}^e\text{R}^e$, Halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$,
 $-\text{NC}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^e$,
 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^e$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^e$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$,
 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)\text{NR}^e\text{R}^e$,
 25 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)\text{OR}^e$, $-\text{C}(\text{NR}^b)\text{NR}^e\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{NOH})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{NOH})\text{NR}^e\text{R}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$, $-\text{OC}(\text{NR}^b)\text{NR}^e\text{R}^e$, $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$,
 $-\text{SC}(\text{NR}^b)\text{NR}^e\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{R}^e]_2$, $-\text{N}(\text{OR}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{NR}^b)\text{R}^e$,
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{R}^e]\text{NR}^e\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{S})\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})\text{OR}^e$,
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{N}[\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e]_2$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)[\text{S}(\text{O})_2]_2\text{R}^e$,
 30 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{SR}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{NR}^e\text{R}^e$,
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{S})\text{NR}^e\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)[\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^e$,

34
29

$-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^e)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^e)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$,
 $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^e)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^e)C(NR^e)OR^e$, $-N(R^e)C(NOH)R^e$,
 $-N(R^e)C(NR^e)SR^e$ und $-N(R^e)C(NR^e)NR^eR^e$,

- 5 jedes R^e jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein gegebenenfalls mit einem
 oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^f und/oder R^g substituierter Rest, ausgewählt
 aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} Alkyl, 2-6 gliedrigem Heteroalkyl, C_{1-6} Halogenalkyl,
 C_{3-10} Cycloalkyl, C_{4-16} Cycloalkylalkyl, C_{6-10} Aryl, C_{7-16} Arylalkyl, 5-12 gliedrigem Heteroa-
 ryl, 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 3-14 gliedrigem Heterocycloalkyl und
 10 4-14 gliedrigem Heterocycloalkylalkyl, ist,

- jedes R^f ein geeigneter Rest und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der
 Gruppe bestehend aus $=O$, $-OR^g$, C_{1-3} Haloalkyloxy, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^g$, $=NR^g$, $=NOR^g$,
 $=NNR^gR^g$, $=NN(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-NR^gR^g$, $-ONR^gR^g$, $-N(R^h)NR^gR^g$, Halogen, $-CF_3$, $-CN$,
 15 $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^g$, $-S(O)OR^g$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)_2OR^g$,
 $-S(O)NR^gR^g$, $-S(O)_2NR^gR^g$, $-OS(O)R^g$, $-OS(O)_2R^g$, $-OS(O)_2OR^g$, $-OS(O)NR^gR^g$,
 $-OS(O)_2NR^gR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)SR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)NR^gR^g$,
 $-C(O)N(R^h)OR^g$, $-C(NR^h)NR^gR^g$, $-C(NOH)R^g$, $-C(NOH)NR^gR^g$, $-OC(O)R^g$,
 $-OC(O)OR^g$, $-OC(O)SR^g$, $-OC(O)NR^gR^g$, $-OC(NR^h)NR^gR^g$, $-SC(O)R^g$, $-SC(O)OR^g$,
 20 $-SC(O)NR^gR^g$, $-SC(NR^h)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]_2$, $-N(OR^h)C(O)R^g$,
 $-N(R^h)C(NR^h)R^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)R^g$,
 $-N(R^h)S(O)R^g$, $-N(R^h)S(O)OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2R^g$, $-N[S(O)_2R^g]_2$, $-N(R^h)S(O)_2OR^g$,
 $-N(R^h)S(O)_2NR^gR^g$, $-N(R^h)[S(O)_2]_2R^g$, $-N(R^h)C(O)OR^g$, $-N(R^h)C(O)SR^g$,
 $-N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^hNR^gR^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)NR^gR^g$,
 25 $-[N(R^h)C(O)]_2R^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2R^g$, $-N\{[C(O)]_2R^g\}_2$, $-N(R^h)[C(O)]_2OR^g$,
 $-N(R^h)[C(O)]_2NR^gR^g$, $-N\{[C(O)]_2OR^g\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^gR^g\}_2$, $-[N(R^h)C(O)]_2OR^g$,
 $-N(R^h)C(NR^h)OR^g$, $-N(R^h)C(NOH)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)SR^g$ und $-N(R^h)C(NR^h)NR^gR^g$,

- jedes R^g jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein gegebenenfalls mit einem
 30 oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^h substituierter Rest, ausgewählt aus der
 Gruppe bestehend aus C_{1-6} Alkyl, 2-6 gliedrigem Heteroalkyl, C_{1-6} Halogenalkyl,

32
28

C₃₋₁₀Cycloalkyl, C₄₋₁₆Cycloalkylalkyl, C₆₋₁₀Aryl, C₇₋₁₆Arylalkyl, 5-12 gliedrigem Heteroaryl, 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 3-14 gliedrigem Heterocycloalkyl und 4-14 gliedrigem Heterocycloalkylalkyl, ist,

- 5 jedes **R^h** jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, C₁₋₆Alkyl, 2-6 gliedrigem Heteroalkyl, C₁₋₆Halogenalkyl, C₃₋₁₀Cycloalkyl, C₄₋₁₆Cycloalkylalkyl, C₆₋₁₀Aryl, C₇₋₁₆Arylalkyl, 5-12 gliedrigem Heteroaryl, 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 3-14 gliedrigem Heterocycloalkyl und 4-14 gliedrigem Heterocycloalkylalkyl,

10

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Salze

- 15 mit den Maßgaben, dass

- (a) falls **R²** Pyridyl entspricht, dieses Pyridyl über ein zum Pyridylstickstoff benachbartes Kohlenstoffatom mit **L** verknüpft ist und
(b) die Verbindungen

- 20 1-[5-(6-*tert*-Butyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-8-ylcarbamoyl)-2-methyl-phenyl]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethyl-propyl)-amid,

1-[5-(5-*tert*-Butyl-2-methyl-benzooxazol-7-ylcarbamoyl)-2-methyl-phenyl]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethyl-propyl)-amid,

25

1-[5-(6-*tert*-Butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-8-ylcarbamoyl)-2-methyl-phenyl]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethyl-propyl)-amid,

1-[5-(5-*tert*-Butyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-ylcarbamoyl)-2-methyl-phenyl]-1*H*-

- 30 [1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethyl-propyl)-amid,

- 1-[5-(5-*tert*-Butyl-2,2-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-benzofuran-7-ylcarbamoyl)-2-methyl-phenyl]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethyl-propyl)-amid,
- 1-[5-(1-Acetyl-6-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylcarbamoyl)-2-methyl-phenyl]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethyl-propyl)-amid,
- 5 5-*tert*-Butyl-2-methyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-{3-[4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-4-methyl-phenyl}-amid,
- 10 5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-{3-[4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-4-methyl-phenyl}-amid,
- 5-*tert*-Butyl-2-methyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-amid,
- 15 5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-amid,
- 5-*tert*-Butyl-2-methyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-(3-{4-[6-(cyclopropylmethyl-amino)-pyridin-3-yl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-4-methyl-phenyl)-amid,
- 20 5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-(3-{4-[6-(cyclopropylmethyl-amino)-pyridin-3-yl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-4-methyl-phenyl)-amid,
- 5-*tert*-Butyl-2-methyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-{4-methyl-3-[4-(5-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-phenyl}-amid,
- 25 5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-{4-methyl-3-[4-(5-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-phenyl}-amid,
- 30

5-*tert*-Butyl-2-methyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-{3-[4-(2-cyclopropyl-3-methyl-3*H*-imidazol-4-yl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-4-methyl-phenyl}-amid und

5 5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-{3-[4-(2-cyclopropyl-3-methyl-3*H*-imidazol-4-yl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-4-methyl-phenyl}-amid

ausgenommen sind.

Ein Aspekt der Erfindung sind Verbindungen mit den Maßgaben, dass

- 10 (a) wenn R^1 für $-C(O)NR^cR^c$ und L für $(R^2)-NHC(O)-$ steht, dann kann R^2 ein höchstens 6-gliedriges Heteroaryl sein und
- (b) wenn R^2 für Pyrazolyl und L für $(R^2)-C(O)NH-$ steht, dann kann der Wasserstoff am Stickstoffatom des Pyrazol-Rings nicht durch Methyl oder 4-Methylphenyl substituiert sein.

15

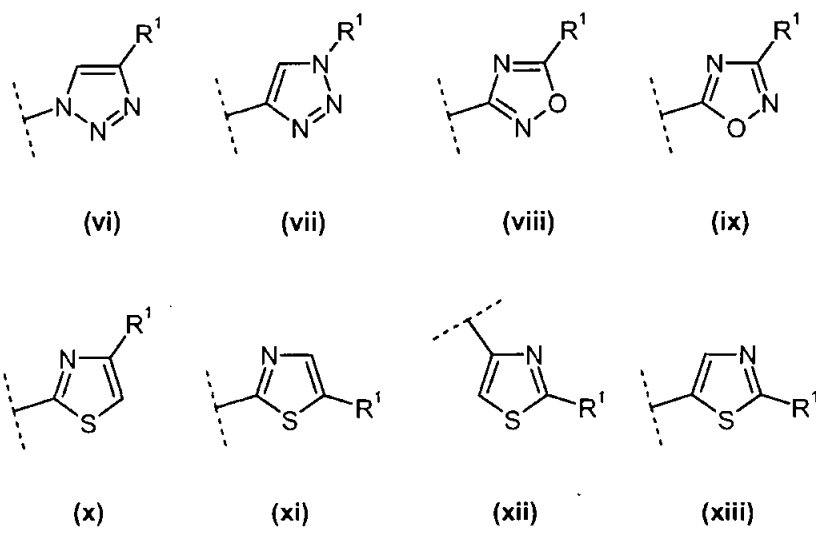
Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen, bei denen L ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-S(O)NH-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(NH)NH-$, $-NHC(NH)-$, $-NHS(O)-$ und $-NHS(O)_2-$ oder eine Bindung darstellt.

20

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen, bei denen n den Wert 0 hat.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen, bei denen

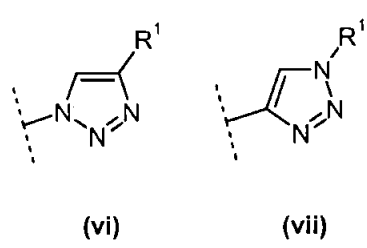
25 Q eine Teilstruktur ausgewählt aus den Teilstrukturen (vi) – (xiii)



aufweist und
R¹ wie vorstehend definiert ist.

5

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen, bei denen
Q eine Teilstruktur ausgewählt aus den Teilstrukturen (vi) und (vii)



aufweist und
R¹ wie vorstehend definiert ist.

10

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen, bei denen
R¹ ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen **R^{b1}** und/oder
R^{c1} substituierter Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₃₋₁₀Cycloalkyl,
 15 C₄₋₁₆Cycloalkylalkyl, C₆₋₁₀Aryl, C₇₋₁₆Arylalkyl, 5-12 gliedrigem Heteroaryl,
 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 3-14 gliedrigem Heterocycloalkyl und 4-14 gliedrigem
 Heterocycloalkylalkyl, ist, oder

R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$ und $-C(O)R^{c1}$,
 jedes R^{b1} ein geeigneter Rest und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der
 Gruppe bestehend aus $=O$, $-OR^{c1}$, $-SR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, Halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^{c1}$,
 $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-NHC(O)R^{c1}$, $-NHC(O)OR^{c1}$, $-NHC(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)R^{c1}$
 5 und $-S(O)_2R^{c1}$,
 jedes R^{c1} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein gegebenenfalls mit einem
 oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^{d1} und/oder R^{e1} substituierter Rest, ausge-
 wählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} Alkyl, 2-6 gliedrigem Heteroalkyl,
 C_{1-6} Halogenalkyl, C_{3-10} Cycloalkyl, C_{4-16} Cycloalkylalkyl, C_{6-10} Aryl, C_{7-16} Arylalkyl,
 10 5-12 gliedrigem Heteroaryl, 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 3-14 gliedrigem Heterocyc-
 loalkyl und 4-14 gliedrigem Heterocycloalkylalkyl, ist,
 jedes R^{d1} ein geeigneter Rest und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der
 Gruppe bestehend aus $=O$, $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, Halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$,
 $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-OC(O)R^{e1}$, $-OC(O)OR^{e1}$, $-OC(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-NHC(O)R^{e1}$,
 15 $-NHC(O)OR^{e1}$ und $-NHC(O)NR^{e1}R^{e1}$ und
 jedes R^{e1} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus
 Wasserstoff, C_{1-6} Alkyl, 2-6 gliedrigem Heteroalkyl, C_{1-6} Halogenalkyl, C_{3-10} Cycloalkyl,
 C_{4-16} Cycloalkylalkyl, C_{6-10} Aryl, C_{7-16} Arylalkyl, 5-12 gliedrigem Heteroaryl,
 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 3-14 gliedrigem Heterocycloalkyl und 4-14 gliedrigem
 20 Heterocycloalkylalkyl.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen, bei denen
 R^1 ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^{b1} und/oder
 R^{c1} substituierter Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{6-10} Aryl, C_{7-16} Arylalkyl,
 25 5-12 gliedrigem Heteroaryl und 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, ist und
 R^{b1} und R^{c1} wie vorstehend definiert sind.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen, bei denen
 R^1 ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^{b1} und/oder
 30 R^{c1} substituierter Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyridyl, Pyrimidyl, Thia-

azolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Furanyl, Phenyl, Benzyl, Imidazo[2,1-*b*]thiazolyl, Imidazo[1,2-*a*]pyridyl, Thiazolylmethyl und Oxazolylmethyl ist und R^{b1} und R^{c1} wie vorstehend definiert sind.

- 5 Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen, bei denen R^2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyridyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl und Oxazolyl, alle genannten Reste gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^{5b} und R^{5b} wie vorstehend definiert ist.

10

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen, bei denen jedes R^{5b} unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus R^{a2} und R^{b2} ,

- jedes R^{a2} ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^{b2}
 15 und/oder R^{c2} substituierter Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} Alkyl, 2-6 gliedrigem Heteroalkyl, C_{1-6} Halogenalkyl, C_{3-10} Cycloalkyl, C_{4-16} Cycloalkylalkyl, C_{6-10} Aryl, C_{7-16} Arylalkyl, 5-12 gliedrigem Heteroaryl, 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 3-14 gliedrigem Heterocycloalkyl und 4-14 gliedrigem Heterocycloalkylalkyl, ist, jedes R^{b2} ein geeigneter Rest und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der
 20 Gruppe bestehend aus =O, $-OR^{c2}$, $-SR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, Halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)R^{c2}$, $-S(O)_2R^{c2}$, $-S(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-OC(O)R^{c2}$, $-OC(O)OR^{c2}$, $-OC(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(O)R^{c2}$, $-NHS(O)_2R^{c2}$, $-NHC(O)OR^{c2}$, $-NHC(O)NR^{c2}R^{c2}$,
 jedes R^{c2} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein gegebenenfalls mit einem
 25 oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^{d2} und/oder R^{e2} substituierter Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} Alkyl, 2-6 gliedrigem Heteroalkyl, C_{1-6} Halogenalkyl, C_{3-10} Cycloalkyl, C_{4-16} Cycloalkylalkyl, C_{6-10} Aryl, C_{7-16} Arylalkyl, 5-12 gliedrigem Heteroaryl, 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 3-14 gliedrigem Heterocycloalkyl und 4-14 gliedrigem Heterocycloalkylalkyl, ist,

30

jedes R^{d2} ein geeigneter Rest und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $=O$, $-OR^{e2}$, $-NR^{e2}R^{e2}$, Halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^{e2}$, $-C(O)OR^{e2}$, $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$, $-OC(O)R^{e2}$, $-OC(O)OR^{e2}$, $-OC(O)NR^{e2}R^{e2}$, $-NHC(O)R^{e2}$, $-NHC(O)OR^{e2}$ und $-NHC(O)NR^{e2}R^{e2}$ und

- 5 jedes R^{e2} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, C_{1-6} Alkyl, 2-6 gliedrigem Heteroalkyl, C_{1-6} Halogenalkyl, C_{3-10} Cycloalkyl, C_{4-16} Cycloalkylalkyl, C_{6-10} Aryl, C_{7-16} Arylalkyl, 5-12 gliedrigem Heteroaryl, 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 3-14 gliedrigem Heterocycloalkyl und 4-14 gliedrigem Heterocycloalkylalkyl.

10

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen – oder deren pharmakologisch unbedenkliche Salze – der allgemeinen Formel (1) als Arzneimittel.

- Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als
15 Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (1) oder deren pharmakologisch unbedenkliche Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

- Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen
20 Formel (1) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Krebs, Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen.

- Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist eine pharmazeutische Präparation umfassend eine Verbindung der allgemeinen Formel (1) und mindestens eine weitere zytostatische oder
25 zytotoxische, von Formel (1) verschiedene Wirksubstanz, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Salze.

Definitionen

Wie hierin verwendet treffen folgenden Definitionen zu, falls nicht anders beschrieben:

Der Gebrauch der Voranstellung C_{x-y} , wobei x und y jeweils eine natürliche Zahl repräsentiert ($x < y$), drückt aus, dass die bezeichnete und in direkter Verbindung genannte Ketten- oder Ringstruktur oder Kombination aus Ketten- und Ringstruktur insgesamt aus maximal 5 y und minimal x Kohlenstoffatomen bestehen kann.

Alkyl setzt sich aus den Untergruppen **gesättigte Kohlenwasserstoffketten** und **ungesättigte Kohlenwasserstoffketten** zusammen, wobei letztere weiter in Kohlenwasserstoffketten mit Doppelbindung (**Alkenyl**) und Kohlenwasserstoffketten mit Dreifachbindung (**Alkinyl**) unterteilt werden können. Alkenyl enthält mindestens eine Doppelbindung, Alkinyl mindestens eine Dreifachbindung. Sollte eine Kohlenwasserstoffkette sowohl mindestens eine Doppelbindung als auch mindestens eine Dreifachbindung tragen, so gehört sie definitionsgemäß zur Untergruppe Alkinyl. Alle vorstehend genannten Untergruppen können weiter in **geradkettig (unverzweigt)** und **verzweigt** unterteilt werden. 10 Sollte ein Alkyl substituiert sein, so kann die Substitution unabhängig voneinander, jeweils ein- oder mehrfach, an allen wasserstofftragenden Kohlenstoffatomen erfolgen. Exemplarisch werden Vertreter einzelner Untergruppen im Folgenden aufgezählt.

geradkettige (unverzweigte) oder verzweigte, gesättigte Kohlenwasserstoffketten:

Methyl; Ethyl; *n*-Propyl; Isopropyl (1-Methylethyl); *n*-Butyl; 1-Methylpropyl; Isobutyl 20 (2-Methylpropyl); *sec.*-Butyl (1-Methylpropyl); *tert.*-Butyl (1,1-Dimethylethyl); *n*-Pentyl; 1-Methylbutyl; 1-Ethylpropyl; Isopentyl (3-Methylbutyl); Neopentyl (2,2-Dimethylpropyl); *n*-Hexyl; 2,3-Dimethylbutyl; 2,2-Dimethylbutyl; 3,3-Dimethylbutyl; 2-Methylpentyl; 3-Methylpentyl; *n*-Heptyl; 2-Methylhexyl; 3-Methylhexyl; 2,2-Dimethylpentyl; 2,3-Dimethylpentyl; 2,4-Dimethylpentyl; 3,3-Dimethylpentyl; 2,2,3-Trimethylbutyl; 25 3-Ethylpentyl; *n*-Oktyl; *n*-Nonyl; *n*-Decyl etc.

geradkettiges (unverzweigtes) oder verzweigtes 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-Methylidenpropyl; 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-Methyliden-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-dien etc.

geradkettiges (unverzweigtes) oder verzweigtes Alkinyl:

10 Ethinyl; Prop-1-inyl; Prop-2-inyl; But-1-inyl; But-2-inyl; But-3-inyl; 1-Methyl-prop-2-inyl etc.

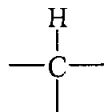
Unter den Oberbegriffen Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Oktyl, Nonyl, Decyl usw. ohne weitere Bezeichnung sind gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit der entsprechenden Anzahl an Kohlenstoffatomen zu verstehen, wobei alle isomeren Formen umfasst sind.

15 Unter den Oberbegriffen Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl, Heptenyl, Oktenyl, Nonenyl, Decenyl usw. ohne weitere Bezeichnung sind ungesättigte Kohlenwasserstoffreste mit der entsprechenden Anzahl an Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung zu verstehen, wobei alle isomeren Formen, auch (Z)/(E)-Isomere, soweit anwendbar, umfasst sind.

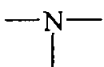
Unter den Oberbegriffen Butadienyl, Pentadienyl, Hexadienyl, Heptadienyl, Oktadienyl, Nonadienyl, Decadienyl usw. ohne weitere Bezeichnung sind ungesättigte Kohlenwasserstoffreste mit der entsprechenden Anzahl an Kohlenstoffatomen und zwei Doppelbindungen zu verstehen, wobei alle isomeren Formen, auch (Z)/(E)-Isomere, soweit anwendbar, umfasst sind.

25 Unter den Oberbegriffen Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl, Heptinyl, Oktinyl, Noninyl, Decinyl usw. ohne weitere Bezeichnung sind ungesättigte Kohlenwasserstoffreste mit der entsprechenden Anzahl an Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung zu verstehen, wobei alle isomeren Formen umfasst sind.

Durch den Ausdruck **Heteroalkyl** werden Reste repräsentiert, die sich aus vorstehend definiertem Alkyl in seiner weitesten Bedeutung dadurch ableiten, dass in den Kohlenwasserstoffketten eine oder mehrere der Gruppen $-\text{CH}_3$ unabhängig voneinander durch die Gruppen $-\text{OH}$, $-\text{SH}$ oder $-\text{NH}_2$, eine oder mehrere der Gruppen $-\text{CH}_2-$ unabhängig voneinander durch die Gruppen $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ oder $-\text{NH}-$, eine oder mehrere der Gruppen



durch die Gruppe



eine oder mehrere der Gruppen $=\text{CH}-$ durch die Gruppe $=\text{N}-$, eine oder mehrere der Gruppen $=\text{CH}_2$ durch die Gruppe $=\text{NH}$ oder eine oder mehrere der Gruppen $\equiv\text{CH}$ durch die Gruppe $\equiv\text{N}$ ersetzt werden, wobei insgesamt nur maximal drei Heteroatome in einem Heteroalkyl vorhanden sein können, zwischen zwei Sauerstoff- und zwischen zwei Schwefel- atomen bzw. zwischen je einem Sauerstoff- und einem Schwefelatom mindestens ein Kohlenstoffatom vorliegen und der Rest insgesamt über chemische Stabilität verfügen muss.

Aus der indirekten Definition/Ableitung aus Alkyl ergibt sich unmittelbar, dass sich Heteroalkyl aus den Untergruppen **gesättigte Kohlenwasserstoffketten mit Hetero-atom(en)**, **Heteroalkenyl** und **Heteroalkinyl** zusammensetzt, wobei eine weitere Unterteilung in **geradkettig (unverzweigt)** und **verzweigt** vorgenommen werden kann. Sollte ein Heteroalkyl substituiert sein, so kann die Substitution unabhängig voneinander, jeweils ein- oder mehrfach, an allen wasserstofftragenden Sauerstoff-, Schwefel-, Stickstoff- und/oder Kohlenstoffatomen erfolgen. Heteroalkyl selbst kann als Substituent sowohl über ein Kohlenstoff- als auch über ein Heteroatom mit dem Molekül verknüpft sein.

Exemplarisch werden Vertreter im Folgenden aufgezählt:

Dimethylaminomethyl; Dimethylaminoethyl (1-Dimethylaminoethyl; 2-Dimethylaminoethyl); Dimethylaminopropyl (1-Dimethylaminopropyl, 2-Dimethylaminopropyl, 3-Dimethylaminopropyl); Diethylaminomethyl; Diethylaminoethyl (1-Diethylaminoethyl, 2-Diethylaminoethyl); Diethylaminopropyl (1-Diethylaminopropyl, 2-Diethylaminopropyl, 3-Diethylaminopropyl); Diisopropylaminoethyl (1-Diisopropylaminoethyl, 2-Diisopropylaminoethyl); Bis-2-methoxyethylamino; [2-(Dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-methyl; 3-[2-(Dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-propyl; Hydroxymethyl; 2-Hydroxyethyl; 3-Hydroxypropyl; Methoxy; Ethoxy; Propoxy; Methoxymethyl; 2-Methoxyethyl etc.

- 10 **Halogenalkyl** leitet sich aus vorstehend definiertem Alkyl in seiner weitesten Bedeutung ab, indem ein oder mehrere Wasserstoffatome der Kohlenwasserstoffkette unabhängig voneinander durch Halogenatome, gleiche oder verschiedene, ersetzt werden. Aus der indirekten Definition/Ableitung aus Alkyl ergibt sich unmittelbar, dass sich Halogenalkyl aus den Untergruppen **gesättigte Halogenkohlenwasserstoffketten**, **Halogenalkenyl** und **Halogenalkinyl** zusammensetzt, wobei eine weitere Unterteilung in **geradkettig (unverzweigt)** und **verzweigt** vorgenommen werden kann. Sollte ein Halogenalkyl substituiert sein, so kann die Substitution unabhängig voneinander, jeweils ein- oder mehrfach, an allen wasserstofftragenden Kohlenstoffatomen erfolgen.

Exemplarisch werden Vertreter im Folgenden aufgezählt:

- 20 $-\text{CF}_3$; $-\text{CHF}_2$; $-\text{CH}_2\text{F}$; $-\text{CF}_2\text{CF}_3$; $-\text{CHFCH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2\text{CH}_3$; $-\text{CHFCH}_3$; $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CF}=\text{CF}_2$; $-\text{CCl}=\text{CH}_2$; $-\text{CBr}=\text{CH}_2$; $-\text{Cl}=\text{CH}_2$; $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$; $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ etc.

Halogen bezieht sich auf Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder Iodatome.

- 25 **Cycloalkyl** setzt sich aus den Untergruppen **monozyklische Kohlenwasserstoffringe**, **bizyklische Kohlenwasserstoffringe** und **Spiro-Kohlenwasserstoffringe** zusammen, wobei jede Untergruppe weiter in **gesättigt** und **ungesättigt (Cycloalkenyl)** unterteilt werden kann. Unter ungesättigt ist dabei zu verstehen, dass im jeweiligen Ringsystem mindestens eine Doppelbindung vorliegt, jedoch kein aromatisches System ausgebildet ist. In bizyklischen Kohlenwasserstoffringen sind zwei Ringe derart verknüpft, dass sie mindestens zwei

- Kohlenstoffatome gemeinsam haben. In Spiro-Kohlenwasserstoffringen gehört ein Kohlenstoffatom (Spiroatom) zwei Ringen gemeinsam an. Sollte ein Cycloalkyl substituiert sein, so kann die Substitution unabhängig voneinander, jeweils ein- oder mehrfach, an allen wasserstofftragenden Kohlenstoffatomen erfolgen. Cycloalkyl selbst kann als Substituent über jede dafür geeignete Position des Ringsystems mit dem Molekül verknüpft sein.

monozyklische Kohlenwasserstoffringe gesättigt:

Cyclopropyl; Cyclobutyl; Cyclopentyl; Cyclohexyl; Cycloheptyl etc.

monozyklische Kohlenwasserstoffringe ungesättigt:

- 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-
- 15 dienyl; Cyclohexa-2,5-dienyl etc.

bizyklische Kohlenwasserstoffringe (gesättigt und ungesättigt):

- Bicyclo[2.2.0]hexyl; Bicyclo[3.2.0]heptyl; Bicyclo[3.2.1]oktyl; Bicyclo[2.2.2]oktyl; Bicyclo[4.3.0]nonyl (Octahydroindenyl); Bicyclo[4.4.0]decyl (Decahydronaphthalin); 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.

Spiro-Kohlenwasserstoffringe (gesättigt und ungesättigt):

Spiro[2.5]oktyl, Spiro[3.3]heptyl, Spiro[4.5]dec-2-en etc.

- Cycloalkylalkyl** bezeichnet die Kombination der vorstehend definierten Reste Alkyl und Cycloalkyl, jeweils in ihrer weitesten Bedeutung. Dabei ist der Alkylrest als Substituent direkt mit dem Molekül verknüpft und seinerseits durch einen Cycloalkylrest substituiert. Die Verknüpfung von Alkyl und Cycloalkyl kann in beiden Resten über alle dafür geeignete-
- 25

ten Kohlenstoffatome erfolgen. Die jeweiligen Untergruppen von Alkyl und Cycloalkyl sind auch in der Kombination beider Reste mitumfasst.

Aryl bezeichnet mono-, bi- oder trizyklische Kohlenstoffringe mit mindestens einem aromatischen Ring. Sollte ein Aryl substituiert sein, so kann die Substitution unabhängig von-
5 einander, jeweils ein- oder mehrfach, an allen wasserstofftragenden Kohlenstoffatomen erfolgen. Aryl selbst kann als Substituent über jede dafür geeignete Position des Ringsystems mit dem Molekül verknüpft sein.

Exemplarisch werden Vertreter im Folgenden aufgezählt:

Phenyl; Naphthyl; Indanyl (2,3-Dihydroindenyl); 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl; Fluorenyl
10 etc.

Arylalkyl bezeichnet die Kombination der vorstehend definierten Reste Alkyl und Aryl, jeweils in ihrer weitesten Bedeutung. Dabei ist der Alkylrest als Substituent direkt mit dem Molekül verknüpft und seinerseits durch einen Arylrest substituiert. Die Verknüpfung von Alkyl und Aryl kann in beiden Resten über alle dafür geeigneten Kohlenstoffatome erfol-
15 gen. Die jeweiligen Untergruppen von Alkyl und Aryl sind auch in der Kombination beider Reste mitumfasst.

Exemplarisch werden Vertreter im Folgenden aufgezählt:

Benzyl; 1-Phenylethyl; 2-Phenylethyl; Phenylvinyl; Phenylallyl etc.

Heteroaryl bezeichnet monozyklische aromatische Ringe oder polyzyklische Ringe mit
20 mindestens einem aromatischen Ring, welche im Vergleich zum entsprechenden Aryl bzw. Cycloalkyl anstelle eines oder mehrerer Kohlenstoffatome ein oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, enthalten, wobei der resultierende Rest chemisch stabil sein muss. Sollte ein Heteroaryl substituiert sein, so kann die Substitution unab-
25 hängig voneinander, jeweils ein- oder mehrfach, an allen wasserstofftragenden Kohlenstoff- und/oder Stickstoffatomen erfolgen. Heteroaryl selbst kann als Substituent über jede dafür geeignete Position des Ringsystems, sowohl Kohlenstoff als auch Stickstoff, mit dem Molekül verknüpft sein.

Exemplarisch werden Vertreter im Folgenden aufgezählt.

monozyklische Heteroaryle:

Furyl; Thienyl; Pyrrolyl; Oxazolyl; Thiazolyl; Isoxazolyl; Isothiazolyl; Pyrazolyl; Imidazolyl; Triazolyl; Tetrazolyl; Oxadiazolyl; Thiadiazolyl; Pyridyl; Pyrimidyl; Pyridazinyl; Pyrazinyl; Triazinyl; Pyridyl-*N*-oxid; Pyrrolyl-*N*-oxid; Pyrimidinyl-*N*-oxid; Pyridazinyl-*N*-oxid; Pyrazinyl-*N*-oxid; Imidazolyl-*N*-oxid; Isoxazolyl-*N*-oxid; Oxazolyl-*N*-oxid; Thiazolyl-*N*-oxid; Oxadiazolyl-*N*-oxid; Thiadiazolyl-*N*-oxid; Triazolyl-*N*-oxid; Tetrazolyl-*N*-oxid etc.

polyzyklische Heteroaryle:

Indolyl; Isoindolyl; Benzofuryl; Benzothienyl; Benzoxazolyl; Benzothiazolyl; Benzisoxazolyl; Benzisothiazolyl; Benzimidazolyl; Indazolyl; Isochinolinyll; Chinolinyll; Chinoxalinyll; Cinnolinyll; Phthalazinyl; Chinazolinyll; Benzotriazinyl; Indolizinyll; Oxazolopyridyl; Imidazopyridyl; Naphthyridinyll; Indolinyll; Isochromanyll; Chromanyll; Tetrahydroisochinolinyll; Isoindolinyll; Isobenzotetrahydrofuryll; Isobenzotetrahydrothienyl; Isobenzothienyl; Benzoxazolyl; Pyridopyridyl; Benzotetrahydrofuryll; Benzotetrahydro-thienyl; Purinyll; Benzodioxolyl; Phenoxazinyl; Phenothiazinyl; Pteridinyl; Benzothiazolyl; Imidazopyridyl; Imidazothiazolyl; Dihydrobenzisoxazinyl; Benzisoxazinyl; Benzoxazinyl; Dihydrobenzisothiazinyl; Benzopyranyll; Benzothiopyranyll; Cumarinyll; Isocumarinyll; Chromonyll; Chromanonyll; Tetrahydrochinolinyll; Dihydrochinolinyll; Dihydro-chinolinyll; Dihydroisochinolinyll; Dihydrocumarinyll; Dihydroisocumarinyll; Isoindolinyll; Benzodioxanyll; Benzoxazolinonyll; Chinolinyll-*N*-oxid; Indolyl-*N*-oxid; Indolinyll-*N*-oxid; Isochinolyl-*N*-oxid; Chinazolinyll-*N*-oxid; Chinoxalinyll-*N*-oxid; Phthalazinyl-*N*-oxid; Indolizinyll-*N*-oxid; Indazolyl-*N*-oxid; Benzothiazolyl-*N*-oxid; Benzimidazolyl-*N*-oxid; Benzothiopyranyll-*S*-oxid und Benzothiopyranyll-*S,S*-dioxid etc.

Heteroarylalkyl bezeichnet die Kombination der vorstehend definierten Reste Alkyl und Heteroaryl, jeweils in ihrer weitesten Bedeutung. Dabei ist der Alkylrest als Substituent direkt mit dem Molekül verknüpft und seinerseits durch einen Heteroarylrest substituiert. Die Verknüpfung von Alkyl und Heteroaryl kann auf Seiten des Alkyls über alle dafür geeigneten Kohlenstoffatome, auf Seiten des Heteroaryls über alle dafür geeigneten Kohlen-

stoff- oder Stickstoffatome erfolgen. Die jeweiligen Untergruppen von Alkyl und Heteroaryl sind auch in der Kombination beider Reste mitumfasst.

Durch den Ausdruck **Heterocycloalkyl** werden Reste repräsentiert, die sich aus vorstehend definiertem Cycloalkyl dadurch ableiten, dass in den Kohlenwasserstoffringen eine oder
 5 mehrere der Gruppen $-CH_2-$ unabhängig voneinander durch die Gruppen $-O-$, $-S-$ oder $-NH-$ oder eine oder mehrere der Gruppen $=CH-$ durch die Gruppe $=N-$ ersetzt werden, wobei insgesamt nur maximal fünf Heteroatome vorhanden sein können, zwischen zwei Sauerstoff- und zwischen zwei Schwefelatomen bzw. zwischen je einem Sauerstoff- und einem Schwefelatom mindestens ein Kohlenstoffatom vorliegen und der Rest insgesamt
 10 über chemische Stabilität verfügen muss. Heteroatome können gleichzeitig in allen möglichen Oxidationsstufen vorliegen (Schwefel $\rightarrow$ Sulfoxide $-SO-$, Sulfone $-SO_2-$; Stickstoff $\rightarrow$ N-Oxide). Aus der indirekten Definition/Ableitung aus Cycloalkyl ergibt sich unmittelbar, dass sich Heterocycloalkyl aus den Untergruppen **monozyklische Hetero-ringe**, **bizyklische Heteroringe** und **Spiro-Heteroringe** zusammensetzt, wobei jede Untergruppe
 15 weiter in **gesättigt** und **ungesättigt (Heterocycloalkenyl)** unterteilt werden kann. Unter ungesättigt ist dabei zu verstehen, dass im jeweiligen Ringsystem mindestens eine Doppelbindung vorliegt, jedoch kein aromatisches System ausgebildet ist. In bizayklischen Heteroringen sind zwei Ringe derart verknüpft, dass sie mindestens zwei Atome gemeinsam haben. In Spiro-Heteroringen gehört ein Kohlenstoffatom (Spiroatom) zwei Ringen ge-
 20 meinsam an. Sollte ein Heterocycloalkyl substituiert sein, so kann die Substitution unabhängig voneinander, jeweils ein- oder mehrfach, an allen wasserstofftragenden Kohlenstoff- und/oder Stickstoffatomen erfolgen. Heterocycloalkyl selbst kann als Substituent über jede dafür geeignete Position des Ringsystems mit dem Molekül verknüpft sein. Exemplarisch werden einzelne Untergruppen im Folgenden aufgezählt.

25 monozyklische Heteroringe (gesättigt und ungesättigt):

Tetrahydrofuryl; Pyrrolidinyl; Pyrrolinyl; Imidazolidinyl; Thiazolidinyl; Imidazolinyll; Pyrazolidinyl; Pyrazolinyl; Piperidinyl; Piperazinyl; Oxiranyl; Aziridinyl; Azetidinyll;
 1,4-Dioxanyl; Azepanyl; Diazepanyl; Morpholinyl; Thiomorpholinyl; Homomorpholinyl;
 Homopiperidinyl; Homopiperazinyl; Homothiomorpholinyl; Thiomorpholinyl-S-oxid;
 30 Thiomorpholinyl-S,S-dioxid; 1,3-Dioxolanyl; Tetrahydropyranlyl; Tetrahydrothiopyranlyl;

[1,4]-Oxazepanyl; Tetrahydrothienyl; Homothiomorpholinyl-*S,S*-dioxid; Oxazolidinonyl; Dihydropyrazolyl; Dihydropyrrolyl; Dihydropyrazinyl; Dihydropyridyl; Dihydro-
pyrimidinyl; Dihydrofuryl; Dihydropyranyl; Tetrahydrothienyl-*S*-oxid; Tetrahydrothienyl-
S,S-dioxid; Homothiomorpholinyl-*S*-oxid; 2,3-Dihydroazet; 2*H*-Pyrrolyl; 4*H*-Pyranyl; 1,4-
5 Dihydropyridinyl etc.

bizyklische Heteroringe (gesättigt und ungesättigt):

8-Azabicyclo[3.2.1]oktyl; 8-Azabicyclo[5.1.0]oktyl; 2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptyl;
8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oktyl; 3,8-Diaza-bicyclo[3.2.1]oktyl; 2,5-Diaza-bicyclo-
[2.2.1]heptyl; 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oktyl; 3,8-Diaza-bicyclo[3.2.1]oktyl; 3,9-Diaza-
10 bicyclo[4.2.1]nonyl; 2,6-Diaza-bicyclo[3.2.2]nonyl etc.

Spiro-Heteroringe (gesättigt und ungesättigt):

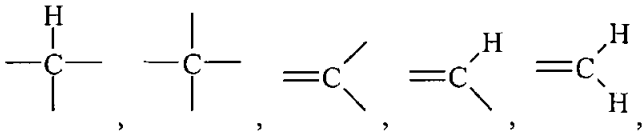
1,4-Dioxa-spiro[4.5]decyl; 1-Oxa-3,8-diaza-spiro[4.5]decyl; und 2,6-Diaza-
spiro[3.3]heptyl; 2,7-Diaza-spiro[4.4]nonyl; 2,6-Diaza-spiro[3.4]oktyl; 3,9-Diaza-
spiro[5.5]undecyl; 2,8-Diaza-spiro[4.5]decyl etc.

15 **Heterocycloalkylalkyl** bezeichnet die Kombination der vorstehend definierten Reste Alkyl
und Heterocycloalkyl, jeweils in ihrer weitesten Bedeutung. Dabei ist der Alkylrest als
Substituent direkt mit dem Molekül verknüpft und seinerseits durch einen Heterocyclo-
alkylrest substituiert. Die Verknüpfung von Alkyl und Heterocycloalkyl kann auf Seiten
des Alkyls über alle dafür geeigneten Kohlenstoffatome, auf Seiten des Heterocycloalkyls
20 über alle dafür geeigneten Kohlenstoff- oder Stickstoffatome erfolgen. Die jeweiligen Un-
tergruppen von Alkyl und Heterocycloalkyl sind auch in der Kombination beider Reste
mitumfasst.

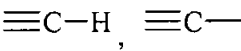
Unter dem Ausdruck „**substituiert**“ ist zu verstehen, dass ein Wasserstoffatom, welches
direkt am betrachteten Atom gebunden ist, durch ein anderes Atom oder eine andere Atom-
25 gruppe ersetzt ist.

Bivalente Substituenten wie etwa =O, =S, =NR, =NOR, =NNRR, =NN(R)C(O)NRR, =N₂
oder ähnliche können nur Substituenten an Kohlenstoffatomen sein. Sie erfordern den Aus-
tausch gegen zwei geminale Wasserstoffatome, d.h. Wasserstoffatome, die am selben, vor

der Substitution gesättigten Kohlenstoffatom gebunden sind. Eine Substitution durch einen bivalenten Substituenten ist daher nur an den Gruppen -CH₃ und -CH₂-, nicht an den Gruppen



5



bzw. nicht an aromatischen Kohlenstoffatomen möglich.

Dazu ergänzend ist unter dem Ausdruck „geeigneter Substituent/geeigneter Rest“ ein Substituent zu verstehen, der zum einen aufgrund seiner Wertigkeit passend ist und zum anderen zu einem System mit chemischer Stabilität führt.

10

Abkürzungsliste

abs.	absolut, wasserfrei
Ac	Acetyl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
c	Konzentration
cHex	Cyclohexan
d	Tag(e)
DBAD	Di- <i>tert.</i> -butyl-azodicarboxylat
DC, TLC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEA	Diethylamin
DIPEA	<i>N</i> -Ethyl- <i>N,N</i> -diisopropylamin (Hünig-Base)
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)

eq	Äquivalent(c)
ESI	electron spray ionization
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
h	Stunde
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyl-uronium tetrafluorophosphat
Hex	Hexyl
HPLC	high performance liquid chromatography
Hünig-Base	<i>N</i> -Ethyl- <i>N,N</i> -diisopropylamin
i	iso
IR	Infrarotspektroskopie
Kat., kat.	Katalysator, katalytisch
konz.	konzentriert
Kp., Sdp.	Koch- oder Siedepunkt
LC	liquid chromatography
LHMDS	Lithium-hexamethyldisilazan
Lsg.	Lösung
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minuten
MPLC	medium pressure liquid chromatography
MS	Massenspektrometrie
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
NP	normal phase
n.v.	nicht verfügbar
Ph	Phenyl
Pr	Propyl
PS	Polystyrol
Py	Pyridin
rac	racemisch
R _f (Rf)	Retentionsfaktor
RP	reversed phase
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyl-uronium tetrafluorborat
Temp.	Temperatur

tert.	tertiär
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
t _{Ret}	Retentionszeit (HPLC)
TsOH	para-Toluolsulfonsäure
UV	Ultraviolett

Merkmale und Vorteile der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus den folgenden detaillierten Beispielen, die die Grundzüge der Erfindung beispielhaft veranschaulichen, ohne sie jedoch in ihrem Umfang einzuschränken:

5

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Allgemeines

- Alle Reaktionen werden – sofern nicht anders beschrieben – in kommerziell erhältlichen Apparaturen nach in chemischen Laboratorien gängigen Verfahren durchgeführt.
- Luft- und/oder feuchtigkeitsempfindliche Ausgangsstoffe werden unter Schutzgas aufbewahrt und entsprechende Reaktionen und Manipulationen mit letzteren unter Schutzgas durchgeführt (Stickstoff oder Argon).

- 15 **Mikrowellen-Reaktionen** werden in einem Initiator der Firma Biotage oder Explorer der Firma CEM in geschlossenen Gefäßen (vorzugsweise 2, 5 oder 20 mL), vorzugsweise unter Rühren, durchgeführt.

Chromatographie

- 20 Für die präparative Mitteldruck-Chromatographie (MPLC, Normalphase) wird Kieselgel der Firma Millipore (Bezeichnung: Granula Silica Si-60A 35-70 µm) oder C-18 RP-Kieselgel (RP-Phase) der Firma Macherey Nagel (Bezeichnung: Polygoprep 100-50 C18) eingesetzt.

Die Dünnschichtchromatographie erfolgt auf DC-Fertigplatten Kieselgel 60 auf Glas (mit Fluoreszenzindikator F-254) der Fa. Merck.

Die präparative Hochdruck-Chromatographie (HPLC) wird mit Säulen der Firmen Waters (Bezeichnungen: XTerra Prep. MS C18, 5 μ m, 30 x 100 mm oder XTerra Prep. MS C18, 5 μ m, 50 x 100 mm OBD oder Symmetrie C18, 5 μ m, 19 x 100 mm oder Sunfire C18 OBD, 19 x 100 mm, 5 μ m oder Sunfire Prep C 10 μ m OBD 50 x 150 mm oder X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD 19 x 50 mm), Agilent (Bezeichnung: Zorbax SB-C8 5 μ m PrepHT 21.2 x 50 mm) und Phenomenex (Bezeichnungen: Gemini C18 5 μ m AXIA 21.2 x 50 mm oder Gemini C18 10 μ m 50 x 150 mm), die analytische HPLC (Reaktionskontrolle) mit Säulen der Firmen Agilent (Bezeichnungen: Zorbax SB-C8, 5 μ m, 21.2 x 50 mm oder Zorbax SB-C8 3.5 μ m 2.1 x 50 mm) und Phenomenex (Bezeichnung: Gemini C18 3 μ m 2 x 30 mm) durchgeführt.

HPLC-Massenspektroskopie/UV-Spektrometrie

Die Retentionszeiten/MS-ESI⁺ zur Charakterisierung der Beispiele werden mit Hilfe einer HPLC-MS Anlage (high performance liquid chromatography mit Massendetektor) der Firma Agilent erzeugt. Verbindungen, die mit dem Einspritzpeak eluieren, erhalten die Retentionszeit $t_{Ret} = 0.00$.

Die Anlage ist wie folgt spezifiziert:

20	Säule:	Waters, Xterra MS C18, 2.5 μ m, 2.1 x 30 mm, Part.No.186000592
	Eluent:	A: H ₂ O mit 0.1 % HCOOH; B: Acetonitril (HPLC grade)
	Detection:	MS: Positive and negative mode
	Mass range:	120 – 900 m/z
	Fragmentor:	120
25	Gain EMV:	1; Threshold: 150; Stepsize: 0.25; UV: 254 nm ; Bandwidth: 1
	Injektion:	Inj. Vol. 5 μ L
	Trennung:	Flow 1.10 mL/min
	Column temp.:	40 °C
	Gradient:	0.00 min: 5 % solvent B
30		0.00 – 2.50 min: 5 % → 95 % solvent B

2.50 – 2.80 min: 95 % solvent B

2.81 – 3.10 min: 95 % → 5 % solvent B

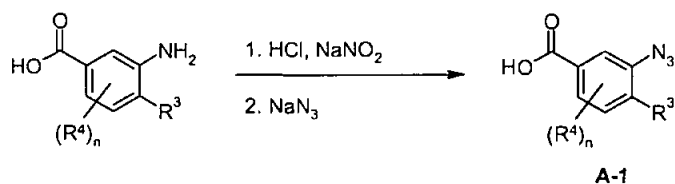
Außerdem wird teilweise folgende Anlagenspezifikation eingesetzt:

- | | | |
|----|---------------|--|
| 5 | Säule: | Waters, Xterra MS C18, 2.5µm, 2.1x50 mm, Part.No. 186000594 |
| | Eluent: | A: deion. Wasser mit 0.1 % HCOOH; B: Acetonitril mit 0.1 % HCOOH |
| | Detection: | MS: Positive and negative mode |
| | Mass range: | 100 – 1200 m/z |
| 10 | Fragmentor: | 70 |
| | Gain EMV: | Threshold: 1 mAU; Stepsize: 2 nm; UV: 254 nm sowie 230 nm; Bandwide: 8 |
| | Injektion: | Standard 1µL |
| | Flow: | 0.6 mL/min |
| 15 | Column temp.: | 35°C |
| | Gradient: | 0.00 min: 5 % solvent B |
| | | 0.00 – 2.50 min: 5 % → 95 % solvent B |
| | | 2.50 – 4.00 min: 95 % solvent B |
| | | 4.00 – 4.50 min: 95 % → 5 % solvent B |
| 20 | | 4.50 – 6.00 min: 95 % solvent A |

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach den im Folgenden beschriebenen Syntheseverfahren, wobei die Substituenten der allgemeinen Formeln die zuvor genannten Bedeutungen haben. Diese Verfahren sind als Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne selbige auf deren Gegenstand und den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken. Soweit die Herstellung von Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese kommerziell erhältlich oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar. In der Literatur beschriebene Substanzen werden nach den publizierten Syntheseverfahren hergestellt.

30

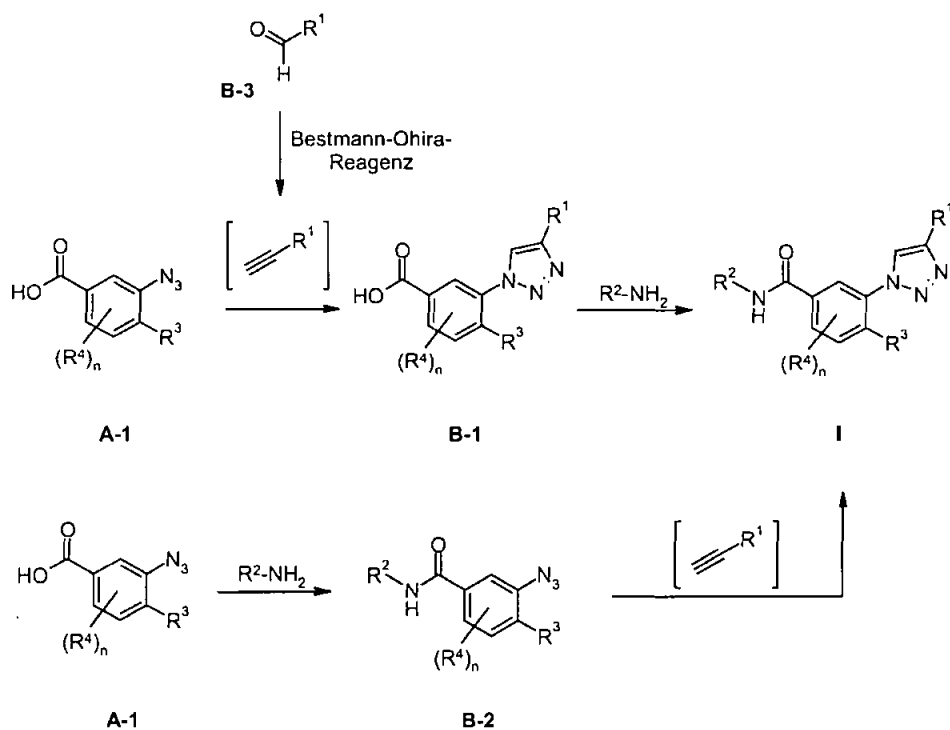
Reaktionsschema A



- 5 Der Zugang zu den Verbindungen **A-1** erfolgt nach literaturbekannten Vorschriften, indem 3-Aminobenzoesäuren in salzsaurer NaNO_2 -Lösung diazotiert und mit Natriumazid zu den aromatischen Aziden umgesetzt werden.

Reaktionsschema B

10



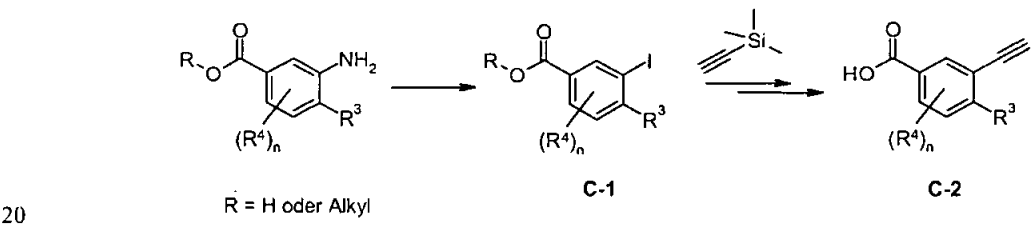
Die Beispiele vom Typ **I** werden aus den Verbindungen **A-1** durch eine Cycloaddition (zur Einführung des Restes R^1) und einer Amidkupplungsreaktion (zur Einführung des Restes

R^2) synthetisiert, wobei die beiden Teilschritte in beliebiger Reihenfolge erfolgen können. Die Amidkupplung wird dabei nach literaturbekannten Vorschriften unter Zuhilfenahme von gängigen Kupplungsreagenzien, wie etwa HATU oder TBTU, durchgeführt, oder die Verbindungen **A-1** bzw. **B-1** werden mittels Thionylchlorid, Oxalylchlorid oder Ghosez-Reagenz nach literaturbekannten Vorschriften zum entsprechenden Säurechlorid aktiviert und dann mit einem Amin R^2-NH_2 umgesetzt. Die eingesetzten Amine sind dabei kommerziell erhältlich oder werden nach literaturbekannten Vorschriften synthetisiert. Die Cycloaddition mit den Verbindungen **A-1** bzw. **B-2** werden ebenfalls nach literaturbekannten Vorschriften unter Verwendung eines entsprechenden Alkins, $CuSO_4$ und Natriumascorbat durchgeführt.

Die verwendeten Alkine zur Einführung der Reste R^1 sind entweder kommerziell erhältlich oder werden aus kommerziell erhältlichen oder nach literaturbekannten Vorschriften synthetisierten Aldehyden, z.B. mittels des Bestmann-Ohira-Reagenzes hergestellt.

Die auf diesen Reaktionswegen direkt darstellbaren Verbindungen vom Typ **I** werden anschließend in literaturbekannter bzw. literaturanaloger Weise noch weitergehend in R^1 variiert.

Reaktionsschema C

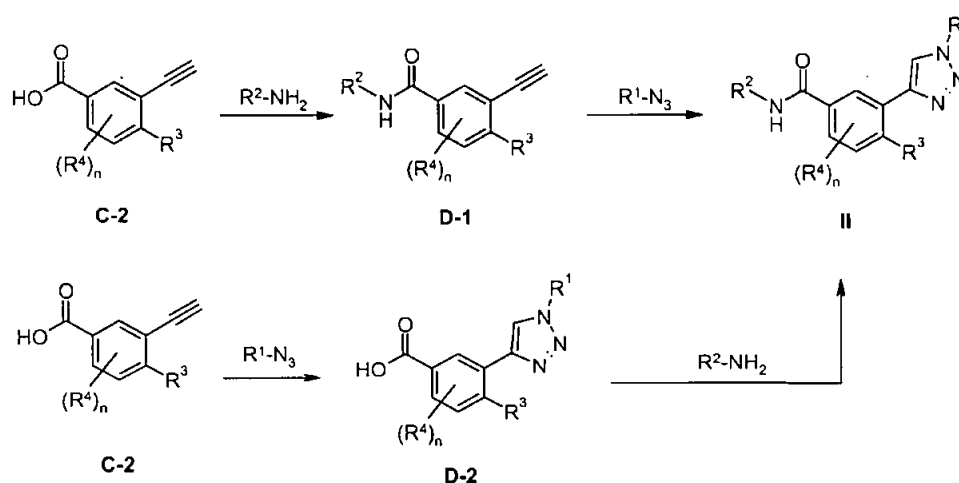


Der Zugang zu den Verbindungen **C-2** erfolgt auf vielfältige Weise. Nach literaturbekannten Vorschriften werden Verbindungen vom Typ **C-1** mit TMS-Acetylen in einer Sonogashira-Reaktion gekuppelt. Die Abspaltung der Silylgruppe kann ebenfalls nach literaturbekannten Methoden erfolgen (z.B. mit K_2CO_3 oder TBAF). Eine etwaige Ester-spaltung erfolgt ebenfalls nach literaturbekannten Vorschriften. Die Verbindungen **C-1** wiederum werden – sofern nicht kommerziell erhältlich – nach bekannten Methoden durch

Diazotierung und anschließende Umsetzung mit Kaliumiodid aus den entsprechenden Anilinen erhalten.

Reaktionsschema D

5

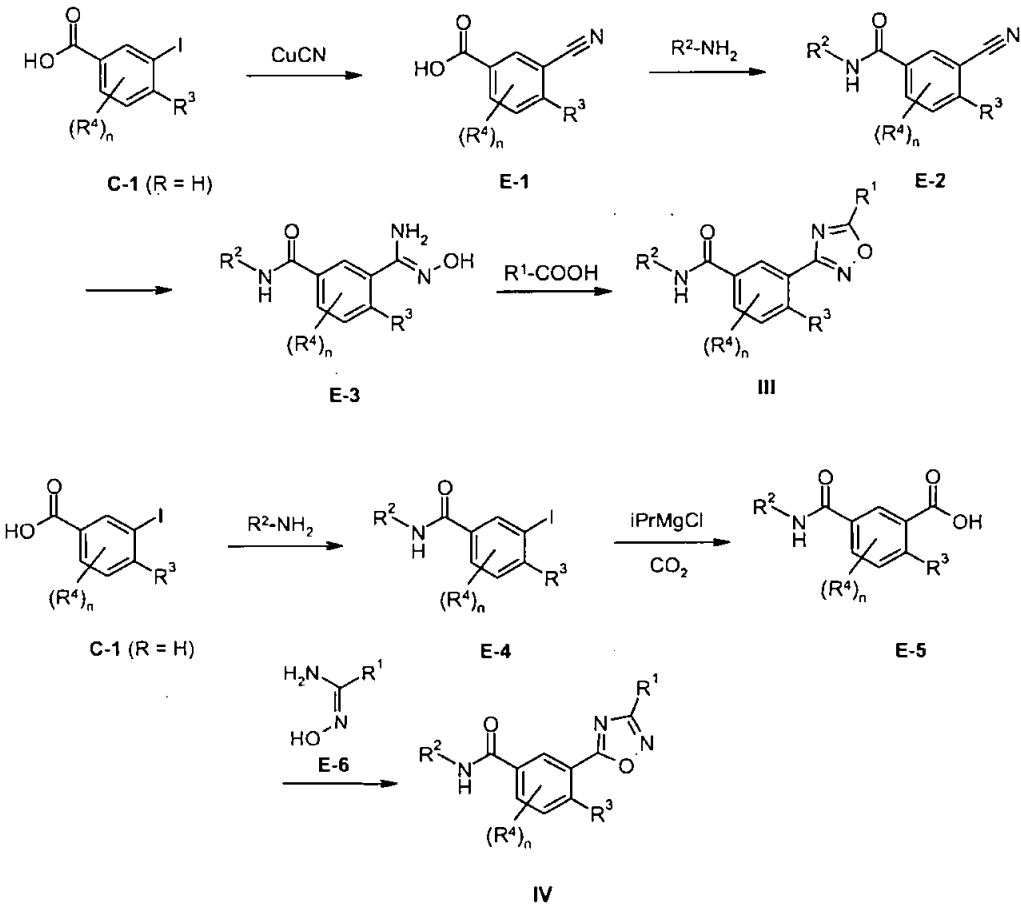


- Die Beispiele vom Typ **II** werden aus den Verbindungen **C-2** durch eine Amidkupplungsreaktion (zur Einführung des Restes R^2) und eine Cycloaddition mit einem Azid (zur Einführung des Restes R^1) synthetisiert, wobei die beiden Teilschritte in beliebiger Reihenfolge erfolgen können. Die Amidkupplung wird dabei nach literaturbekannten Vorschriften unter Zuhilfenahme von gängigen Kupplungsreagenzien, wie etwa HATU oder TBTU, durchgeführt, oder die Verbindungen **C-2** bzw. **D-2** werden mittels Thionylchlorid, Oxalylchlorid oder Ghosez-Reagenz nach literaturbekannten Vorschriften zum entsprechenden Säurechlorid aktiviert und dann mit einem Amin $\text{R}^2\text{-NH}_2$ umgesetzt. Die eingesetzten Amine sind dabei kommerziell erhältlich oder werden nach literaturbekannten Vorschriften synthetisiert. Die Cycloaddition mit den Verbindungen **C-2** bzw. **D-1** wird ebenfalls nach literaturbekannten Vorschriften unter Zuhilfenahme von CuSO_4 und Natriumascorbat durchgeführt.
- Aryl- oder Heteroaryl-Azide zur Einführung der Reste R^1 werden nach bekannten Vorschriften aus dem entsprechenden Amin durch Diazotierung und Umsetzung mit Natriumazid gewonnen. Arylalkyl-Azide, Heteroarylalkyl-Azide sowie die meisten übrigen Azide

werden durch nucleophile Substitution der entsprechenden Halogenide, beispielsweise dem Bromid, mit Natriumazid gewonnen.

Reaktionsschema E

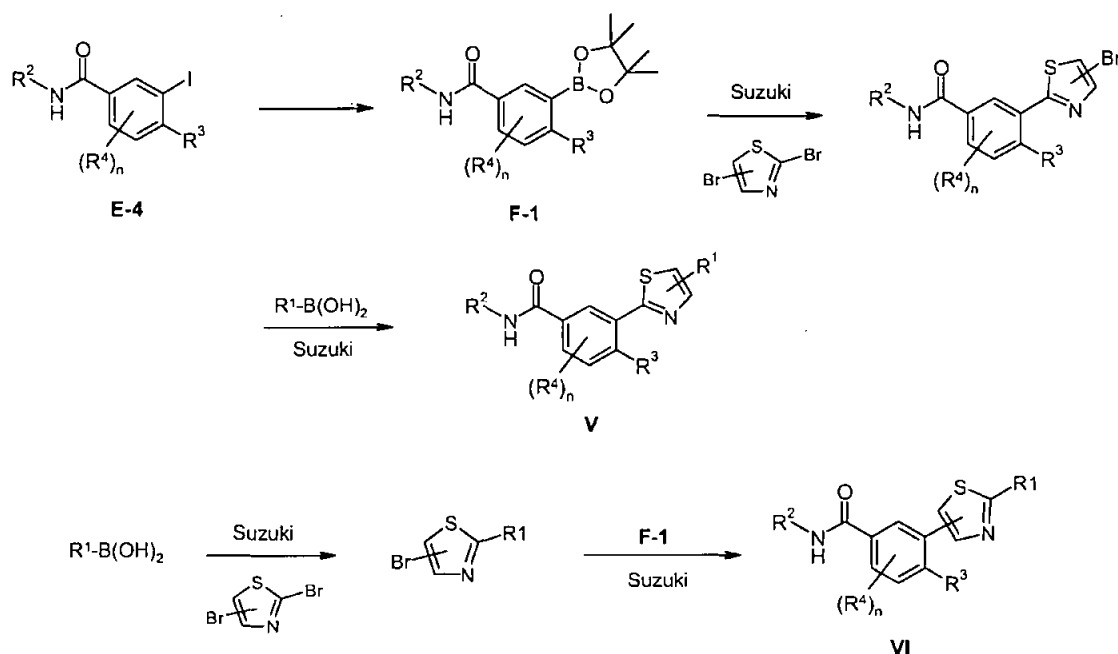
5



Beispiele vom Typ **III** werden über die Intermediate **E-2** synthetisiert, welche ausgehend von **C-1** durch Umsetzung mit $CuCN$ mit anschließender Amidkupplung zur Einführung des Restes R^2 zugänglich sind. Umsetzung von **E-2** nach literaturbekannten Vorschriften zunächst mit Hydroxylamin zu **E-3** und dann mit aktivierten Carbonsäuren liefert Beispiele vom Typ **III**.

Verbindungen vom Typ **IV** sind ebenfalls ausgehend von **C-1** über die Carbonsäure-Intermediate **E-5** zugänglich, welche nach literaturbekannten Vorschriften mit Hydroxyamidinen **E-6** cyclisiert werden.

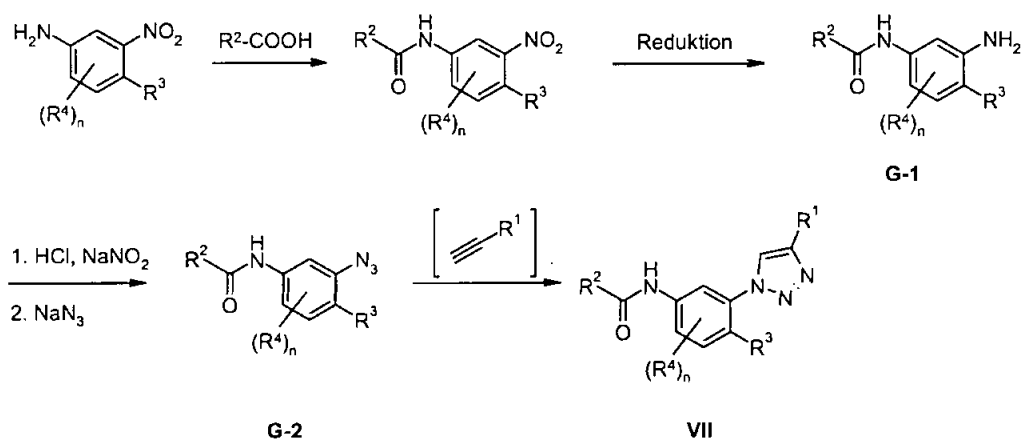
5 Reaktionsschema F



Verbindungen des Typs **V** und **VI** werden über die Boronsäureester **F-1** synthetisiert, welche durch literaturbekannte Vorschriften aus den Intermediaten **E-4** hergestellt werden.

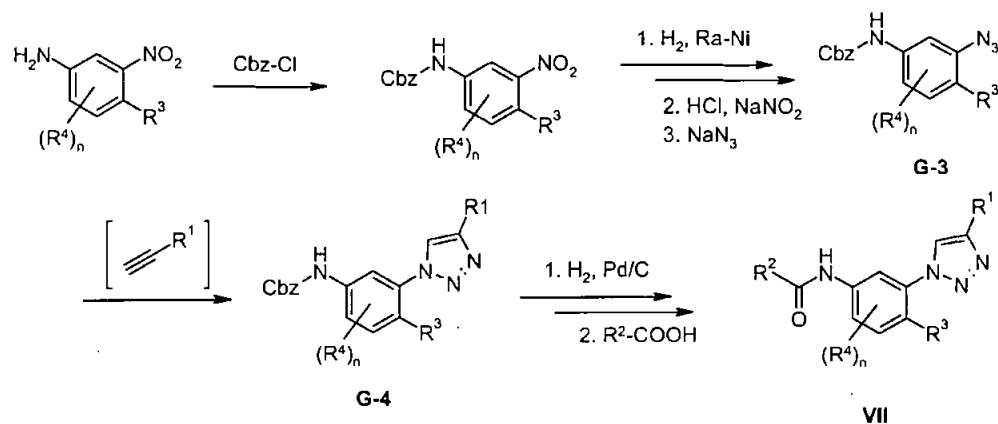
Durch zwei aufeinanderfolgende Suzuki-Kupplungsreaktionen mit kommerziell erhältlichen Dibromthiazolen, **F-1** und $R^1-B(OH)_2$ gelangt man unter Verwendung von literaturbekannten Vorschriften zu Verbindungen des Typs **V** und **VI**.

Reaktionsschema G1



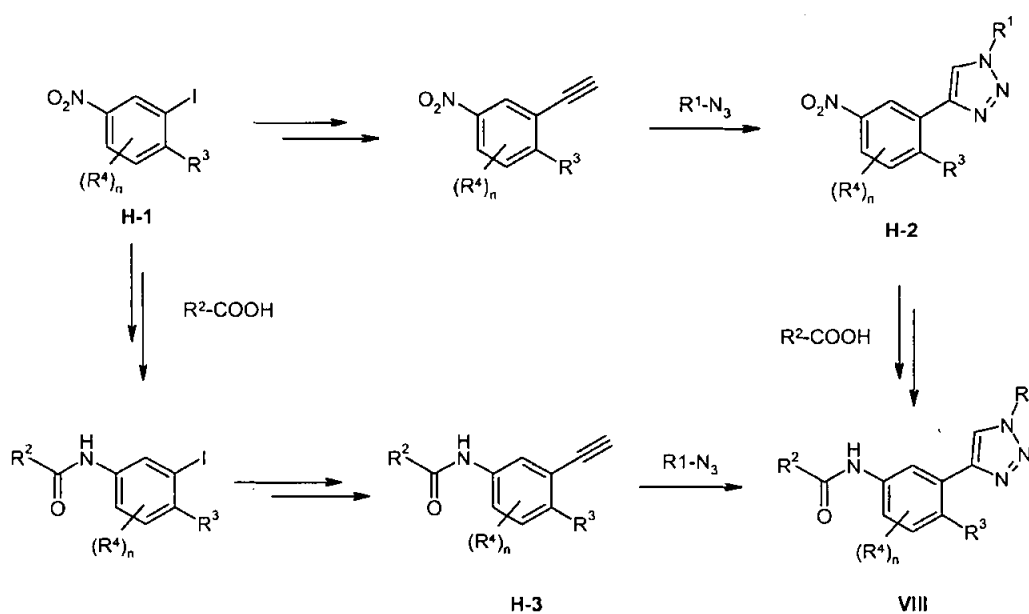
- 5 Verbindungen des Typs **VII**, die nach dem allgemeinen Schema G1 hergestellt werden, verfügen bezüglich denjenigen des Typs **I** (Reaktionsschema B) über eine inverse Amidbindung. Bei der Synthese wird von kommerziell oder nach literaturbekannten Vorschriften erhältlichen meta-Nitroanilinen ausgegangen. Zunächst wird die Carbonsäure $R^2\text{-COOH}$ nach Aktivierung der Säurefunktion z.B. mittels Kupplungsreagenzien wie
- 10 TBTU oder HATU bzw. nach Umsetzung zum Säurechlorid z.B. mittels Oxalylchlorid, Thionylchlorid oder Ghosez-Reagenz mit dem Anilinderivat gekuppelt. Anschliessend wird die aromatische Nitrogruppe in literaturbekannter Weise z.B. mit Eisen zum Amin **G-1** reduziert. Die Amine **G-1** werden in bekannter Weise in die entsprechenden Azide **G-2** umgewandelt, welche z.B. mittels kommerziell erhältlichen bzw. in literaturbeschriebener Weise herstellbaren Alkinen in einer Cycloaddition zu Verbindungen des allgemeinen Typs **VII** reagieren.
- 15

Reaktionsschema G2



- 5 Reaktionsschema G2 stellt einen Alternativzugang zu den Verbindungen des Typs **VII** dar. Ausgehend von denselben Nitroanilinen wird durch Einführung einer geeigneten Schutzgruppe für die Aminofunktion (z.B. Cbz), anschließender Reduktion der Nitrogruppe und Azidbildung das Intermediat **G-3** erhalten. Durch die anschließende Cycloaddition wird **R¹** eingeführt und das Zwischenprodukt **G-4** erhalten. Der Rest **R²** kann später durch Abspaltung der Schutzgruppe und Umsetzung mit kommerziell erhältlichen oder nach literaturbe-
- 10 kannten Methoden synthetisierbaren Heteroaryl-Carbonsäuren durch bekannte Amidkupplungsmethoden, wie etwa HATU oder Säurechlorid-Aktivierung, eingeführt werden.

Reaktionsschema H

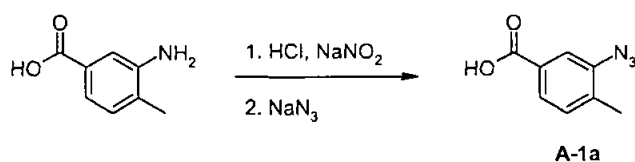


- 5 Verbindungen vom Typ **VIII** verfügen ebenfalls über eine invertierte Amidbindung (analog Typ **VII**) und werden ausgehend von **H-1** entweder über die Intermediate **H-2** oder **H-3** durch Anwendung von Sonogashira-Kupplungsreaktionen, Amidkupplungen und Cycloadditionen in geeigneter Reihenfolge synthetisiert, ähnlich wie für Verbindungen des Typs **II** in Reaktionsschema C und D beschrieben.

10

Der in Reaktionsschema G1, G2 (Typ **VII**) und H (Typ **VIII**) präsentierte Zugang zur invertierten Amidbindung (bezogen auf Typ **I** bzw. Typ **II**) lässt sich durch ähnliche Transformationen auch auf die Invertierung von Verbindungen vom Typ **III**, **IV**, **V** und **VI** übertragen.

Synthese der Beispiele I-1 bis I-68

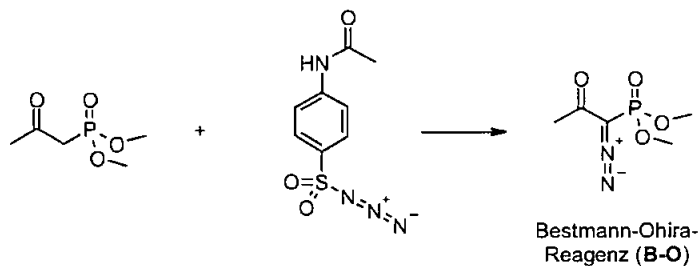
Vorschrift zur Synthese von A-1a:

5

3-Amino-4-methylbenzoesäure (10 g, 65.5 mmol) wird in 2N HCl (300 mL) gelöst, auf 0 °C abgekühlt, mit einer Lösung von Natriumnitrit (5.42 g, 69 mmol) in 30 mL Wasser versetzt und 30 min gerührt. Anschliessend wird eine Lösung von Natriumazid (4.73 g, 72 mmol) in 30 mL Wasser tropfenweise zugegeben, nach vollständiger Zugabe noch 30 min gerührt und anschliessend auf RT erwärmt.

Der entstandene Niederschlag von **A-1a** wird abfiltriert, mit Wasser mehrfach nachgewaschen und anschliessend gefriergetrocknet (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 1.61$ min; MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 178$).

15 Analog dieser Vorschrift werden andere Verbindungen **A-1** aus den entsprechenden 3-Aminobenzoesäurederivaten erhalten.

Vorschrift zur Darstellung des Bestmann-Ohira-Reagenzes:

20

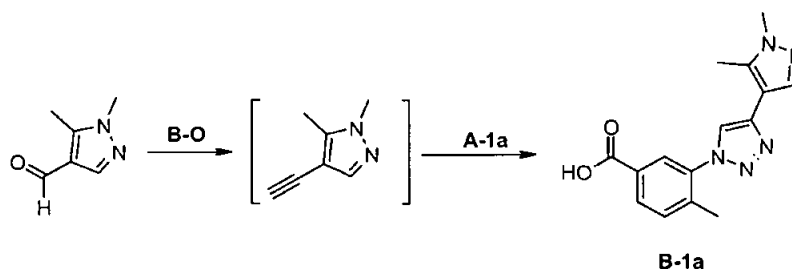
Dimethyl-acetyl-methylphosphonat (14.123 g, 82 mmol) wird in Toluol (80 mL) vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und portionsweise mit Natriumhydrid (3.28 g (60 %-ig), 82 mmol) über einen Zeitraum von etwa 45 min versetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird

4-Acetamidobenzensulfonsäureazid (20.31 g, 82 mmol) gelöst in THF (30 mL) bei 0 °C tropfenweise zugegeben und anschliessend über Nacht bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird mit Diethylether (200 mL) verdünnt, über Celite abfiltriert, mehrfach mit Diethylether gewaschen und das Filtrat unter reduziertem Druck eingeeengt.

- 5 Das rohe Bestmann-Ohira Reagenz (**B-O**) wird in dieser Form ohne weitere Aufreinigung in den nachfolgenden Reaktionen zur Alkinbildung verwendet.

Vorschrift zur Synthese von von **B-1a**:



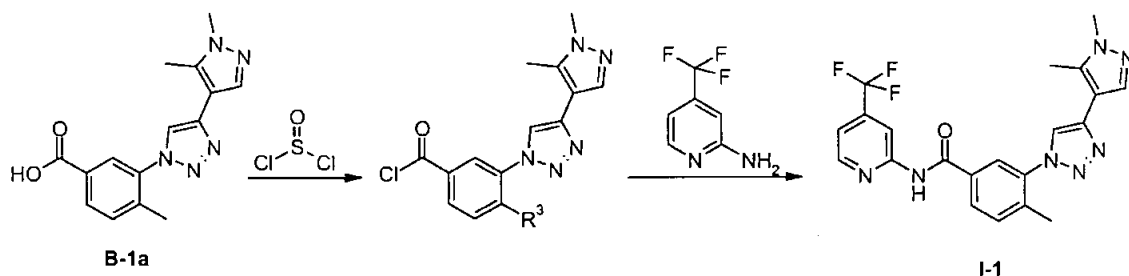
10

- 1,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyd (2.803 g, 22.58 mmol) und das Bestmann-Ohira Reagenz (**B-O**, 5.964 g, 31.05 mmol) werden in Methanol (75 mL) vorgelegt und mit Kaliumcarbonat (6.241 g, 45.16 mmol) versetzt. Nach 3 d Rühren bei RT wird das Azid **A-1a** (2.5 g, 14.11 mmol) zugegeben und gerührt. Anschliessend wird Natriumascorbat (3.075 g, 15.52 mmol) gelöst in 12.5 mL Wasser und 28.2 mL einer 0.1M CuSO₄-Lsg. (2.82 mmol) zugegeben und 3 d bei RT gerührt.

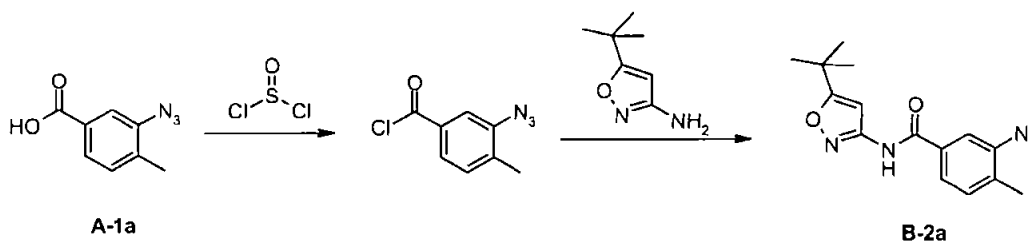
- Zur Aufarbeitung wird die Mischung unter vermindertem Druck eingeeengt, mit Wasser versetzt und durch Zugabe von 1N Salzsäurelösung ein saurer pH-Wert (pH-Wert kleiner 5) eingestellt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig Acetonitril gewaschen und im Vakuumtrockenschrank getrocknet. **B-1a** kann direkt weiterverwendet oder über RP-HPLC-Trennung aufgereinigt werden (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 1.59$ min; MS (M+H)⁺ = 298).

- Analog dieser Vorschrift werden andere Verbindungen **B-1** aus den entsprechenden **A-1**-Intermediaten erhalten.

25

Vorschrift zur Synthese von Beispiel I-1:

- 5 Die Carbonsäure **B-1a** (0.9 g, 3.03 mmol) wird in 1.814 mL Thionylchlorid (25 mmol) gelöst und für 8 h bei 65 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das überschüssige Thionylchlorid bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in DCM (30 mL) aufgenommen und direkt mit dem entsprechenden Amin umgesetzt.
- Dazu wird 2-Amino-4-(trifluormethyl)pyridin (0.42 g, 2.5 mmol) in DCM (10 mL) und
- 10 Diisopropylethylamin (0.562 mL, 3.36 mmol) vorgelegt, mit obigem, frisch hergestellten Säurechlorid (in DCM) versetzt und über Nacht bei RT gerührt.
- Zur Aufarbeitung wird unter vermindertem Druck eingengt und der verbleibende Rückstand in DMF aufgenommen. Chromatographische Reinigung mittels RP-HPLC ergibt die Verbindung **I-1**.
- 15 Analog den oben beschriebenen allgemeinen Vorschriften werden die Beispiele **I-2** bis **I-59** aus den entsprechenden Bausteinen synthetisiert.

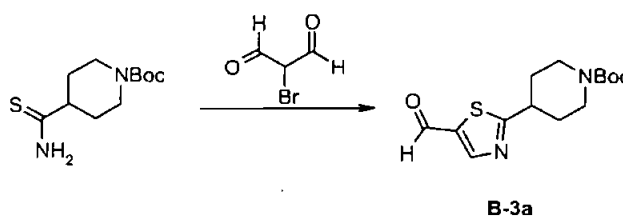
Vorschrift zur Synthese von B-2a:

20

- Das Azid **A-1a** (1 g, 5.655 mmol) wird in 3.38 mL Thionylchlorid (46.62 mmol) gelöst und über Nacht bei RT gerührt. Das überschüssige Thionylchlorid wird unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Feststoff in DCM (20 mL) aufgenommen, mit 1.05 mL Hünig-Base (6.27 mmol) versetzt und anschliessend 3-Amino-5-*tert.*-butylisoxazol (714.6 mg, 5.098 mmol) gelöst in DCM (10 mL) bei RT zugetropft und 30 min gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Rückstand in wenig DMF aufgenommen. Durch Filtration und chromatographischer Reinigung mittels RP-HPLC (Gradient: 15-98 % Acetonitril) erhält man **B-2a** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 2.36$ min; MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 300$).
- 10 Analog dieser Vorschrift werden andere Verbindungen **B-2** aus den entsprechenden **A-1**-Intermediaten erhalten.

Vorschrift zur Synthese von Beispiel **I-60** und **I-61**:

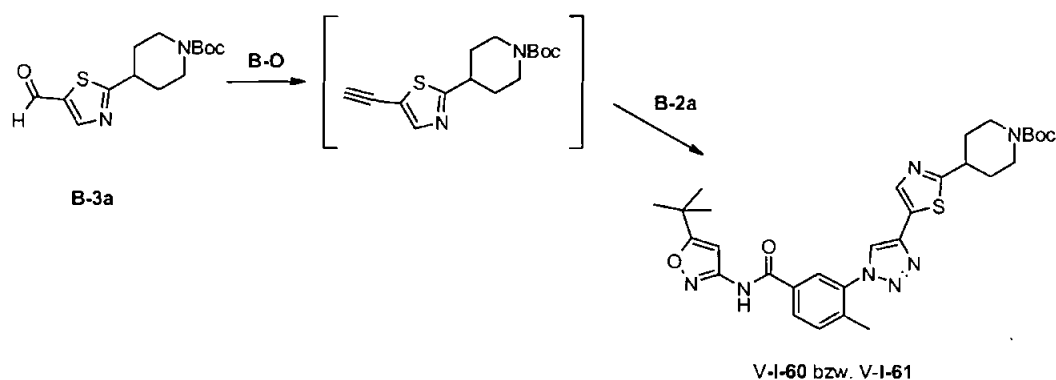
- 15 a) Vorschrift zur Synthese von **B-3a**:



- tert.*-Butyl-4-(aminocarbothioyl)-tetrahydropyridin-1-(2*H*)-carboxylat (3.03 g, 12.4 mmol) wird in THF (30 mL) mit Hünig-Base (2.1 mL, 12.3 mmol) vorgelegt und bei RT Brommalonaldehyd (1.853 g, 12.3 mmol) zugegeben. Nach 3 d Rühren bei RT wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der verbleibende Rückstand in DCM aufgenommen und mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedunstet. Das Rohprodukt wird anschliessend noch chromatographisch mittels Kieselgel (Cyclohexan/EE von 60:40 nach 50:50) gereinigt. Man erhält **B-3a** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 1.91$ min; MS $(\text{M}+\text{H}-t\text{Bu})^+ = 240$).
- 20
25

Analog dieser Vorschrift werden alle anderen zur Synthese der Beispiele **I-60** bis **I-68** benötigten oder darüber hinausgehende vergleichbare weitere Aldehyde **B-3** erhalten.

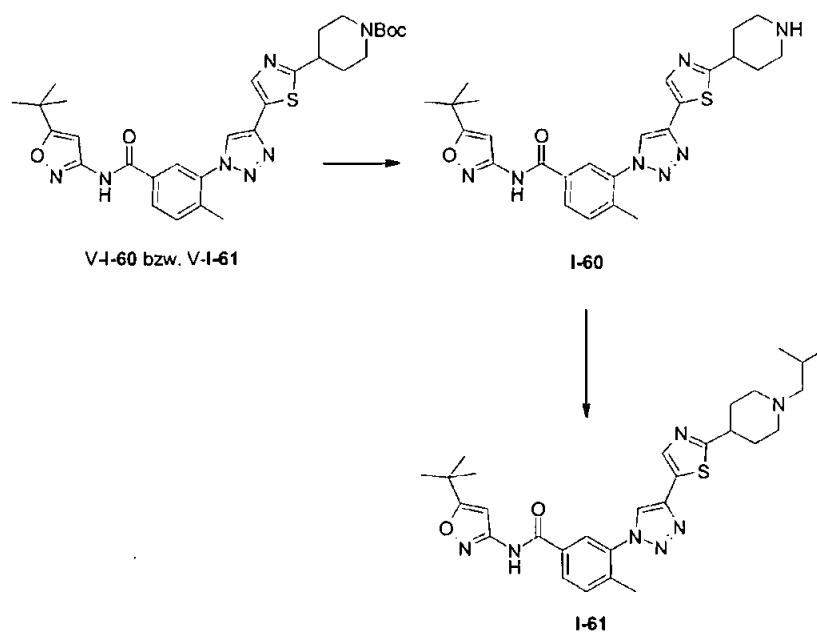
- b) Vorschrift zur Synthese der Boc-geschützten Vorstufe der Beispiele **I-60** bis **I-68**
 5 (V **I-60** bis V-**I-68**, am Beispiel von V-**I-60** bzw. V-**I-61**):



- Aldehyd **B-3a** (437.6 mg, 1.476 mmol) und das Bestmann-Osima-Reagenz (**B-O**, 415.3 mg, 2.162 mmol) werden in MeOH (15 mL) gelöst, mit Kaliumcarbonat (323 mg, 2.337 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschliessend wird das Azid **B-2a** (217 mg, 0.725 mmol) zugegeben, gefolgt von Natriumascorbat (158.5 mg, 0.8 mmol) gelöst in Wasser (1 mL) und 1.5 mL einer 0.1N CuSO₄-Lösung (0.15 mmol). Nach 5 d bei RT wird unter vermindertem Druck eingeeengt, mit halbkonzentrierter NaHCO₃-Lösung versetzt und mehrfach mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, unter vermindertem Druck eingeeengt und das Rohprodukt so direkt weiterverwendet. Man erhält V-**I-60** bzw. V-**I-61** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 2.18$ min; MS (M+H)⁺ = 292).

- Analog dieser Vorschrift werden alle anderen Aldehyde **B-3**, die zur Synthese der Beispiele **I-60** bis **I-68** benötigt werden, oder darüber hinausgehende vergleichbare weitere Aldehyde mit den entsprechenden Bausteinen **B-2** umgesetzt und die Verbindungen V-**I-62** bis V-**I-68** bzw. entsprechende weitere Verbindungen erhalten.

c) Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Beispiele **I-60** bis **I-68** durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und eventuell zusätzliche reduktive Aminierung (am Beispiel der Synthese von **I-60** bzw. **I-61**):



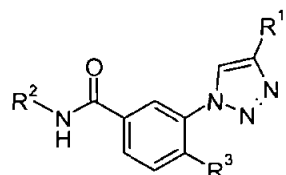
5

V-I-60 bzw. V-I-61 (429 mg, 0.725 mmol) wird in DCM gelöst (50 mL) und bei RT mit Trifluoressigsäure (3.8 mL) versetzt. Nach 45 min Rühren bei RT wird Wasser zugegeben, durch Zugabe von NaOH-Lösung leicht basisch gestellt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedunstet. Der verbleibende Rückstand wird in Acetonitril und Wasser aufgenommen, eingefroren und abschliessend gefriergetrocknet.

Die so erhaltene Verbindung **I-60** (75.3 mg, 0.153 mmol) wird in DMF (1 mL) gelöst, bei RT mit Isobutyraldehyd (16 μ L, 0.176 mmol) versetzt und 15 min gerührt. Zu dieser Reaktionslösung wird Essigsäure (9.636 μ L, 0.168 mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (32.8 mg, 0.155 mmol) zugegeben und 3 d bei RT gerührt.

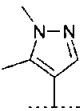
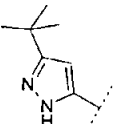
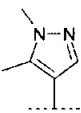
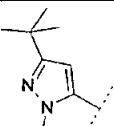
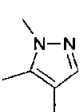
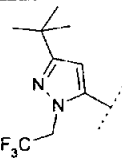
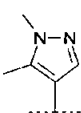
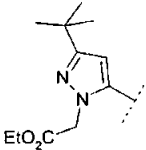
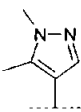
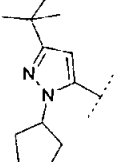
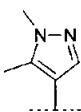
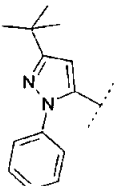
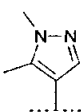
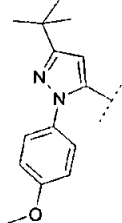
Zur Aufarbeitung wird unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand in wenig DMF aufgenommen, über eine präparative RP-HPLC-MS-Anlage (Gradient: 10-98 % Acetonitril) chromatographiert und die gereinigte Verbindung **I-61** erhalten.

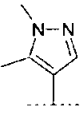
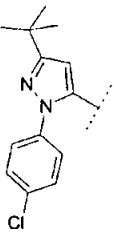
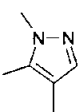
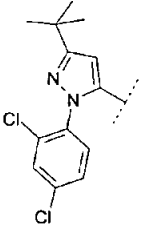
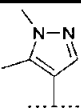
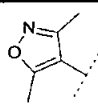
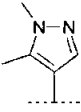
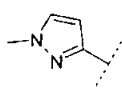
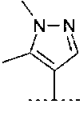
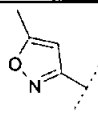
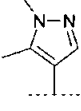
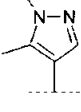
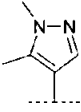
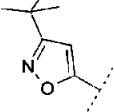
Analog den oben beschriebenen allgemeinen Vorschriften a) – c) sind die Beispiele **I-62** bis **I-68** bzw. vergleichbare weitere Beispiele aus den entsprechenden Vorstufen zugänglich, die entweder kommerziell erhältlich sind oder nach literaturbekannten Vorschriften hergestellt werden.

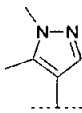
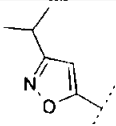
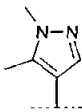
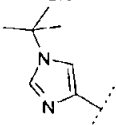
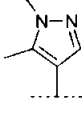
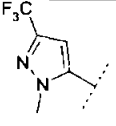
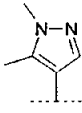
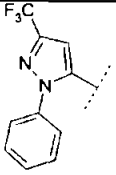
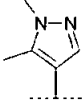
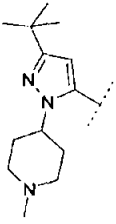
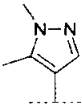
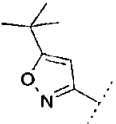
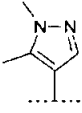
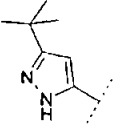
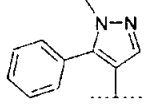
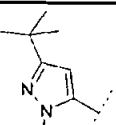


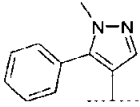
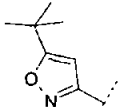
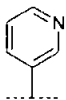
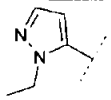
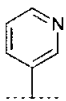
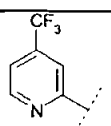
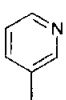
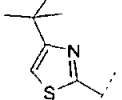
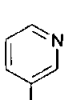
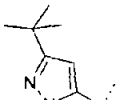
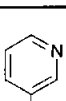
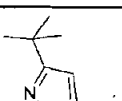
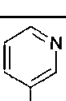
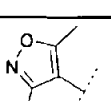
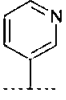
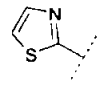
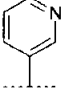
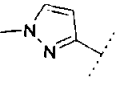
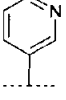
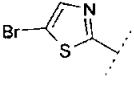
Beispiele I-1 bis I-68

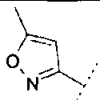
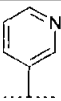
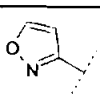
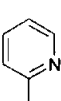
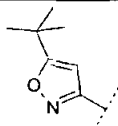
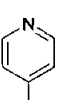
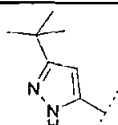
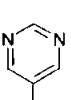
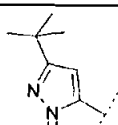
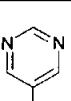
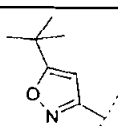
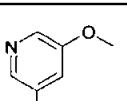
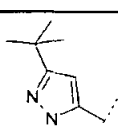
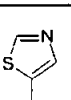
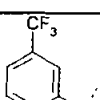
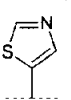
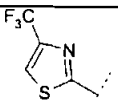
Beispiel	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-1			CH ₃	2.08	442
I-2			CH ₃	1.45	391
I-3			CH ₃	1.94	420
I-4			CH ₃	1.71	442
I-5			CH ₃	2.07	436

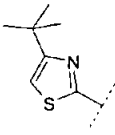
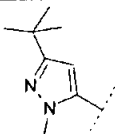
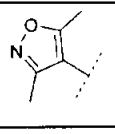
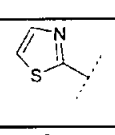
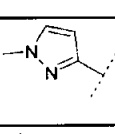
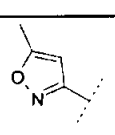
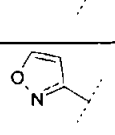
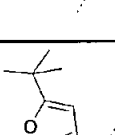
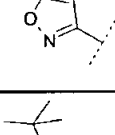
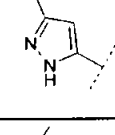
Beispiel	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-6			CH ₃	1.72	419
I-7			CH ₃	1.91	433
I-8			CH ₃	2.11	501
I-9			CH ₃	2.02	505
I-10			CH ₃	2.31	487
I-11			CH ₃	2.16	495
I-12			CH ₃	2.15	525

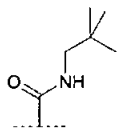
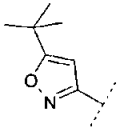
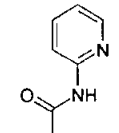
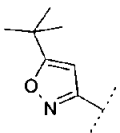
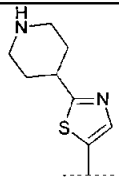
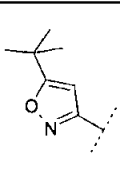
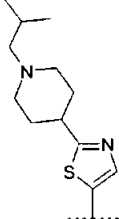
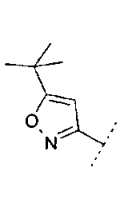
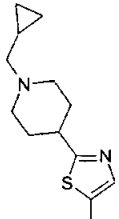
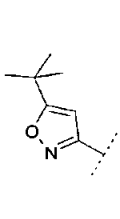
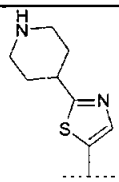
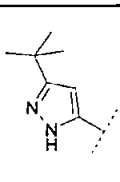
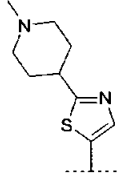
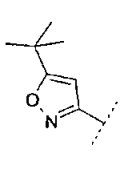
Beispiel	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-13			CH ₃	2.28	520
I-14			CH ₃	2.3	563
I-15			CH ₃	1.68	392
I-16			CH ₃	1.63	377
I-17			CH ₃	1.75	378
I-18			CH ₃	1.77	380
I-19			CH ₃	1.69	364
I-20			CH ₃		

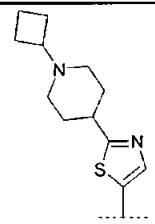
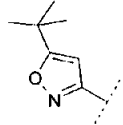
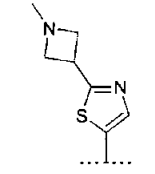
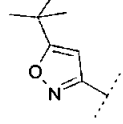
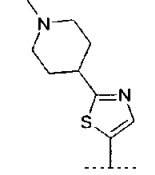
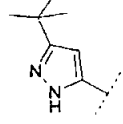
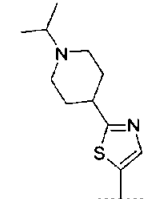
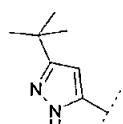
Beispiel	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-21			CH ₃		
I-22			CH ₃		
I-23			CH ₃		
I-24			CH ₃		
I-25			CH ₃		
I-26			Cl		
I-27			Cl		
I-28			CH ₃	2.14	495

Beispiel	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-29			CH ₃	2.30	482
I-30			CH ₃	1.33	374
I-31			CH ₃	1.76	425
I-32			CH ₃	2.07	419
I-33			CH ₃	1.73	416
I-34			CH ₃	1.72	402
I-35			CH ₃	1.40	375
I-36			CH ₃	1.51	363
I-37			CH ₃	1.25	360
I-38			CH ₃	1.87	441/443

Beispiel	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-39			CH ₃	1.52	361
I-40			CH ₃	1.36	347
I-41			CH ₃	1.90	403
I-42			CH ₃	1.56	402
I-43			CH ₃	1.80	403
I-44			CH ₃	2.02	404
I-45			CH ₃	1.87	432
I-46			CH ₃	2.09	431
I-47			CH ₃	2.09	437

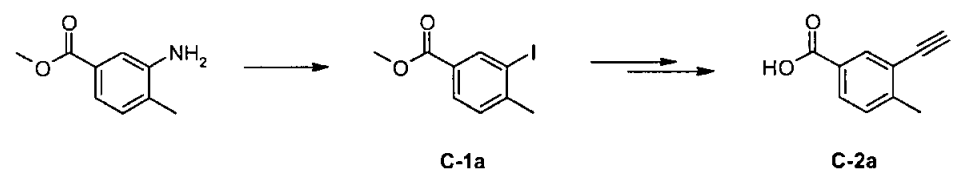
Beispiel	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-48			CH ₃	2.25	425
I-49			CH ₃	1.94	422
I-50			CH ₃	1.67	381
I-51			CH ₃	1.80	369
I-52			CH ₃	1.64	366
I-53			CH ₃	1.79	367
I-54			CH ₃	1.67	353
I-55			CH ₃	2.10	409
I-56			CH ₃	1.90	408
I-57			CH ₃		

Beispiel	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-58			CH ₃		
I-59			CH ₃		
I-60			CH ₃	1.62	492
I-61			CH ₃	1.72	548
I-62			CH ₃	1.71	546
I-63			CH ₃	1.51	491
I-64			CH ₃		

Beispiel	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-65			CH ₃		
I-66			CH ₃		
I-67			CH ₃		
I-68			CH ₃		

Synthese der Beispiele II-1 bis II-10

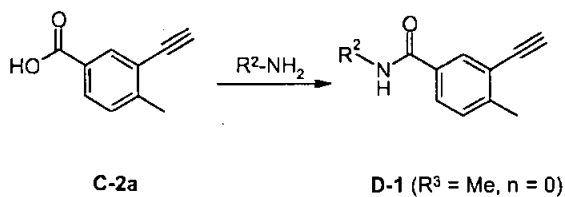
5 Vorschrift zur Synthese von C-2a:



3-Amino-4-methylbenzoesäure-methylester (1.652 g, 10 mmol) wird in 35 %-iger Schwefelsäure (18 mL) und Essigsäure (6 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschliessend wird

tropfenweise mit einer Lösung von Natriumnitrit (0.76 g, 11 mmol) in 3 mL Wasser ver-
 setzt, 1 h bei 0 °C und 1 h bei RT gerührt, dann eine Lösung von Kaliumiodid (2.0 g,
 12 mmol) in 4 mL Wasser zugegeben und 2 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reakti-
 onsmischung mit DCM versetzt, zweimal extrahiert, die vereinigten organischen Phasen
 5 mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Chroma-
 tographische Reinigung des erhaltenen Rückstandes über Kieselgel (5 % EE in Cyclohe-
 xan) ergibt **C-1a** (HPLC-MS: $t_{Ret} = 3.89$ min; $MS (M+H)^+ = 277$).
C-1a (0.2 g, 0.724 mmol) wird mit Bis-triphenylphosphin-Palladiumdichlorid (25.424 mg,
 0.036 mmol) und Kupfer(I)iodid unter Schutzgas in abs. THF (3 mL) und Triethylamin
 10 (1 mL) vorgelegt. Danach wird Trimethylsilyl-ethin bei RT zugegeben und über Nacht ge-
 rührt. Zur Aufarbeitung wird mit EE verdünnt, auf 0.5M Ammoniaklösung gegossen und
 die wässrige Phase nochmals mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wer-
 den mit 0.5M Salzsäure und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, nochmals mit
 EE extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck ein-
 15 geengt.
 Der Rückstand wird mit methanolischer KOH (1 mL) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Die
 Reaktionsmischung wird mit EE verdünnt, auf 5 %-ige $NaHCO_3$ -Lösung gegossen und
 zweimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Nat-
 riumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermin-
 20 dertem Druck eingengt. Chromatographische Aufreinigung über eine kurze Kieselgelfritte
 ergibt **C-2a** (HPLC-MS: $t_{Ret} = 3.65$ min; $MS (M+H)^+ = 175$).
 Analog dieser Vorschrift werden andere Verbindungen **C-2** aus den entsprechenden
 3-Aminobenzoesäurederivaten erhalten.

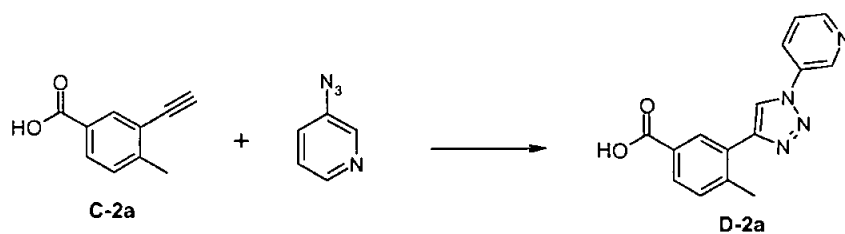
25 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Intermediate **D-1**:



Die Carbonsäure **C-2a** (1.00 mmol) wird in abs. THF (2.5 mL) und abs. DCM (10 mL) gelöst und bei RT tropfenweise mit α -Chlor-enamin-Reagenz (Ghosez-Reagenz, 1.10 mmol) versetzt. Nach 1 h bei RT wird das Amin (0.95 mmol) zugegeben, DIPEA (2.50 mmol) zugetropt und 24 h gerührt.

- 5 Zur Aufarbeitung wird mit EE verdünnt, mit 1M Salzsäurelösung sauer eingestellt, die wässrige Phase mehrfach mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der verbleibende Rückstand wird über eine RP-HPLC-Trennung aufgereinigt und die entsprechende Verbindung **D-1** erhalten.
- 10 Analog dieser Vorschrift werden Verbindungen **D-1** allgemein aus den entsprechenden **C-2**-Intermediaten erhalten.

Vorschrift zur Synthese des Intermediates **D-2a**:

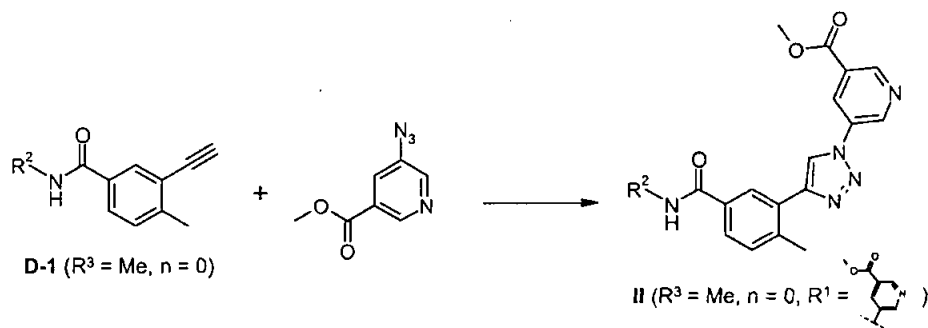


15

Zur Carbonsäure **C-2a** (2.00 g, 12.5 mmol) und dem Azid (1.12 g, 9.32 mmol) gelöst in MeOH (200 mL) werden nacheinander 15 mL 1M Natriumascorbat-Lösung und 20 mL 0.1M CuSO₄-Lösung zugegeben. Das Gemisch wird 8 d bei RT gerührt. Der entstandene

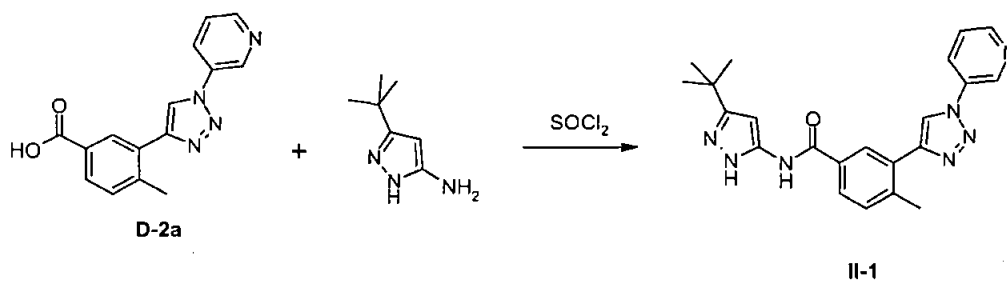
20 Niederschlag von **C-2a** wird abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 1.64$ min; MS (M+H)⁺ = 281).

Analog dieser Vorschrift werden andere Verbindungen **D-2** aus den entsprechenden **C-2**-Intermediaten erhalten.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von Verbindungen vom Typ II (Variante 1):

- 5 Das Alkin **D-1** (1.00 mmol) und das Azid (1.10 mmol) werden in 10 mL Acetonitril/MeOH (1:1) gelöst, mit 1.2 mL Triethylamin und 2.2 mL 1M Natriumascorbat-Lösung versetzt und nach 1 min werden 2.1 mL 0.1M CuSO₄-Lösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt, nach vollständigem Umsatz mit etwas DMF verdünnt und filtriert. Chromatographische Reinigung mittels RP-HPLC ergibt Verbindungen vom Typ **II**.

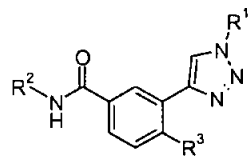
Analog dieser Vorschrift werden weitere Verbindungen vom Typ **II** aus den entsprechenden Intermediaten **D-1** und den entsprechenden Aziden erhalten.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von Verbindungen vom Typ II (Variante 2):

- Die Carbonsäure **D-2a** (152 mg, 0.54 mmol) wird in Thionylchlorid (2.0 mL) gelöst und 6 h bei 65 °C erhitzt. Anschließend engt man am Rotationsverdampfer ein, nimmt den Rückstand in DCM (10 mL) auf und kühlt auf 0 °C. Eine Lösung desamins (68.0 mg,

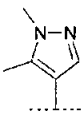
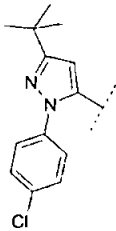
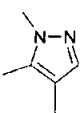
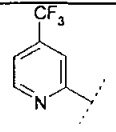
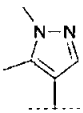
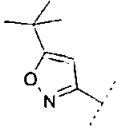
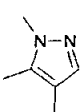
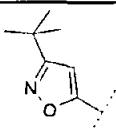
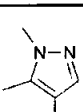
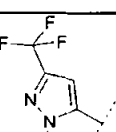
0.49 mmol) und Hünig-Base (98 µL, 0.60 mmol) in DCM (5 mL) werden langsam zuge-
tropft, danach die Kühlung entfernt und 20 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird am Ro-
tationsverdampfer eingengt, in DMF aufgenommen und mittels RP-HPLC die gereinigte
Verbindung **II-1** erhalten.

- 5 Analog dieser Vorschrift werden weitere Verbindungen vom Typ **II** aus den entsprechen-
den Intermediaten **D-2** und den entsprechenden Aminen erhalten (siehe nachfolgende Ta-
belle).



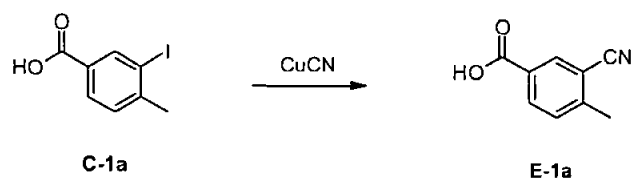
Beispiele II-1 bis II-10

Beispiel	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
II-1			CH ₃	1.91	402
II-2			CH ₃	2.14	403
II-3			CH ₃		
II-4			CH ₃		
II-5			CH ₃		

Beispiel	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
II-6			CH ₃		
II-7			CH ₃		
II-8			CH ₃		
II-9			CH ₃		
II-10			CH ₃		

Synthese der Beispiele III-1 bis III-10

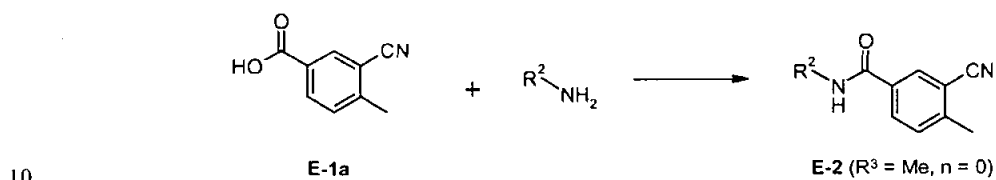
5 Vorschrift zur Synthese von E-1a:



C-1a (1.00 g, 3.82 mmol) wird in wasserfreiem DMF (4 mL) vorgelegt, mit CuCN (449 mg, 4.96 mmol) versetzt und bei 100 °C für 20 h gerührt. Wässrige Aufarbeitung und Einengen am Rotationsverdampfer ergibt **E-1a** (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 1.39$ min; MS $(M+H)^+ = 162$).

- 5 Analog dieser Vorschrift werden weitere Verbindungen **E-1** aus den entsprechenden 3-Iodbenzoesäuren erhalten.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von Intermediaten E-2



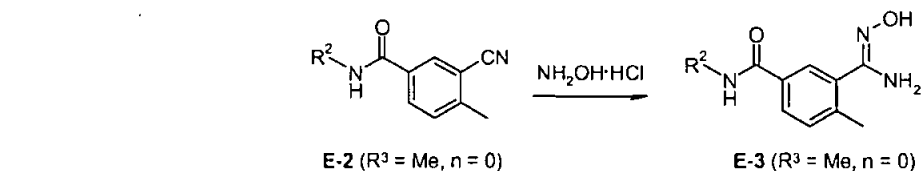
E-1a (1.00 mmol) in wasserfreiem THF/DCM (8 mL, 1:1) wird tropfenweise mit Oxalylchlorid (1.10 mmol) und einem Tropfen DMF versetzt. Man lässt bei RT 2 h rühren und engt das Gemisch anschließend am Rotationsverdampfer vollständig ein. Der Rückstand

15 wird in DCM aufgenommen und mit THF (1 mL) versetzt. Eine Lösung des Amins (1.10 mmol) in THF und Hünig-Base (3.00 mmol) werden zugetropft und 3 h bei RT gerührt. Wässrige Aufarbeitung und Umkristallisation aus EtOH ergibt die Verbindungen **E-2**.

Analog dieser Vorschrift werden Verbindungen **E-2** allgemein aus den entsprechenden

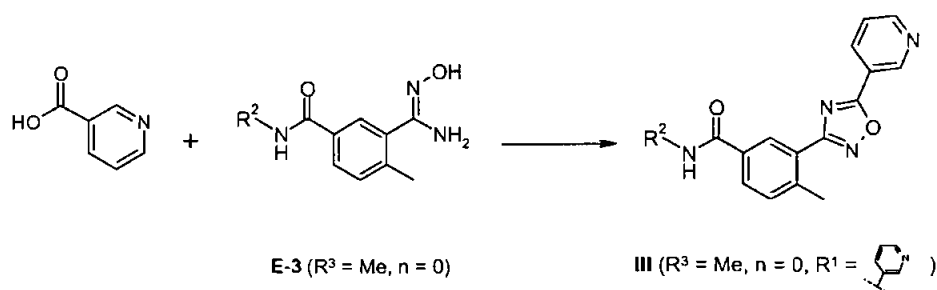
20 **E-1**-Intermediaten erhalten.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von Intermediaten E-3



- E-2** (1.00 mmol), Hydroxylamin Hydrochlorid (2.20 mmol) und NEt_3 (2.50 mmol) werden in EtOH (2.5 mL) für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Einengen am Rotationsverdampfer und chromatographische Reinigung mittels RP-HPLC ergibt die Verbindungen **E-3**. Analog dieser Vorschrift werden Verbindungen **E-3** allgemein aus den entsprechenden
- 5 **E-2**-Intermediaten erhalten.

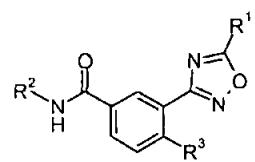
Allgemeine Vorschrift zur Synthese von Verbindungen vom Typ **III**



10

- Die Carbonsäure (1.00 mmol) wird in DMF (4.5 mL) gelöst, mit Hünig-Base (4.00 mmol) und TBTU (1.00 mmol) versetzt und bei RT 15 min gerührt. Anschließend gibt man **E-3** (0.90 mmol) hinzu und lässt bei RT 3 h rühren. Das Gemisch wird kurz auf 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen und chromatographischer Reinigung mittels RP-HPLC erhält man
- 15 Verbindungen vom Typ **II**.

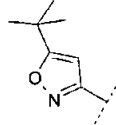
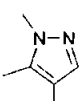
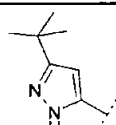
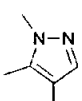
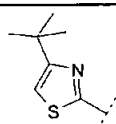
Analog dieser Vorschrift werden weitere Verbindungen vom Typ **III** aus den entsprechenden Intermediaten **E-3** und den entsprechenden Carbonsäuren erhalten (siehe nachfolgende Tabelle).



Beispiel III-1 bis III-10

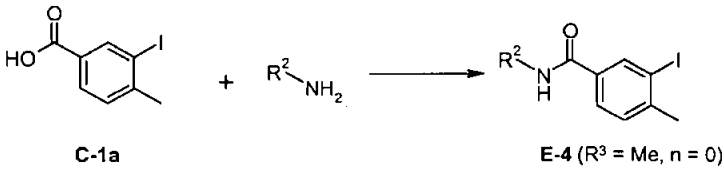
#	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
III-1			CH ₃		
III-2			CH ₃		
III-3			CH ₃		
III-4			CH ₃		
III-5			CH ₃		
III-6			CH ₃		
III-7			CH ₃		

84

#	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
III-8			CH ₃		
III-9			CH ₃		
III-10			CH ₃		

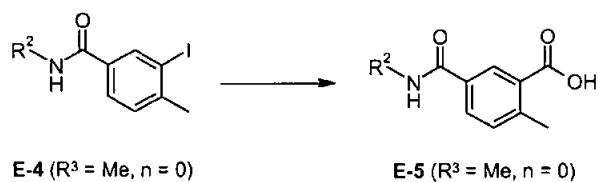
Synthese der Beispiele IV-1 bis IV-10

5 Allgemeine Vorschrift zur Synthese von Intermediaten E-4

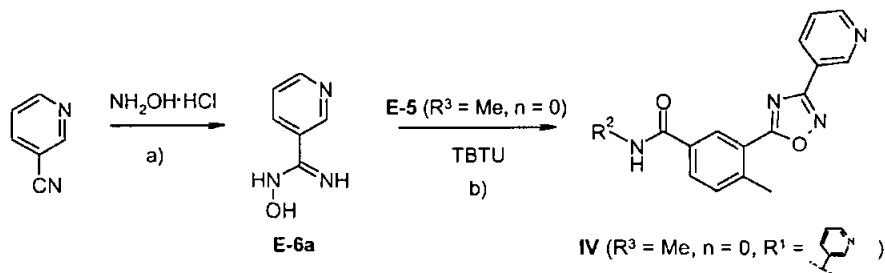


Benzoessäure **C-1a** (1.00 mmol) wird in 10 mL wasserfreiem DCM/THF (2:1) gelöst und
 10 tropfenweise mit Oxalylchlorid (1.05 mmol) versetzt. Anschließend gibt man einige Tropfen DMF zu und lässt 2 h bei RT rühren. Das Gemisch wird am Rotationsverdampfer vollständig eingengt, in 5 mL DCM gelöst und eine Lösung des Amins (0.95 mmol) und Hünig-Base in THF (2.80 mmol) wird zutropft. Anschließend lässt man 3 h bei RT rühren. Nach wässriger Aufarbeitung und Umkristallisation aus EtOH erhält man die Verbindungen **E-4**.
 15

Analog dieser Vorschrift werden weitere Verbindungen **E-4** aus den entsprechenden 3-Iodbenzoessäuren und den entsprechenden Aminen R²-NH₂ erhalten.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von Intermediaten E-5

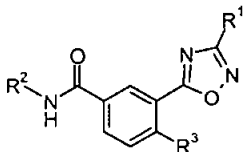
- 5 **E-4** (1.00 mmol) wird in wasserfreiem THF (20 mL) unter Schutzgas gelöst, auf -20 °C gekühlt und mit *i*PrMgCl-Lösung (2.20 mL, 1.8 M) versetzt. Das Gemisch wird bei dieser Temperatur 2 h gerührt. Anschließend wird CO₂ durch die Reaktionsmischung geleitet. Nach 1 h wird mit NH₄Cl-Lösung versetzt und zweimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit 2M NaOH-Lösung extrahiert und die vereinigten
- 10 wässrigen Phasen anschließend mit 6M HCl sauer gestellt und mehrfach mit EE extrahiert. Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen am Rotationsverdampfer liefert Verbindungen **E-5**. Analog dieser Vorschrift werden weitere Verbindungen **E-5** aus den entsprechenden Verbindungen **E-4** erhalten.

15 Allgemeine Vorschrift zur Synthese von Verbindungen vom Typ IV

- a) 3-Cyanopyridin (1.00 mmol), Hydroxylamin Hydrochlorid (2.20 mmol) und NEt₃ (2.20 mmol) werden in MeOH (2.5 mL) 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingedunstet und wässrig aufgearbeitet. Man erhält das Hydroxylamidin **E-6a** (HPLC-MS: *t*_{Ret} = 0.00 min; MS (M+H)⁺ = 138).
- 20

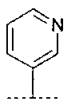
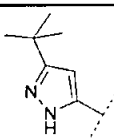
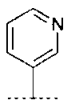
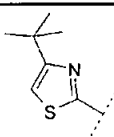
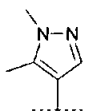
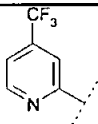
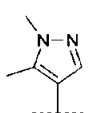
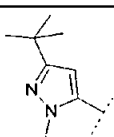
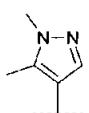
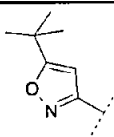
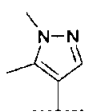
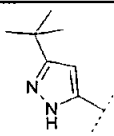
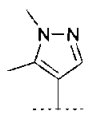
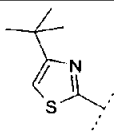
Analog dieser Vorschrift werden allgemein Hydroxylamidine **E-6** aus den entsprechenden Nitrilen erhalten.

- b) **E-5** (1.00 mmol) wird in DMF (5 mL) gelöst, mit Hünig-Base (5.00 mmol) und TBTU (1.00 mmol) versetzt und 15 min bei RT gerührt. Anschließend gibt man **E-6a** (1.15 mmol) dazu und lässt bei RT 4 d rühren. Nach wässriger Aufarbeitung und Einengen am Rotationsverdampfer wird der Rückstand in DMF (5 mL) aufgenommen und 4 h bei 110 °C gerührt. Nach dem Abkühlen erhält man beispielhafte Verbindungen vom Typ **IV** durch chromatographische Aufreinigung mittels RP-HPLC.
- 10 Analog den oben beschriebenen Vorschriften werden die Verbindungen des Typs **IV** ganz allgemein unter Verwendung des entsprechenden Amins R^2-NH_2 und des entsprechenden Nitrils R^1-CN synthetisiert (siehe nachfolgende Tabelle).



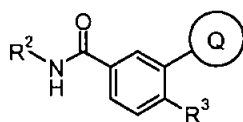
Beispiel **IV-1** bis **IV-10**

#	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
IV-1			CH ₃		
IV-2			CH ₃		
IV-3			CH ₃		

#	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
IV-4			CH ₃		
IV-5			CH ₃		
IV-6			CH ₃		
IV-7			CH ₃		
IV-8			CH ₃		
IV-9			CH ₃		
IV-10			CH ₃		

Synthese der Beispiele V-1, V-2, VI-1 und VI-2

- 5 Verbindungen des allgemeinen Typs V und VI werden nach allgemein bekannten Methoden gemäß der in Reaktionsschema F aufgeführten Syntheserouten erhalten.



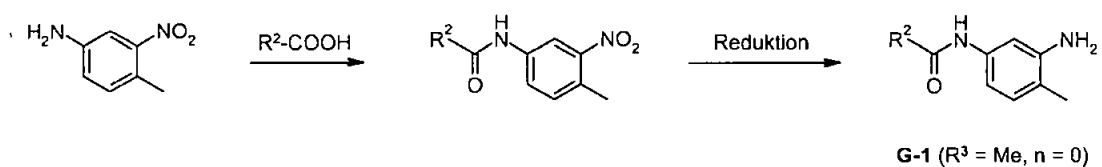
V-1/V-2 und VI-1/VI-2

#	R ¹	R ²	R ³	Q--(R ¹)	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) +
V-1			CH ₃			
V-2			CH ₃			
VI-1			CH ₃			
VI-2			CH ₃			

Synthese von Verbindungen des Typs VII

5

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Intermediate G-1



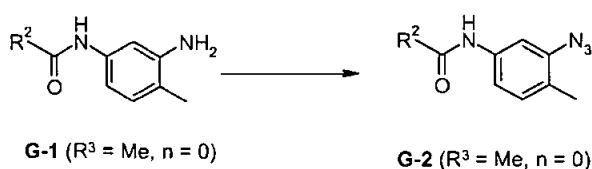
- 10 Die Carbonsäure R²-COOH (1.00 mmol) wird in DCM (5 mL) vorgelegt, mit SOCl₂ (3.00 mmol) und katalytischen Mengen DMF versetzt und 15 h bei 120 °C gerührt. Anschließend wird das Gemisch am Rotationsverdampfer mehrmals mit Toluol azeotrop ein-

geengt. Der Rückstand wird in 5 mL DCM aufgenommen, mit dem Nitroanilin (1.00 mmol) und Hünig-Base (1.00 mmol) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit DCM (10 mL) verdünnt und wässrig extrahiert. Durch Trocknen über MgSO_4 und Einengen der organischen Phase erhält man das Amid, welches ohne weitere Reinigungsschritte weiter umgesetzt wird.

Das erhaltene Amid (1.00 mmol) wird in MeOH (5 mL) aufgenommen, mit NH_4Cl -Lsg. (0.5 mmol in 5 mL H_2O) versetzt und auf 75 °C erwärmt. Anschließend gibt man portionsweise Eisenpulver (5.00 mmol) zu und lässt 30 min bei 75 °C rühren. Nach Entfernung des überschüssigen Eisens (Magnet) und Einengen des Reaktionsgemisches am Rotationsverdampfer fallen aus der zurückbleibenden wässrigen Phase die Verbindungen **G-1** als Niederschlag aus. (Anmerkung: Falls die Verbindung nicht ausfällt, kann **G-1** auch mittels Extraktion oder durch chromatographische Methoden erhalten werden. Außerdem können auch andere literaturbekannte Vorschriften zur Reduktion der Nitrogruppe eingesetzt werden, wie etwa die katalytische Hydrierung mit katalytischen Mengen Pd/C oder Reduktion nach literaturbekannten Vorschriften mit SnCl_2 in Salzsäure.)

Analog dieser Vorschrift werden ganz allgemein 3-Nitroaniline zu Verbindungen **G-1** umgesetzt.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Intermediate G-2

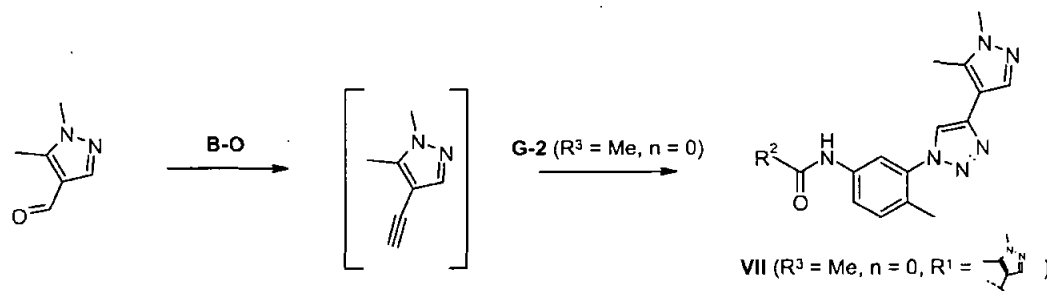


Aniline **G-1** (1.00 mmol) werden in 10 mL 2M HCl und 10 mL THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur gibt man NaNO_2 -Lsg. (1.20 mmol in 5 mL H_2O) zu und lässt 60 min rühren. Anschließend wird NaN_3 -Lsg. (1.10 mmol in 5 mL H_2O) langsam bei 0 °C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei 0 °C und anschließend 1 h bei RT gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung erhält man die Verbindungen **G-2**, welche ohne weitere Reinigungsschritte weiter umgesetzt werden.

Analog dieser Vorschrift werden allgemein die Verbindungen **G-2** aus den Verbindungen **G-1** erhalten.

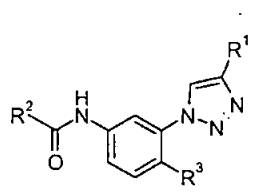
Allgemeine Vorschrift zur Synthese von Verbindungen vom Typ VII

5



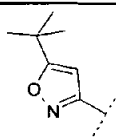
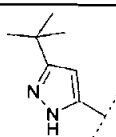
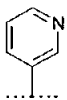
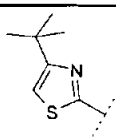
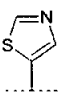
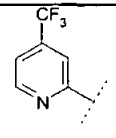
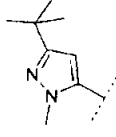
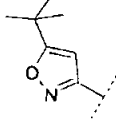
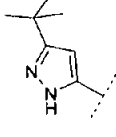
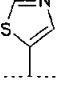
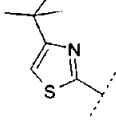
- 1,5-Dimethylpyrazol-4-carbaldehyd (1.50 mmol) und das Bestmann-Ohira Reagenz (**B-O**, 2.40 mmol) werden in Methanol (7.5 mL) vorgelegt und mit Kaliumcarbonat (3.40 mmol) versetzt. Nach 12 h Rühren bei RT wird das entsprechende Azid **G-2** (1.00 mmol) zugegeben und gerührt. Es werden 1.1 mL einer 1M Natriumascorbat-Lsg. (1.10 mmol) und 2.0 mL einer 0.1M CuSO₄-Lsg. (0.20 mmol) zugegeben und 7 d bei 40 °C gerührt.
- Zur Aufarbeitung wird die Mischung unter vermindertem Druck eingeeengt, mit Wasser versetzt und durch Zugabe von 2M HCl-Lsg. ein saurer pH-Wert eingestellt. Die Mischung wird anschliessend mehrfach mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Durch chromatographische Aufreinigung mittels RP-HPLC erhält man die Verbindungen **VII-1** bis **VII-5**. Die Verbindungen **VII-6**, **VII-7** und **VII-8** werden nach analoger Vorschrift aus dem entsprechenden, kommerziell erhältlichen 3-Pyridyl-ethin erhalten.
- Analog den oben beschriebenen Vorschriften werden die Verbindungen des Typs **VII** ganz allgemein unter Verwendung des entsprechenden Aldehyds R¹-CHO und des entsprechenden Azids **G-2** synthetisiert.

91



Beispiele VII-1 bis VII-15

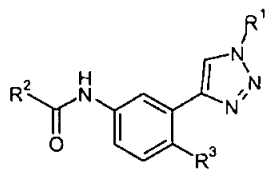
Beispiel	R¹	R²	R³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
VII-1			CH ₃		
VII-2			CH ₃		
VII-3			CH ₃		
VII-4			CH ₃		
VII-5			CH ₃		
VII-6			CH ₃		
VII-7			CH ₃		

Beispiel	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
VII-8			CH ₃		
VII-9			CH ₃		
VII-10			CH ₃		
VII-11			CH ₃		
VII-12			CH ₃		
VII-13			CH ₃		
VII-14			CH ₃		
VII-15			CH ₃		

Synthese von Verbindungen des Typs VIII

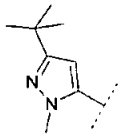
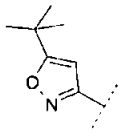
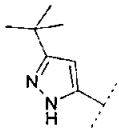
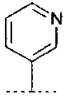
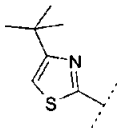
Verbindungen des allgemeinen Typs VIII werden nach allgemein bekannten Methoden gemäß den in Reaktionsschema H aufgeführten Syntheserouten erhalten.

5



Beispiele VIII-1 bis VIII-10

#	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
VIII-1			CH ₃		
VIII-2			CH ₃		
VIII-3			CH ₃		
VIII-4			CH ₃		
VIII-5			CH ₃		
VIII-6			CH ₃		

#	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
VIII-7			CH ₃		
VIII-8			CH ₃		
VIII-9			CH ₃		
VIII-10			CH ₃		

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die biologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne die Erfindung auf diese Beispiele einzuschränken.

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeichnen sich durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus. Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die Inhibition spezifischer Signalenzyme, insbesondere die inhibierende Wirkung auf die Proliferation kultivierter humaner Tumorzellen, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, wie z.B. Endothelzellen, eine Rolle spielen.

10 Kinasetest B-Raf (V600E)

In einer Verdünnungsreihe werden je 10 µL Testsubstanzlösung in einer Multiwellplatte vorgelegt. Die Verdünnungsreihe wird so gewählt, dass ein Konzentrationsbereich von 50 µM bis 1 nM abgedeckt wird. Die Endkonzentration an DMSO beträgt 5 %.

Es werden 10 µL der B-Raf (V600E)-Kinaselösung dazupipettiert (enthaltend 2.5 ng B-Raf (V600E)-Kinase in 20 mM TrisHCl pH 7.5, 0.1 mM EDTA, 0.1 mM EGTA, 0.286 mM Natriumorthovanadat, 10 % Glycerin, 1 mg/mL bovines Serumalbumin, 1 mM Dithi-

15

othreit) und 24 h bei RT unter Schütteln inkubiert. Die Kinasereaktion wird durch Zugabe von 20 µL ATP-Lösung [625 µM ATP, 75 mM TrisHCl pH 7.5, 0.05 % Brij, 0.5 mM Natriumorthovanadat, 25 mM Magnesiumacetat, Phosphatasecocktail (Sigma P2850, vom Hersteller empfohlene Verdünnung), 0.25 mM EGTA] sowie 10 µL MEK1-Lösung [ent-
5 haltend 50 ng biotinyliertes MEK1 (hergestellt aus gereinigtem MEK1 nach Standardpro-
zedur, z.B. mit Reagens EZ-Link Sulfo-NHS-LC-Biotin, Pierce 21335) in 20 mM TrisHCl
pH 7.5, 0.1 mM EDTA, 0.1 mM EGTA, 0.286 mM Natriumorthovanadat, 10 % Glycerin,
1 mg/mL Rinderserumalbumin, 1 mM Dithiothreit] gestartet und 60 min bei RT unter
ständigem Schütteln durchgeführt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 12 µL einer
10 100 mM EDTA-Lösung gestoppt und weitere 5 min inkubiert.

55 µL der Reaktionslösung werden in eine Streptavidin-beschichtete Platte (z.B. Strepta-
well HighBond, Roche # 11989685) transferiert und 1 h bei RT leicht geschüttelt, um bio-
tinyliertes MEK1 an die Platte zu binden. Nach Entfernen der Flüssigkeit wird die Platte
dreimal mit je 200 µL 1xPBS gewaschen und 100 µL Lösung aus Primärantikörper plus
15 Europium-markiertem Sekundärantikörper [Anti Phospho-MEK (Ser217/221), Cell Signa-
ling # 9121 und Eu-N1 labeled anti-rabbit antibody, Perkin Elmer # AD01015], beide je-
weils 1:2000 verdünnt in Delfia Assay-Puffer (Perkin Elmer 4002-0010), zugesetzt. Nach
1 h Schütteln bei RT wird die Lösung abgegossen und dreimal mit je 200 µL Delfia Wash
Buffer (Perkin Elmer # 4010-0010) gewaschen. Nach Zugabe von 200 µL Enhancement-
20 Solution (Perkin Elmer 4001-0010) wird 10 min bei RT geschüttelt und anschließend in
einem Wallac Victor mit dem Programm „Delfia Time Resolved Fluorescence (Europi-
um)“ gemessen.

Aus diesen Dosis-Wirkungs-Kurven werden IC_{50} -Werte mittels Standard Levenburg Mar-
quard Algorithmen (GraphPadPrizm) ermittelt.

25

Die meisten Verbindungen des Typs I – VIII zeigen in diesem B-Raf (V600E)-
Inhibitionstest eine gute bis sehr gute Inhibitionswirkung, d.h. einen IC_{50} -Wert kleiner
1 µM, in der Regel kleiner 100 nM.

Messung der Inhibierung der Proliferation an kultivierten humanen Melanomzellen (SK-MEL28)

Zur Messung der Proliferation von kultivierten humanen Tumorzellen werden Zellen der Melanomzelllinie SK-MEL28 [American Type Culture Collection (ATCC)] in MEM Medium, supplementiert mit 10 % fötalem Kälberserum, 0.15 % NaHCO₃, 1 mM Natriumpyruvat, 1 % nichtessentiellen Aminosäuren (Gibco 11140-035) und 2 mM Glutamin, kultiviert. SK-MEL28 -Zellen werden in 96-Well Flachbodenplatten in einer Dichte von 2500 Zellen pro Well in supplementiertem MEM-Medium (siehe oben) eingebracht und über Nacht in einem Inkubator (bei 37 °C und 5 % CO₂) inkubiert. Die Wirksubstanzen werden in verschiedenen Konzentrationen zu den Zellen gegeben, so dass ein Konzentrationsbereich von 50 µM bis 1 nM abgedeckt wird. Nach einer Inkubationsdauer von weiteren 72 h werden jedem Well 20 µL AlamarBlue-Reagenz (Serotec Ltd.) zugesetzt und die Zellen weitere 3-6 h inkubiert. Der Farbumsatz des AlamarBlue-Reagenz wird in einem Fluoreszenzspektrophotometer (z.B. Gemini, Molecular Devices) bestimmt. EC₅₀-Werte werden mittels Standard Levenburg Marquard Algorithmen (GraphPadPrizm) kalkuliert.

Messung der Inhibition der Raf-Signaltransduktionskaskade (Phosphorylierungsstatus von ERK)

Aktivierung von B-Raf löst eine Signaltransduktionskaskade aus, die zur Phosphorylierung und Aktivierung von MEK und, als Konsequenz davon, zur spezifischen Phosphorylierung von ERK führt. Die Messung des Phosphorylierungsstatus am ERK-Protein wird als ein Maß für die zelluläre Aktivität von Raf-Proteinen verwendet.

Die Humanmelanomzelllinie SK-MEL28 wird in MEM Medium, supplementiert mit 10 % fötalem Kälberserum, 0.15 % NaHCO₃, 1 mM Natriumpyruvat, 1 % nichtessentiellen Aminosäuren (Gibco 11140-035) und 2 mM Glutamin kultiviert. 7500 Zellen werden in einer Multiwellplatte ausgesät und über Nacht in einem Inkubator (bei 37 °C und 5 % CO₂) inkubiert. Die Wirksubstanzen werden in verschiedenen Konzentrationen zu den Zellen gegeben, sodass ein Konzentrationsbereich von 50 µM bis 1 nM abgedeckt wird. Nach Einwirkung der Substanzen für 2 h wird der Überstand entfernt und die Zellen mit 150 µL 4 %-iger Formaldehydlösung (in 1xPBS) 20 min behandelt. Nach dem Entfernen der

- Formaldehydlösung werden die Zellen fünfmal mit je 200 μ L 0.1 % Triton X100 (in 1xPBS) für 5 min permeabilisiert und anschließend mit 150 μ L Blockierungslösung [5 % Milchpulver in TBST (10 mM Tris HCl pH 8.0, 150 mM NaCl, 0.05 % Tween)] für eine Zeitdauer von 90 min behandelt. Die Blockierungslösung wird entfernt, durch 50 μ L einer
- 5 Lösung mit Primärantikörper (Mouse anti-pERK1&2, Sigma M8159, 1:500 verdünnt in Blockierungslösung, s.o.) ersetzt und über Nacht bei 4 °C inkubiert. Nach Entfernung der Lösung und fünfmaligem Waschen mit 0.1 % Tween (in 1xPBS) für jeweils 5 min werden die Zellen mit 50 μ L einer Lösung des Sekundärantikörpers (Rabbit-anti-Mouse, gekoppelt an Horseradish Peroxidase, z.B. DAKO PO161, 1:1000 verdünnt in Blockierungslösung,
- 10 s.o.) 1 h inkubiert. Die Lösung mit Sekundärantikörper wird entfernt, fünfmal mit 0.1 % Tween (in 1xPBS) für jeweils 5 min gewaschen und eine Peroxidaserreaktion durchgeführt. Dazu wird 100 μ L der Färbelösung, eine 1:1 Mischung aus TMB Peroxidase Substrat (z.B. Kirkegaard & Perry Laboratories # 50-76-02) und Peroxidaselösung B (H_2O_2 , z.B. Kirkegaard & Perry Laboratories # 50-65-02) zugesetzt und 5 – 20 min inkubiert. Die Reaktion
- 15 wird durch Zugabe von 100 μ L 1 M Phosphorsäure beendet und die Absorption bei einer Wellenlänge von 450 nm in einem Photometer (z.B. SpectraMax Plus, Molecular Devices) bestimmt. Zur Berechnung der EC_{50} -Werte aus den Dosis-Wirkungskurven werden Standard Levenburg Marquard Algorithmen (GraphPadPrizm) verwendet.
- 20 Die meisten Verbindungen des Typs **I – VIII** zeigen in den beiden aufgeführten zellulären Assays eine gute bis sehr gute Wirksamkeit, d.h. einen EC_{50} -Wert kleiner 5 μ M.

- Die Substanzen der vorliegenden Erfindung sind B-Raf-Kinaseinhibitoren. Wie durch DNA-Färbung mit darauffolgender FACS- oder Cellomics Array Scan-Analyse gezeigt
- 25 werden kann, ist die durch die erfindungsgemäßen Verbindungen bewirkte Proliferationsinhibition vor allem durch Verhinderung des Eintritts in die DNA Synthesephase bewirkt. Die behandelten Zellen arretieren in der G1-Phase des Zellzyklus. Aufgrund ihrer biologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel **(1)**, deren Isomere, pharmakologisch unbedenkliche Salze und Polymorphe daher
- 30 zur Behandlung von Erkrankungen, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind.

Entsprechend werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch auf weiteren Tumorzellen getestet. Beispielsweise sind diese Verbindungen auf der Colonkarzinomlinie Colo205 aktiv und können in dieser Indikation eingesetzt werden. Dies belegt die Anwendbarkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung verschiedener Tumortypen.

- 5 Erkrankungen mit exzessiver oder anomaler Zellproliferation sind beispielsweise: Virale Infektionen (z.B. HIV und Kaposi Sarkoma), Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen (z.B. Colitis, Arthritis, Alzheimer Erkrankung, Glomerulonephritis und Wundheilung), bakterielle, fungale und/oder parasitäre Infektionen, Leukämien, Lymphoma und solide Tumore (z.B. Karzinome und Sarkome), Hauterkrankungen (z.B. Psoriasis), auf Hyperplasia beruhende Krankheiten, die durch einen Anstieg der Zellzahl (z.B. Fibroblasten, Hepatozyten, Knochen und Knochenmarkzellen, Knorpel oder glatte Muskulaturzellen oder Epithelialzellen (z.B. endometrische Hyperplasie)) gekennzeichnet sind, Knochenerkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Restenose und Hypertrophie). Ferner sind sie nützlich als Schutz von proliferierenden Zellen (z.B. Haar-, Intestinal-, Blut- und Progenitor-Zellen) gegen DNA-Schädigung durch Strahlung, UV-Behandlung und/oder zytostatischer Behandlung.
- 10
- 15

- Beispielsweise können folgende Krebserkrankungen mit erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt werden, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein: Hirntumore wie beispielsweise Akustikusneurinom, Astrozytome wie pilozytische Astrozytome, fibrilläres Astrozytom, protoplasmatisches Astrozytom, gemistozytäres Astrozytom, anaplastisches Astrozytom und Glioblastome, Hirnlymphome, Hirnmetastasen, Hypophysentumor wie Prolaktinom, HGH (human growth hormon) produzierender Tumor und ACTH produzierender Tumor (adrenocorticotropes Hormon), Kraniopharyngiome, Medulloblastome, Meningeome und Oligodendrogliome; Nerventumore (Neoplasmen) wie zum Beispiel Tumore des vegetativen Nervensystems wie Neuroblastoma sympathicum, Ganglioneurom, Paragangliom (Phäochromozytom, Chromaffinom) und Glomus-caroticum-Tumor, Tumore am peripheren Nervensystem wie Amputationsneurom, Neurofibrom, Neurilemmom, Schwannom) und malignes Schwannom, sowie Tumore am zentralen Nervensystem als Hirn- und Rückenmarkstumoren; Darmkrebs wie zum Beispiel Rektumkarzinom, Kolonkarzinom, Analkarzinom, Dünndarmtumore und Zwölffingerdarntumore; Lidtumore
- 20
- 25
- 30

wie Basaliom oder Basalzellkarzinom; Bauchspeicheldrüsenkrebs oder Pankreaskarzinom; Blasenkrebs oder Blasenkarzinom; Lungenkrebs (Bronchialkarzinom) wie beispielsweise kleinzellige Bronchialkarzinome (Haferzellkarzinome) und nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome wie Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und großzellige Bronchialkarzinome; Brustkrebs wie zum Beispiel Mammakarzinom wie infiltrierend duktales Karzinom, Kolloidkarzinom, lobulär invasives Karzinom, tubuläres Karzinom, adenozytisches Karzinom und papilläres Karzinom; Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) wie beispielsweise Burkitt-Lymphom, niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) und Mucosis fungoides; Gebärmutterkrebs oder Endometriumkarzinom bzw. Corpuskarzinom; CUP-Syndrom (Cancer of Unknown Primary); Eierstockkrebs oder Ovarial-Karzinom wie mucinöse, endometriale oder seröse Krebs; Gallenblasenkrebs; Gallengangskrebs wie beispielsweise Klatskin-Tumor; Hodenkrebs wie zum Beispiel Seminome und Nicht-Seminome; Lymphom (Lymphosarkom) wie zum Beispiel malignes Lymphom, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) wie chronisch lymphatische Leukämie, Haarzell-Leukämie, Immunozytom, Plasmozytom (multiples Myelom), Immunoblastom, Burkitt-Lymphom, T-Zonen-Mycosis fungoides, großzellig-anaplastisches Lymphoblastom und Lymphoblastom; Kehlkopfkrebs wie zum Beispiel Stimmbandtumoren, supraglottisch, glottisch und subglottisch Kehlkopftumore; Knochenkrebs wie zum Beispiel Osteochondrom, Chondrom, Chondroblastom, Chondromyxoidfibrom, Osteom, Osteoid-Osteom, Osteoblastom, eosinophiles Granulom, Riesenzell-Tumor, Chondrosarkom, Osteosarkom, Ewing-Sarkom, Retikulo-Sarkom, Plasmozytom, Riesenzell-Tumor, fibröse Dysplasie, juvenile Knochenzyste und aneurysmatische Knochenzyste; Kopf-Hals-Tumoren wie zum Beispiel Tumoren der Lippen, Zunge, Mundboden, Mundhöhle, Zahnfleisch, Gaumen, Speicheldrüsen, Rachen, Nasenhöhlen, Nasennebenhöhlen, Kehlkopf und Mittelohr; Leberkrebs wie zum Beispiel das Leberzellkarzinom oder hepatozelluläres Karzinom (HCC); Leukämien wie zum Beispiel akute Leukämien wie akute lymphatische/lymphoblastische Leukämie (ALL), akute myeloische Leukämie (AML); chronische Leukämien wie chronisch lymphatische Leukämie (CLL), chronisch myeloische Leukämie (CML); Magenkrebs oder Magenkarzinom wie zum Beispiel papilläres, tubuläres und muzinöses Adenokarzinom, Siegelringzellkarzinom adenosquamöses Karzinom, kleinzelliges Karzinom und undifferenziertes Karzinom; Melanome wie zum Beispiel oberflächlich

- spreitendes, knotiges, lentigo-maligna und akral-lentiginöse Melanom; Nierenkrebs wie zum Beispiel Nierenzellkarzinom oder Hypernephrom oder Grawitz-Tumor; Speiseröhrenkrebs oder Ösophaguskarzinom; Peniskrebs; Prostatakrebs; Rachenkrebs oder Pharynxkarzinome wie zum Beispiel Nasopharynxkarzinome, Oropharynxkarzinome und
- 5 Hypopharynxkarzinome; Retinoblastom; Scheidenkrebs oder Vaginalkarzinom; Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, in situ Karzinome, maligne Melanome und Sarkome; Schilddrüsen-Karzinome wie zum Beispiel papilläre, follikuläre und medulläre Schilddrüsen-Karzinom, sowie anaplastische Karzinome; Spinaliom, Stachelzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom der Haut; Thymome, Urethrakrebs und Vulvakrebs.
- 10 Die neuen Verbindungen können zur Prävention, Kurz- oder Langzeitbehandlung der vorstehend erwähnten Krankheiten gegebenenfalls auch in Kombination mit Radiotherapie oder mit anderen "State-of-art"-Verbindungen, wie z.B. zytostatischen oder zytotoxischen Substanzen, Zellproliferationshemmern, anti-angiogenen Substanzen, Steroiden oder Antikörpern, verwendet werden.
- 15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (1) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen.
- Chemotherapeutika, welche in Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht werden können, umfassen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Hormone, Hormonanalogue und Antihormone (z.B. Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen, Fulvestrant, Megestrol Acetat, Flutamid, Nilutamid, Bicalutamid, Aminoglutethimid, Cyproteron Acetat, Finasterid, Buserelin Acetat, Fludrocortison, Fluoxymesteron, Medroxyprogesteron, Octreotid), Aromatase Inhibitoren (z.B. Anastrozol, Letrozol, Liarozol, Vorozol, Exemestan, Atamestan,), LHRH Agonisten und Antagonisten (z.B. Goserelin Acetat, Luprolid), Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (growth factors wie zum Beispiel "platelet
- 20 derived growth factor" und "hepatocyte growth factor", Inhibitoren sind z. B. "growth factor"-Antikörper, "growth factor receptor"-Antikörper und Tyrosinkinase Inhibitoren, wie zum Beispiel Cetuximab, Gefitinib, Imatinib, Lapatinib und Trastuzumab); Antimetabolite (z.B. Antifolate wie Methotrexat, Raltitrexed, Pyrimidinanalogue wie 5-Fluoruracil, Capecitabin und Gemcitabin, Purin- und Adenosinanalogue wie Mercaptopurin, Thioguanin,
- 25 30

Cladribin und Pentostatin, Cytarabin, Fludarabin); Antitumor-Antibiotika (z.B. Anthracycline wie Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin und Idarubicin, Mitomycin-C, Bleomycin, Dactinomycin, Plicamycin, Streptozocin); Platinderivative (z.B. Cisplatin, Oxaliplatin, Carboplatin); Alkylierungsagentien (z.B. Estramustin, Meclorethamin, Melphalan, Chlorambucil, Busulphan, Dacarbazin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Temozolomid, Nitrosoharnstoffe wie zum Beispiel Carmustin und Lomustin, Thiotepa); antimitotische Agentien (z.B. Vinca-Alkaloide wie zum Beispiel Vinblastin, Vindesin, Vinorelbin und Vincristin; und Taxane wie Paclitaxel, Docetaxel); Topoisomerase Inhibitoren (z.B. Etoposid, Etopophos, Teniposid, Amsacrin, Topotecan, Irinotecan, Mitoxantron) und verschiedene Chemotherapeutika wie Amifostin, Anagrelid, Clodronat, Filgrastin, Interferon alpha, Leucovorin, Rituximab, Procarbazin, Levamisol, Mesna, Mitotan, Pamidronat und Porfimer.

Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen – insbesondere Lösungen zur Injektion (s.c., i.v., i.m.) und Infusion – Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0.1–90 Gew.-%, bevorzugt 0.5–50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung, liegen, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den unten angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen. Die genannten Dosen können, falls erforderlich, mehrmals täglich gegeben werden.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kolli-don oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden.

Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der

Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

5 Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe wie p-Hydroxybenzoate enthalten.

10 Injektions- und Infusionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln wie p-Hydroxybenzoaten oder Stabilisatoren wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermitt-
15 ler bzw. Hilfslösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

20 Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägemitteln wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten herstellen.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel wie Paraffine (z.B. Erdölfractionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuss-
25 oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sulfitaugen, Methyl-

cellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder transdermal, insbesondere bevorzugt oral. Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer mit den oben genannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Die Dosierung für die intravenöse Anwendung liegt bei 1–1000 mg pro Stunde, vorzugsweise zwischen 5–500 mg pro Stunde.

Trotzdem kann es gegebenenfalls notwendig sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung, ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken.

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

<u>A) Tabletten</u>		<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff nach Formel (1)	100 mg
5	Milchzucker	140 mg
	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Magnesiumstearat	<u>5 mg</u>
		500 mg

10

- Der fein gemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, danach mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, geknetet, feucht granuliert und getrocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt.
- Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpresst.

<u>B) Tabletten</u>		<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff nach Formel (1)	80 mg
	Milchzucker	55 mg
20	Maisstärke	190 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natriumcarboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
25		400 mg

- Der fein gemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpresst das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C) Ampullenlösung

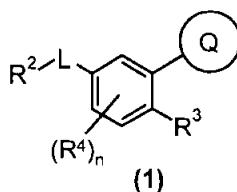
Wirkstoff nach Formel	50 mg
Natriumchlorid	50 mg
Aqua pro inj.	5 ml

5

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5-6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg

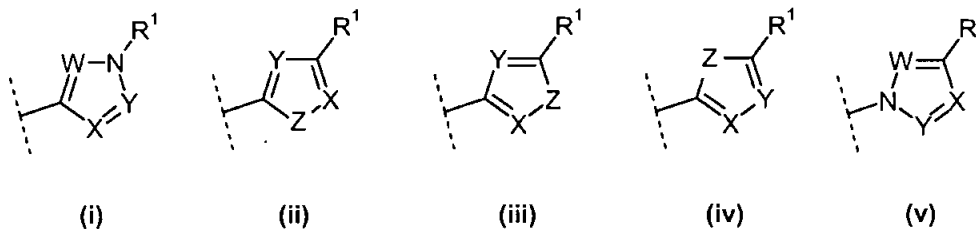
10

Wirkstoff.

Patentansprüche**1. Verbindungen der allgemeinen Formel (1)**

5

wobei

Q eine Teilstruktur ausgewählt aus den Teilstrukturen (i) – (v)

10

aufweist,

W, **X** und **Y** jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus $=CR^{5a}-$ und $=N-$,

15

Z jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $-NR^6-$, $-O-$ und $-S-$,

20

L ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(S)NH-$, $-NHC(S)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-NH-$, $-S(O)-$, $-S(O)O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)NH-$, $-S(O)_2NH-$, $-OS(O)-$, $-OS(O)_2-$, $-OS(O)NH-$, $-OS(O)_2NH-$, $-C(O)O-$, $-C(O)S-$, $-C(NH)NH-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)NH-$, $-SC(O)-$, $-SC(O)O-$, $-SC(O)NH-$, $-NHC(NH)-$, $-NHS(O)-$, $-NHS(O)O-$, $-NHS(O)_2-$, $-NHS(O)_2O-$, $-NHS(O)_2NH-$, $-NHC(O)O-$, $-NHC(O)NH-$ und $-NHC(S)NH-$ oder eine Bindung darstellt,

R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus R^a und R^b ,

R^2 für ein 5-12 gliedriges Heteroaryl steht, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^{5b} ,

5

R^3 und jedes R^4 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^hR^h$, $-OR^h$, $-C(O)R^h$, $-C(O)NR^hR^h$, $-SR^h$, $-S(O)R^h$, $-S(O)_2R^h$, $C_{1-4}Alkyl$, $C_{1-4}Haloalkyl$, $C_{3-7}Cycloalkyl$ und 3-7 gliedrigem Heterocycloalkyl,

10

jedes R^{5a} und R^{5b} unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus R^a und R^b ,

R^6 wie R^a definiert ist,

15

n den Wert 0, 1, 2 oder 3 hat,

jedes R^a jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^b und/oder R^c substituierter Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $C_{1-6}Alkyl$, 2-6 gliedrigem Heteroalkyl, $C_{1-6}Haloalkyl$, $C_{3-10}Cycloalkyl$, $C_{4-16}Cycloalkylalkyl$, $C_{6-10}Aryl$, $C_{7-16}Arylalkyl$, 5-12 gliedrigem Heteroaryl, 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 3-14 gliedrigem Heterocycloalkyl und 4-14 gliedrigem Heterocycloalkylalkyl, ist,

20

25 jedes R^b ein geeigneter Rest und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $=O$, $-OR^c$, $C_{1-3}Haloalkyloxy$, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^b)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^b)NR^cR^c$, Halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^b)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^b)OR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$,

30

- $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^c$,
 $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{SC}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{R}^c]_2$,
 $-\text{N}(\text{OR}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{NR}^b)\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{R}^c]\text{NR}^c\text{R}^c$,
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{S})\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{N}[\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c]_2$,
5 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)[\text{S}(\text{O})_2]_2\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$,
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{SR}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$,
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{S})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)[\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^c$, $-\text{N}\{[\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^c\}_2$,
 $-\text{N}(\text{R}^b)[\text{C}(\text{O})]_2\text{OR}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)[\text{C}(\text{O})]_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{N}\{[\text{C}(\text{O})]_2\text{OR}^c\}_2$, $-\text{N}\{[\text{C}(\text{O})]_2\text{NR}^c\text{R}^c\}_2$,
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})]_2\text{OR}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{NR}^b)\text{OR}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{NOH})\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{NR}^b)\text{SR}^c$ und
10 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^c$,

- jedes R^c jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein gegebenenfalls mit einem
 oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^d und/oder R^e substituierter Rest, ausgewählt
 aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} Alkyl, 2-6 gliedrigem Heteroalkyl, C_{1-6} Halogenalkyl,
 15 C_{3-10} Cycloalkyl, C_{4-16} Cycloalkylalkyl, C_{6-10} Aryl, C_{7-16} Arylalkyl, 5-12 gliedrigem Hetero-
 aryl, 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 3-14 gliedrigem Heterocycloalkyl und
 4-14 gliedrigem Heterocycloalkylalkyl, ist,

- jedes R^d ein geeigneter Rest und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der
 20 Gruppe bestehend aus $=\text{O}$, $-\text{OR}^c$, C_{1-3} Haloalkyloxy, $-\text{OCF}_3$, $=\text{S}$, $-\text{SR}^c$, $=\text{NR}^c$, $=\text{NOR}^c$,
 $=\text{NNR}^c\text{R}^c$, $=\text{NN}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{ONR}^c\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{NR}^c\text{R}^c$, Halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$,
 $-\text{NC}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^c$,
 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^c$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$,
 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)\text{NR}^c\text{R}^c$,
 25 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{NOH})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{NOH})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^c$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$,
 $-\text{SC}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{R}^c]_2$, $-\text{N}(\text{OR}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{NR}^b)\text{R}^c$,
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{R}^c]\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{S})\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})\text{OR}^c$,
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{N}[\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c]_2$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)[\text{S}(\text{O})_2]_2\text{R}^c$,
 30 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{SR}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{NR}^c\text{R}^c$,
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{S})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)[\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^c$,

$-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^e)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^e)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$,
 $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^e)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^e)C(NR^e)OR^e$, $-N(R^e)C(NOH)R^e$,
 $-N(R^e)C(NR^e)SR^e$ und $-N(R^e)C(NR^e)NR^eR^e$,

- 5 jedes R^e jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein gegebenenfalls mit einem
 oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^f und/oder R^g substituierter Rest, ausgewählt
 aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} Alkyl, 2-6 gliedrigem Heteroalkyl, C_{1-6} Halogenalkyl,
 C_{3-10} Cycloalkyl, C_{4-16} Cycloalkylalkyl, C_{6-10} Aryl, C_{7-16} Arylalkyl, 5-12 gliedrigem Hetero-
 aryl, 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 3-14 gliedrigem Heterocycloalkyl und
 10 4-14 gliedrigem Heterocycloalkylalkyl, ist,

- jedes R^f ein geeigneter Rest und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der
 Gruppe bestehend aus $=O$, $-OR^g$, C_{1-3} Haloalkyloxy, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^g$, $=NR^g$, $=NOR^g$,
 $=NNR^gR^g$, $=NN(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-NR^gR^g$, $-ONR^gR^g$, $-N(R^h)NR^gR^g$, Halogen, $-CF_3$, $-CN$,
 15 $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^g$, $-S(O)OR^g$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)_2OR^g$,
 $-S(O)NR^gR^g$, $-S(O)_2NR^gR^g$, $-OS(O)R^g$, $-OS(O)_2R^g$, $-OS(O)_2OR^g$, $-OS(O)NR^gR^g$,
 $-OS(O)_2NR^gR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)SR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)NR^gR^g$,
 $-C(O)N(R^h)OR^g$, $-C(NR^h)NR^gR^g$, $-C(NOH)R^g$, $-C(NOH)NR^gR^g$, $-OC(O)R^g$,
 $-OC(O)OR^g$, $-OC(O)SR^g$, $-OC(O)NR^gR^g$, $-OC(NR^h)NR^gR^g$, $-SC(O)R^g$, $-SC(O)OR^g$,
 20 $-SC(O)NR^gR^g$, $-SC(NR^h)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]_2$, $-N(OR^h)C(O)R^g$,
 $-N(R^h)C(NR^h)R^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)R^g$,
 $-N(R^h)S(O)R^g$, $-N(R^h)S(O)OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2R^g$, $-N[S(O)_2R^g]_2$, $-N(R^h)S(O)_2OR^g$,
 $-N(R^h)S(O)_2NR^gR^g$, $-N(R^h)[S(O)_2]_2R^g$, $-N(R^h)C(O)OR^g$, $-N(R^h)C(O)SR^g$,
 $-N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^hNR^gR^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)NR^gR^g$,
 25 $-[N(R^h)C(O)]_2R^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2R^g$, $-N\{[C(O)]_2R^g\}_2$, $-N(R^h)[C(O)]_2OR^g$,
 $-N(R^h)[C(O)]_2NR^gR^g$, $-N\{[C(O)]_2OR^g\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^gR^g\}_2$, $-[N(R^h)C(O)]_2OR^g$,
 $-N(R^h)C(NR^h)OR^g$, $-N(R^h)C(NOH)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)SR^g$ und $-N(R^h)C(NR^h)NR^gR^g$,

- jedes R^g jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein gegebenenfalls mit einem
 30 oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^h substituierter Rest, ausgewählt aus der
 Gruppe bestehend aus C_{1-6} Alkyl, 2-6 gliedrigem Heteroalkyl, C_{1-6} Halogenalkyl,

C₃₋₁₀Cycloalkyl, C₄₋₁₆Cycloalkylalkyl, C₆₋₁₀Aryl, C₇₋₁₆Arylalkyl, 5-12 gliedrigem Heteroaryl, 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 3-14 gliedrigem Heterocycloalkyl und 4-14 gliedrigem Heterocycloalkylalkyl, ist,

- 5 jedes **R^h** jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, C₁₋₆Alkyl, 2-6 gliedrigem Heteroalkyl, C₁₋₆Halogenalkyl, C₃₋₁₀Cycloalkyl, C₄₋₁₆Cycloalkylalkyl, C₆₋₁₀Aryl, C₇₋₁₆Arylalkyl, 5-12 gliedrigem Heteroaryl, 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 3-14 gliedrigem Heterocycloalkyl und 4-14 gliedrigem Heterocycloalkylalkyl,

10

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Salze

- 15 mit den Maßgaben, dass

- (a) falls **R²** Pyridyl entspricht, dieses Pyridyl über ein zum Pyridylstickstoff benachbartes Kohlenstoffatom mit **L** verknüpft ist und
(b) die Verbindungen

- 20 1-[5-(6-*tert*-Butyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-8-ylcarbamoyl)-2-methyl-phenyl]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethyl-propyl)-amid,

1-[5-(5-*tert*-Butyl-2-methyl-benzooxazol-7-ylcarbamoyl)-2-methyl-phenyl]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethyl-propyl)-amid,

25

1-[5-(6-*tert*-Butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-8-ylcarbamoyl)-2-methyl-phenyl]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethyl-propyl)-amid,

1-[5-(5-*tert*-Butyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-ylcarbamoyl)-2-methyl-phenyl]-1*H*-

- 30 [1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethyl-propyl)-amid,

1-[5-(5-*tert*-Butyl-2,2-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-benzofuran-7-ylcarbamoyl)-2-methyl-phenyl]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethyl-propyl)-amid,

1-[5-(1-Acetyl-6-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylcarbamoyl)-2-methyl-phenyl]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethyl-propyl)-amid,

5-*tert*-Butyl-2-methyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-{3-[4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-4-methyl-phenyl}-amid,

10 5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-{3-[4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-4-methyl-phenyl}-amid,

5-*tert*-Butyl-2-methyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-phenyl]-amid,

15 5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-phenyl]-amid,

20 5-*tert*-Butyl-2-methyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-(3-{4-[6-(cyclopropylmethyl-amino)-pyridin-3-yl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-4-methyl-phenyl)-amid,

5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-(3-{4-[6-(cyclopropylmethyl-amino)-pyridin-3-yl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-4-methyl-phenyl)-amid,

25 5-*tert*-Butyl-2-methyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-{4-methyl-3-[4-(5-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-phenyl}-amid,

5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-{4-methyl-3-[4-(5-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-phenyl}-amid,

30

5-*tert*-Butyl-2-methyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-{3-[4-(2-cyclopropyl-3-methyl-3*H*-imidazol-4-yl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-4-methyl-phenyl}-amid und

5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-{3-[4-(2-cyclopropyl-3-methyl-3*H*-imidazol-4-yl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-4-methyl-phenyl}-amid

ausgenommen sind.

10 2. Verbindungen gemäß Anspruch 1 mit den Maßgaben, dass

(a) wenn R^1 für $-C(O)NR^cR^c$ und L für $(R^2)-NHC(O)-$ steht, dann kann R^2 ein höchstens 6-gliedriges Heteroaryl sein und

(b) wenn R^2 für Pyrazolyl und L für $(R^2)-C(O)NH-$ steht, dann kann der Wasserstoff am Stickstoffatom des Pyrazol-Rings nicht durch Methyl oder 4-Methylphenyl substituiert

15 sein.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei

20 L ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-S(O)NH-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(NH)NH-$, $-NHC(NH)-$, $-NHS(O)-$ und $-NHS(O)_2-$ oder eine Bindung darstellt.

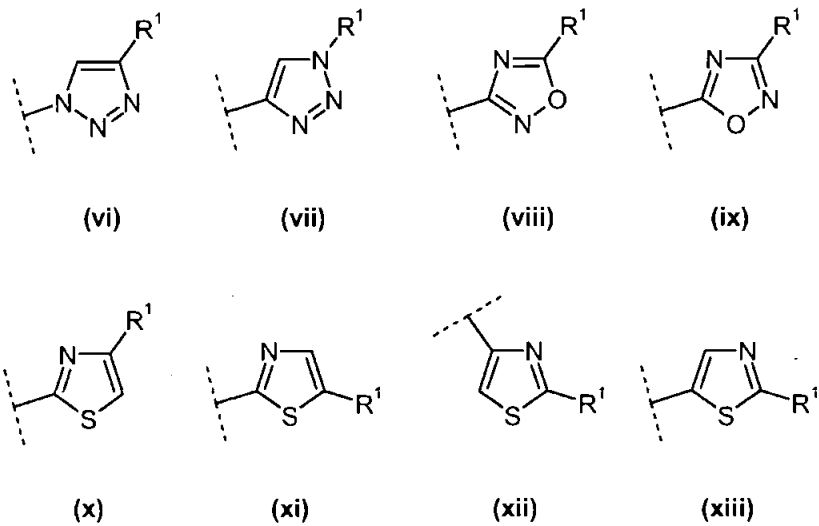
25 4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei

n den Wert 0 hat.

5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei

30

Q eine Teilstruktur ausgewählt aus den Teilstrukturen (vi) – (xiii)



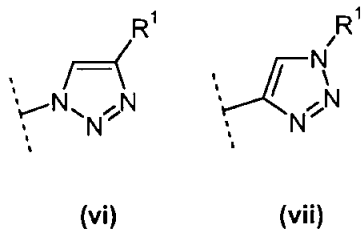
aufweist und

R¹ wie in Anspruch 1 definiert ist.

5

6. Verbindungen gemäß Anspruch 5, wobei

Q eine Teilstruktur ausgewählt aus den Teilstrukturen (vi) und (vii)



10

aufweist und

R¹ wie in Anspruch 1 definiert ist.

7. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei

R^1 ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^{b1} und/oder R^{c1} substituierter Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{3-10} Cycloalkyl,

- 5 C_{4-16} Cycloalkylalkyl, C_{6-10} Aryl, C_{7-16} Arylalkyl, 5-12 gliedrigem Heteroaryl, 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 3-14 gliedrigem Heterocycloalkyl und 4-14 gliedrigem Heterocycloalkylalkyl, ist, oder

R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$ und $-C(O)R^{c1}$,

10

jedes R^{b1} ein geeigneter Rest und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $=O$, $-OR^{c1}$, $-SR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, Halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-NHC(O)R^{c1}$, $-NHC(O)OR^{c1}$, $-NHC(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)R^{c1}$ und $-S(O)_2R^{c1}$,

15

jedes R^{c1} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^{d1} und/oder R^{e1} substituierter Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} Alkyl, 2-6 gliedrigem Heteroalkyl,

C_{1-6} Halogenalkyl, C_{3-10} Cycloalkyl, C_{4-16} Cycloalkylalkyl, C_{6-10} Aryl, C_{7-16} Arylalkyl,

- 20 5-12 gliedrigem Heteroaryl, 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 3-14 gliedrigem Heterocycloalkyl und 4-14 gliedrigem Heterocycloalkylalkyl, ist,

jedes R^{d1} ein geeigneter Rest und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $=O$, $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, Halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$,
 25 $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-OC(O)R^{e1}$, $-OC(O)OR^{e1}$, $-OC(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-NHC(O)R^{e1}$, $-NHC(O)OR^{e1}$ und $-NHC(O)NR^{e1}R^{e1}$ und

jedes R^{e1} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, C_{1-6} Alkyl, 2-6 gliedrigem Heteroalkyl, C_{1-6} Halogenalkyl, C_{3-10} Cycloalkyl,

- 30 C_{4-16} Cycloalkylalkyl, C_{6-10} Aryl, C_{7-16} Arylalkyl, 5-12 gliedrigem Heteroaryl,

6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 3-14 gliedrigem Heterocycloalkyl und 4-14 gliedrigem Heterocycloalkylalkyl.

5 8. Verbindungen nach Anspruch 7, wobei

R^1 ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^{b1} und/oder R^{c1} substituierter Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{6-10} Aryl, C_{7-16} Arylalkyl, 5-12 gliedrigem Heteroaryl und 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, ist und

10

R^{b1} und R^{c1} wie in Anspruch 7 definiert sind.

9. Verbindungen nach Anspruch 8, wobei

15

R^1 ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^{b1} und/oder R^{c1} substituierter Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyridyl, Pyrimidyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Furanyl, Phenyl, Benzyl, Imidazo[2,1-*b*]thiazolyl, Imidazo[1,2-*a*]pyridyl, Thiazolylmethyl und Oxazolylmethyl ist und

20

R^{b1} und R^{c1} wie in Anspruch 7 definiert sind.

10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei

25

R^2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyridyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl und Oxazolyl, alle genannten Reste gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^{5b} und

30 R^{5b} wie in Anspruch 1 definiert ist.

11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei

jedes R^{5b} unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus R^{a2} und R^{b2} ,

5

jedes R^{a2} ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^{b2} und/oder R^{c2} substituierter Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} Alkyl, 2-6 gliedrigem Heteroalkyl, C_{1-6} Halogenalkyl, C_{3-10} Cycloalkyl, C_{4-16} Cycloalkylalkyl, C_{6-10} Aryl, C_{7-16} Arylalkyl, 5-12 gliedrigem Heteroaryl, 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 10 3-14 gliedrigem Heterocycloalkyl und 4-14 gliedrigem Heterocycloalkylalkyl, ist,

jedes R^{b2} ein geeigneter Rest und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus =O, $-OR^{c2}$, $-SR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, Halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)R^{c2}$, $-S(O)_2R^{c2}$, $-S(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, 15 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-OC(O)R^{c2}$, $-OC(O)OR^{c2}$, $-OC(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(O)R^{c2}$, $-NHS(O)_2R^{c2}$, $-NHC(O)OR^{c2}$, $-NHC(O)NR^{c2}R^{c2}$,

jedes R^{c2} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen R^{d2} und/oder R^{e2} substituierter Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} Alkyl, 2-6 gliedrigem Heteroalkyl, 20 C_{1-6} Halogenalkyl, C_{3-10} Cycloalkyl, C_{4-16} Cycloalkylalkyl, C_{6-10} Aryl, C_{7-16} Arylalkyl, 5-12 gliedrigem Heteroaryl, 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 3-14 gliedrigem Heterocycloalkyl und 4-14 gliedrigem Heterocycloalkylalkyl, ist,

25 jedes R^{d2} ein geeigneter Rest und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus =O, $-OR^{e2}$, $-NR^{e2}R^{e2}$, Halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^{e2}$, $-C(O)OR^{e2}$, $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$, $-OC(O)R^{e2}$, $-OC(O)OR^{e2}$, $-OC(O)NR^{e2}R^{e2}$, $-NHC(O)R^{e2}$, $-NHC(O)OR^{e2}$ und $-NHC(O)NR^{e2}R^{e2}$ und

30 jedes R^{e2} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, C_{1-6} Alkyl, 2-6 gliedrigem Heteroalkyl, C_{1-6} Halogenalkyl, C_{3-10} Cycloalkyl,

C₄₋₁₆Cycloalkylalkyl, C₆₋₁₀Aryl, C₇₋₁₆Arylalkyl, 5-12 gliedrigem Heteroaryl, 6-18 gliedrigem Heteroarylalkyl, 3-14 gliedrigem Heterocycloalkyl und 4-14 gliedrigem Heterocycloalkylalkyl.

5

12. Verbindungen – oder deren pharmakologisch unbedenkliche Salze – der allgemeinen Formel **(1)** nach einem der Ansprüche 1 bis 11 als Arzneimittel.

10 **13.** Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel **(1)** gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 oder deren pharmakologisch unbedenkliche Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

15

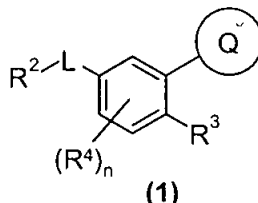
14. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel **(1)** gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Krebs, Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen.

20

15. Pharmazeutische Präparation umfassend eine Verbindung der allgemeinen Formel **(1)** gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 und mindestens eine weitere zytostatische oder zytotoxische, von Formel **(1)** verschiedene Wirksubstanz, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische,
25 sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Salze.

DERIVADOS DE HETEROARIL-SUSTITUIDOS CON FENILO Y SU USO COMO AGENTES ANTITUMORALES

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



en donde los radicales R^2 a R^4 , L , Q y n tienen los significados mencionados en las reivindicaciones y la descripción, a sus isómeros y sales, así como a su uso como medicamentos.

Antecedentes de la invención

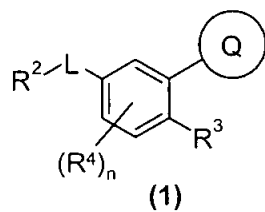
Los heteroarilos de cinco anillos sustituidos con fenilo, con contenido de nitrógeno, para inhibir la producción de citoquinas y, así, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias se describen en los documentos WO 2004/050642, WO 2005/056535, WO 2005/090333, WO 2005/115991 y US 2006/0100204.

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

Descripción detallada de la invención

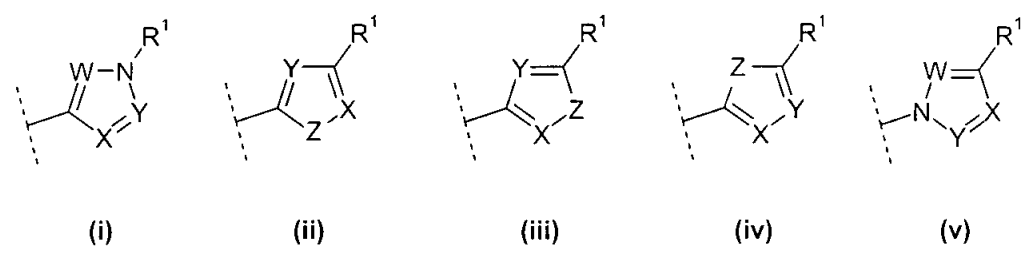
Sorprendentemente, se halló que los compuestos de la fórmula general (1), en donde los radicales R^2 a R^4 , L , Q y n tienen los significados mencionados más adelante, actúan como inhibidores de enzimas de señal específicas que están implicadas en el control de la proliferación de células. Por ello los compuestos conformes a la invención pueden utilizarse, por ejemplo, para tratar enfermedades que están relacionadas con la actividad de estas enzimas de señal y que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala.

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



, en donde

Q presenta una subestructura seleccionada de las subestructuras (i) – (v)



- W, X e Y están seleccionados, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por =CR^{5a}- y =N-,
- 5 Z está seleccionado, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por
- NR⁶-, -O- y -S-,
- L está seleccionado del grupo compuesto por -C(O)NH-, -NHC(O)-, -C(S)NH-, -NHC(S)-, -C(O)-, -C(S)-, -NH-, -S(O)-, -S(O)O-, -S(O)₂-, -S(O)₂O-, -S(O)NH-
- 10 -S(O)₂NH-, -OS(O)-, -OS(O)₂-, -OS(O)NH-, -OS(O)₂NH-, -C(O)O-, -C(O)S-, -C(NH)NH-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)NH-, -SC(O)-, -SC(O)O-, -SC(O)NH-, -NHC(NH)-, -NHS(O)-, -NHS(O)O-, -NHS(O)₂-, -NHS(O)₂O-, -NHS(O)₂NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)NH- y -NHC(S)NH- o un enlace,
- R¹ está seleccionado del grupo compuesto por R^a y R^b,
- 15 R² representa un heteroarilo de 5-12 miembros, eventualmente sustituido con uno o varios R^{5b}, iguales o diferentes,
- R³ y cada R⁴ está seleccionado, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -NR^hR^h, -OR^h, -C(O)R^h, -C(O)NR^hR^h, -SR^h,
- 20 -S(O)R^h, -S(O)₂R^h, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo de 3-7 miembros,
- cada R^{5a} y R^{5b} está seleccionado, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por R^a y R^b,
- R⁶ está definido como R^a,
- 25 n tiene el valor 0, 1, 2 ó 3,
- cada R^a es, en cada caso de modo independiente entre sí, hidrógeno o un radical sustituido eventualmente con uno o varios, iguales o diferentes R^b y/o R^c, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, halogenalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₄₋₁₆-alquilo, arilo C₆₋₁₀, aril C₇₋₁₆-alquilo, heteroarilo de
- 30 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,

cada R^b es un radical apropiado y está seleccionado, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por =O, $-OR^c$, haloalquil C_{1-3} -oxi, $-OCF_3$, =S, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$,
 5 $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$,
 10 $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$,
 15 $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ y $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$,

cada R^c es, de modo independiente entre sí, hidrógeno o un radical sustituido eventualmente con uno o varios R^d y/o R^e , iguales o diferentes, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, halogenoalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,

25 cada R^d es un radical apropiado y está seleccionado, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por =O, $-OR^e$, haloalquil C_{1-3} -oxi, $-OCF_3$, =S, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$,
 30 $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$,
 35 $-SC(NR^g)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)R^e$,

- $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^g]NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)R^e$, $-N(R^g)S(O)R^e$, $-N(R^g)S(O)OR^e$,
 $-N(R^g)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^g]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$,
 $-N(R^g)C(O)OR^e$, $-N(R^g)C(O)SR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$,
 $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$,
5 $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$,
 $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$,
 $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$ y $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$,

cada R^e es, de modo independiente entre sí, hidrógeno o un radical sustituido eventual-
 tualmente con uno o varios R^f y/o R^g iguales o diferentes, seleccionado del grupo com-
 10 puesto por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo
 C_{3-10} , cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros,
 heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heteroci-
 cloalquilalquilo de 4-14 miembros,

- cada R^f es un radical apropiado y está seleccionado, cada uno de modo independiente
 15 entre sí, del grupo compuesto por $=O$, $-OR^g$, haloalquil C_{1-3} -oxi, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^g$,
 $=NR^g$, $=NOR^g$, $=NNR^gR^g$, $=NN(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-NR^gR^g$, $-ONR^gR^g$, $-N(R^h)NR^gR^g$, haló-
 geno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^g$, $-S(O)OR^g$, $-$
 $S(O)_2R^g$, $-S(O)_2OR^g$,
 $-S(O)NR^gR^g$, $-S(O)_2NR^gR^g$, $-OS(O)R^g$, $-OS(O)_2R^g$, $-OS(O)_2OR^g$, $-OS(O)NR^gR^g$,
 20 $-OS(O)_2NR^gR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)SR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)NR^gR^g$,
 $-C(O)N(R^h)OR^g$, $-C(NR^h)NR^gR^g$, $-C(NOH)R^g$, $-C(NOH)NR^gR^g$, $-OC(O)R^g$,
 $-OC(O)OR^g$, $-OC(O)SR^g$, $-OC(O)NR^gR^g$, $-OC(NR^h)NR^gR^g$, $-SC(O)R^g$, $-SC(O)OR^g$,
 $-SC(O)NR^gR^g$, $-SC(NR^h)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]_2$, $-N(OR^h)C(O)R^g$,
 $-N(R^h)C(NR^h)R^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)R^g$,
 25 $-N(R^h)S(O)R^g$, $-N(R^h)S(O)OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2R^g$, $-N[S(O)_2R^g]_2$, $-N(R^h)S(O)_2OR^g$,
 $-N(R^h)S(O)_2NR^gR^g$, $-N(R^h)[S(O)_2]_2R^g$, $-N(R^h)C(O)OR^g$, $-N(R^h)C(O)SR^g$,
 $-N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^hNR^gR^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)NR^gR^g$,
 $-[N(R^h)C(O)]_2R^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2R^g$, $-N\{[C(O)]_2R^g\}_2$, $-N(R^h)[C(O)]_2OR^g$,
 $-N(R^h)[C(O)]_2NR^gR^g$, $-N\{[C(O)]_2OR^g\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^gR^g\}_2$, $-[N(R^h)C(O)]_2OR^g$,
 30 $-N(R^h)C(NR^h)OR^g$, $-N(R^h)C(NOH)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)SR^g$ y $-N(R^h)C(NR^h)NR^gR^g$,

cada R^g es, de modo independiente entre sí, hidrógeno o un radical sustituido even-
 tualmente con uno o varios R^h iguales o diferentes, seleccionado del grupo compuesto
 por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} ,
 cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, hete-

roarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,

cada R^n está seleccionado, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, halogenalquilo C_{1-6} ,
 5 cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales farmacológicamente inocuas,

con las condiciones de que

(a) en caso de que R^2 sea piridilo, este piridilo está unido con L a través de un átomo de carbono adyacente al nitrógeno del piridilo y

(b) se excluyan los compuestos

15 (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(6-*terc*-butil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-8-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-*terc*-butil-2-metil-benzooxazol-7-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,

20 (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(6-*terc*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-8-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-*terc*-butil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-7-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-*terc*-butil-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-benzofuran-7-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,

25 (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(1-acetil-6-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,

{3-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-4-metil-fenil}-amida del ácido 5-*terc*-butil-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico,

{3-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-4-metil-fenil}-amida del ácido 5-*terc*-butil-

30 2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-carboxílico,

[4-metil-3-(4-piridin-3-il-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-*terc*-butil-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico,

[4-metil-3-(4-piridin-3-il-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-carboxílico,

- (3-{4-[6-(ciclopropilmetil-amino)-piridin-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il}-4-metil-fenil)-amida del ácido 5-*terc*-butil-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico,
- (3-{4-[6-(ciclopropilmetil-amino)-piridin-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il}-4-metil-fenil)-amida del ácido 5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-carboxílico,
- 5 {4-metil-3-[4-(5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-amida del ácido 5-*terc*-butil-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico,
- {4-metil-3-[4-(5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-amida del ácido 5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-carboxílico,
- {3-[4-(2-ciclopropil-3-metil-3*H*-imidazol-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-4-metil-fenil}-amida del
- 10 ácido 5-*terc*-butil-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico y
- {3-[4-(2-ciclopropil-3-metil-3*H*-imidazol-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-4-metil-fenil}-amida del ácido 5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-carboxílico.

Un aspecto de la invención son compuestos con las condiciones de que

- (a) cuando R^1 representa $-C(O)NR^cR^c$ y L representa $(R^2)-NHC(O)-$, R^2 puede ser
- 15 un heteroarilo a lo sumo de 6 miembros y
- (b) cuando R^2 representa pirazolilo y L representa $(R^2)-C(O)NH-$, el hidrógeno el átomo de nitrógeno del anillo pirazol no puede estar sustituido con metilo o 4-metilfenilo.

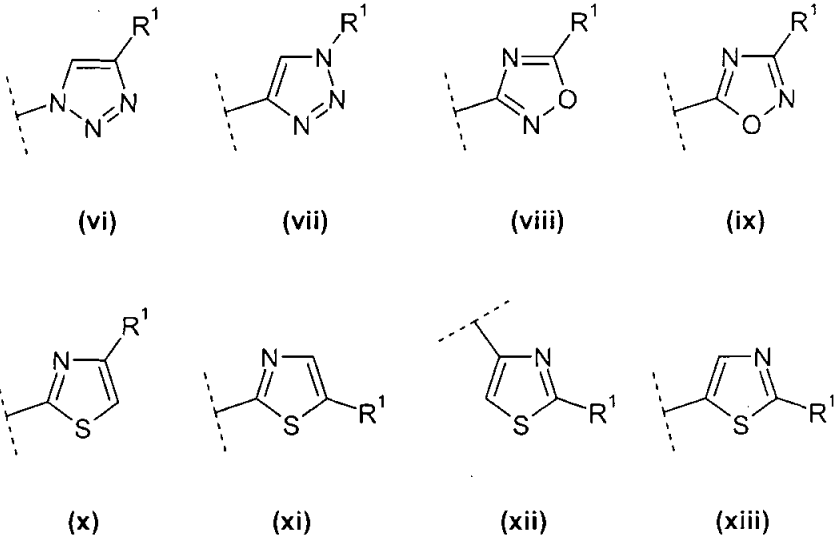
Otro aspecto de la invención son compuestos en los que

- 20 L está seleccionado del grupo compuesto por $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-S(O)NH-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(NH)NH-$, $-NHC(NH)-$, $-NHS(O)-$ y $-NHS(O)_2-$ o un enlace.

Otro aspecto de la invención son compuestos en los que n tiene el valor 0.

Otro aspecto de la invención son compuestos en los que

- 25 Q presenta una subestructura seleccionada de las subestructuras (vi) – (xiii)

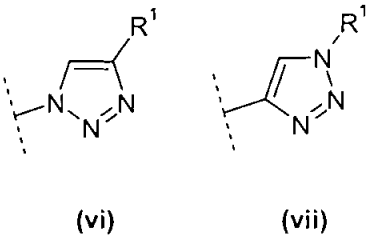


y

R¹ se define como con anterioridad.

Otro aspecto de la invención son compuestos en los que

- 5 **Q** presenta una subestructura seleccionada de las subestructuras (vi) y (vii)



y

R¹ se define como con anterioridad.

Otro aspecto de la invención son compuestos en los que

- 10 **R¹** es un radical eventualmente sustituido con uno o varios **R^{b1}** y/o **R^{c1}** iguales o diferentes, seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₄₋₁₆-alquilo, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, o
- 15 **R¹** está seleccionado del grupo compuesto por -C(O)OR^{c1}, -C(O)NR^{c1}R^{c1} y -C(O)R^{c1}, cada **R^{b1}** es un radical apropiado y está seleccionado, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por =O, -OR^{c1}, -SR^{c1}, -NR^{c1}R^{c1}, halógeno, -CN, -NO₂, -C(O)R^{c1}, -C(O)OR^{c1}, -C(O)NR^{c1}R^{c1}, -NHC(O)R^{c1}, -NHC(O)OR^{c1}, -NHC(O)NR^{c1}R^{c1}, -S(O)R^{c1} y
- 20 -S(O)₂R^{c1},

cada R^{c1} es, de modo independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^{d1} y/o R^{e1} iguales o diferentes, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,

cada R^{d1} es un radical apropiado y está seleccionado, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por $=O$, $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-OC(O)R^{e1}$, $-OC(O)OR^{e1}$, $-OC(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-NHC(O)R^{e1}$, $-NHC(O)OR^{e1}$ y $-NHC(O)NR^{e1}R^{e1}$ y

cada R^{e1} está seleccionado, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, halogenalquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-10} , cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros.

Otro aspecto de la invención son compuestos en los que R^1 es un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^{b1} y/o R^{c1} iguales o diferentes, seleccionado del grupo compuesto por arilo C_{6-10} arilo, arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros y R^{b1} y R^{c1} se definen como con anterioridad.

Otro aspecto de la invención son compuestos en los que R^1 un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^{b1} y/o R^{c1} iguales o diferentes, seleccionado del grupo compuesto por piridilo, pirimidilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, fenilo, bencilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, tiazolilmetilo y oxazolilmetilo y R^{b1} y R^{c1} se definen como con anterioridad.

Otro aspecto de la invención son compuestos en los que R^2 está seleccionado del grupo compuesto por piridilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo y oxazolilo, todos los radicales mencionados están eventualmente sustituidos con uno o varios R^{5b} iguales o diferentes y R^{5b} se define como con anterioridad.

Otro aspecto de la invención son compuestos en los que cada R^{5b} está seleccionado, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por R^{a2} y R^{b2} ,

cada R^{a2} es un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^{b2} y/o R^{c2} iguales o diferentes, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,

cada R^{b2} es un radical apropiado y está seleccionado, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por $=O$, $-OR^{c2}$, $-SR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)R^{c2}$, $-S(O)_2R^{c2}$, $-S(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-OC(O)R^{c2}$, $-OC(O)OR^{c2}$, $-OC(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(O)R^{c2}$, $-NHS(O)_2R^{c2}$, $-NHC(O)OR^{c2}$, $-NHC(O)NR^{c2}R^{c2}$,

cada R^{c2} es, de modo independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^{d2} y/o R^{e2} iguales o diferentes, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,

cada R^{d2} es un radical apropiado y está seleccionado, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por $=O$, $-OR^{e2}$, $-NR^{e2}R^{e2}$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^{e2}$, $-C(O)OR^{e2}$, $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$, $-OC(O)R^{e2}$, $-OC(O)OR^{e2}$, $-OC(O)NR^{e2}R^{e2}$, $-NHC(O)R^{e2}$, $-NHC(O)OR^{e2}$ y $-NHC(O)NR^{e2}R^{e2}$ y

cada R^{e2} está seleccionado, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros.

Otro aspecto de la invención son los compuestos -o de sus sales farmacológicamente tolerables- de la fórmula general (1) como medicamentos.

Otro aspecto de la invención es preparaciones farmacéuticas que, como principio activo, contienen uno o varios compuestos de la fórmula general (1), o sus sales farmacológicamente inocuas, eventualmente en combinación con coadyuvantes y/o sustancias de soporte habituales.

Otro aspecto de la invención es el uso de compuestos de la fórmula general (1) para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Otro aspecto de la invención es una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (1) y al menos otra sustancia activa citostática o citotóxica distinta de la fórmula (1), eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales farmacológicamente inocuas.

Definiciones

Tal como se las utiliza en la presente, rigen las siguientes definiciones, a menos que se describa otra cosa.

El uso 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 en unión directa o la combinación de la estructura de cadena y de anillo puede estar compuesta en total de máximo y y mínimo x átomos de carbono.

Alquilo se compone de los subgrupos **cadena hidrocarbonadas saturadas** y **cadena hidrocarbonadas insaturadas**, en donde las últimas se pueden seguir dividiendo en cadenas hidrocarbonadas con enlace doble (**alquenilo**) y cadenas hidrocarbonadas con enlace triple (**alquinilo**). El alquenilo contiene al menos un enlace doble, el alquinilo, al menos un enlace triple. Si una cadena hidrocarbonada lleva tanto al menos un enlace doble como también al menos un enlace triple, pertenecerá entonces según la definición al subgrupo alquinilo. Todos los subgrupos previamente mencionados también se pueden clasificar en **cadena lineal (no ramificado)** y **ramificado**. Si un alquilo es sustituido, la sustitución se puede efectuar de modo independiente, 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 de cada uno de los subgrupos.

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); *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.

alqueno lineal (no ramificado) o ramificado:

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-
 5 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-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.

alquino lineal (no ramificado) o ramificado:

10 etinilo; prop-1-inilo; prop-2-inilo; but-1-inilo; but-2-inilo; but-3-inilo; 1-metil-prop-2-inilo, etc.

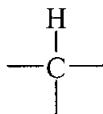
Por los conceptos superiores propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc. sin ulterior denominación se entienden radicales hidrocarbonados saturados con la correspondiente cantidad de átomos de carbono, estando comprendidas
 15 todas las formas isoméricas.

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
 20 (Z)/(E), siempre que sean utilizables.

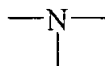
Por los conceptos superiores butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, heptadienilo, octadienilo, nonadienilo, decadienilo, etc. sin ulterior denominación se entienden radicales hidrocarbonados insaturados con la correspondiente cantidad de átomos de carbono y dos enlaces dobles, estando comprendidas todas las formas isoméricas,
 25 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 la correspondiente cantidad de átomos de carbono y un enlace triple, estando comprendidas todas las formas isoméricas.

30 Con la expresión **heteroalquilo** se representan radicales que se derivan del alquilo previamente definido en su significado más amplio de que en las cadenas hidrocarbonadas están reemplazados uno o varios de los grupos $-\text{CH}_3$, de modo independiente entre sí, por los grupos $-\text{OH}$, $-\text{SH}$ o $-\text{NH}_2$, uno o varios de los grupos $-\text{CH}_2-$, de modo independiente entre sí, por los grupos $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NH}-$, uno o varios de los grupos



con el grupo



uno o varios de los grupos $=\text{CH}-$ con el grupo $=\text{N}-$, uno o varios de los grupos $=\text{CH}_2$ con el grupo $=\text{NH}$ o uno o varios de los grupos $\equiv\text{CH}$ con el grupo $\equiv\text{N}$, en donde en total sólo un máximo de tres heteroátomos pueden estar presentes en un heteroalquilo, entre dos átomos de oxígeno y entre dos átomos de azufre o bien entre un átomo de oxígeno y uno de azufre al menos un átomo de carbono y el radical debe disponer en total de estabilidad química.

De la definición/derivación indirecta de alquilo resulta directamente que el heteroalquilo está compuesto de los subgrupos de cadenas 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 modo 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 tanto a través de un átomo de carbono como también a través de un heteroátomo con la molécula.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación representantes:

dimetilaminometilo; dimetilaminoetilo (1-dimetilaminoetilo; 2-dimetil-aminoetilo); dimetilaminopropilo (1-dimetilaminopropilo, 2-dimetilaminopropilo, 3-dimetilaminopropilo); dietilaminometilo; dietilaminoetilo (1-dietilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo); dietilaminopropilo (1-dietilaminopropilo, 2- dietilamino-propilo, 3-dietilaminopropilo); diisopropilaminoetilo (1-diisopropilaminoetilo, 2-di-isopropilaminoetilo); bis-2-metoxietilamino; [2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-metilo; 3-[2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-propilo; hidroximetilo; 2-hidroxi-etilo; 3-hidroxipropilo; metoxi; etoxi; propoxi; metoximetilo; 2-metoxietilo, etc.

Halogenalquilo se deriva del alquilo previamente definido en su significado más amplio, al ser reemplazados uno o varios átomos de hidrógeno de la cadena hidrocarbonada de modo independiente entre sí por átomos de halógeno, iguales o diferentes.

De la definición/derivación indirecta de alquilo resulta directamente que el halogenalquilo se compone de los subgrupos **cadenas halohidrocarbonadas saturadas**, **halogenalquenilo** y **halogenalquinilo**, en donde se puede llevar a cabo otra subdivi-

sión en **lineal (no ramificado) y ramificado**. Si un halogenalkilo es sustituido, la sustitución se puede efectuar de modo independiente, 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:

- 5 $-\text{CF}_3$; $-\text{CHF}_2$; $-\text{CH}_2\text{F}$; $-\text{CF}_2\text{CF}_3$; $-\text{CHFCH}_2\text{F}$; $-\text{CH}_2\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2\text{CH}_3$; $-\text{CHFCH}_3$;
 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CF}=\text{CF}_2$; $-\text{CCl}=\text{CH}_2$; $-\text{CBr}=\text{CH}_2$; $-\text{Cl}=\text{CH}_2$; $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$;
 $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$, etc.

El halógeno se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y/o yodo.

- El **cicloalkilo** está compuesto por los subgrupos **anillos de hidrocarburos mononocíclicos, anillos de hidrocarburos monocíclicos bicíclicos y anillos de hidrocarburos espiro**, en donde cada subgrupo se puede seguir clasificando en **saturado e insaturado (cicloalqueno)**. En este caso, por insaturado se entiende que en el correspondiente sistema de anillos hay al menos un enlace doble, pero no se forma ningún sistema aromático. En anillos de hidrocarburos bicíclicos, dos anillos están unidos de modo tal que tienen al menos dos átomos de carbono. En anillos de hidrocarburos espiro, un átomo de carbono (espiroátomo) corresponde a dos anillos juntos. Si un alkilo es sustituido, la sustitución se puede efectuar de modo independiente, en cada caso, una o varias veces en todos los átomos de carbono que llevan hidrógeno. El cicloalkilo en sí puede estar unido a la molécula como sustituyente a través de cada
- 10 **monocíclicos, anillos de hidrocarburos monocíclicos bicíclicos y anillos de hidrocarburos espiro**, en donde cada subgrupo se puede seguir clasificando en **saturado e insaturado (cicloalqueno)**. En este caso, por insaturado se entiende que en el correspondiente sistema de anillos hay al menos un enlace doble, pero no se forma ningún sistema aromático. En anillos de hidrocarburos bicíclicos, dos anillos están unidos de modo tal que tienen al menos dos átomos de carbono. En anillos de hidrocarburos espiro, un átomo de carbono (espiroátomo) corresponde a dos anillos juntos. Si un alkilo es sustituido, la sustitución se puede efectuar de modo independiente, en cada caso, una o varias veces en todos los átomos de carbono que llevan hidrógeno. El cicloalkilo en sí puede estar unido a la molécula como sustituyente a través de cada
- 15 posición del sistema de anillos apropiada para ello.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación representantes de cada uno de los subgrupos.

Anillos de hidrocarburos monocíclicos saturados:

ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; cicloheptilo, etc.

- 25 Anillos de hidrocarburos 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;

30 1,3-dienilo; ciclohexa-1,5-dienilo; ciclohexa-2,4-dienilo; ciclohexa-1,4-dienilo; ciclohexa-2,5-dienilo;

Anillos de hidrocarburos 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);

35 clo[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 espiro (saturados e insaturados):

espiro[2,5]octilo, espiro[3,3]heptilo, espiro[4,5]dec-2-eno, etc.

- 5 El **cicloalquilalquilo** designa la combinación de los radicales previamente definidos alquilo y cicloalquilo, cada uno en su significado más amplio. En este caso, el radical alquilo como sustituyente está unido directamente con la molécula y, a su vez, está sustituido con un radical cicloalquilo. La unión de alquilo y cicloalquilo se puede realizar en ambos radicales a través de todos los átomos de carbono apropiados para ello.
- 10 Los correspondientes subgrupos de alquilo y cicloalquilo también están comprendidos en la combinación de ambos radicales.

- El **arilo** designa anillos mono-, bi- o tricíclicos con al menos un anillo aromático. Si un arilo es sustituido, la sustitución se puede efectuar de modo independiente, en cada caso, una o varias veces en todos los átomos de carbono que llevan hidrógeno. El ari-
- 15 lo en sí puede estar unido a la molécula como sustituyente a través de cada posición del sistema de anillos apropiada para ello.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación representantes:

fenilo; naftilo; indanilo (2,3-dihidroindenilo); 1,2,3,4-tetrahidronaftilo; fluorenilo, etc.

- 20 El **arilalquilo** designa la combinación de los radicales previamente definidos alquilo y arilo, cada uno en su significado más amplio. En este caso, el radical alquilo como sustituyente está unido directamente con la molécula y, a su vez, está sustituido con un radical arilo. La unión de alquilo y arilo se puede realizar en ambos radicales a través de todos los átomos de carbono apropiados para ello. Los correspondientes subgrupos de alquilo y arilo también están comprendidos en la combinación de ambos
- 25 radicales.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación representantes:

bencilo; 1-feniletilo; 2-feniletilo; fenilvinilo; fenilalilo, etc.

- El **heteroarilo** designa anillos aromáticos monocíclicos o anillos policíclicos con al menos un anillo aromático que, en comparación con el correspondiente arilo o bien
- 30 cicloalquilo, contienen en lugar de uno o varios átomos de carbono, uno o varios heteroátomos iguales o diferentes seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde el radical resultante debe ser químicamente estable. Si está sustituido un heteroarilo, 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 heteroarilo en sí puede estar unido con la
- 35

molécula como sustituyente a través de cada posición del sistema de anillos apropiada para ello, tanto como carbono como también nitrógeno.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación representantes:

Heteroarilos monocíclicos:

- 5 furilo; tienilo; pirrolilo; oxazolilo; tiazolilo; isoxazolilo; isotiazolilo; pirazolilo; imidazolilo; 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.

Heteroarilos policíclicos:

- indolilo; isoindolilo; benzofurilo; benzotienilo; benzoxazolilo; benzotiazolilo; bencisoxazolilo; bencisotiazolilo; bencimidazolilo; indazolilo; isoquinolinilo; quinolinilo; quinoxalinilo; cinolinilo; ftalazinilo; quinazolinilo; benzotriazinilo; indolizinilo; 15 oxazolopiridilo; imidazopiridilo; naftiridinilo; indolinilo; isocromanilo; cromanilo; tetrahydroisoquinolinilo; isoindolinilo; isobenzotetrahydrofurilo; isobenzotetrahydrotienilo; isobenzotienilo; benzoxazolilo; piridopiridilo; benzotetrahydrofurilo; benzotetrahydrotienilo; purinilo; benzodioxolilo; fenoxazinilo; fenotiazinilo; pteridinilo; benzotiazolilo; imidazopiridilo; imidazotiazolilo; dihydrobenzisoxazinilo; benzisoxazinilo; benzoxazinilo; 20 dihydrobenzisotiazinilo; benzopiranilo; benzotiopiranilo; cumarinilo; isocumarinilo; cromonilo; cromanonilo; tetrahydroquinolinilo; dihydroquinolinilo; dihydroquinolinonilo; dihydroisoquinolinonilo; dihydrocumarinilo; dihydroisocumarinilo; 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*-óxido de ftalazinilo; *N*-óxido de indolizinilo; *N*-óxido de indazolilo; *N*-óxido de benzotiazolilo; *N*-óxido de bencimidazolilo; *S*-óxido de benzotiopiranilo y *S,S*-dióxido de benzotiopiranilo, etc.

- El **heteroarilalquilo** designa la combinación de los radicales previamente definidos alquilo y heteroarilo, cada uno en su significado más amplio. En este caso, el radical 30 alquilo como sustituyente está unido directamente con la molécula y, a su vez, está sustituido con un radical heteroarilo. La unión de alquilo y heteroarilo se puede realizar del lado del alquilo a través de todos los átomos de carbono apropiado para ello, del lado del heteroarilo a través de todos los átomos de carbono o nitrógeno apropiado para ello. Los correspondientes subgrupos de alquilo y heteroarilo también están comprendidos en la combinación de ambos radicales.

A través de la expresión **heterocicloalquilo** se representan radicales que se derivan del cicloalquilo definido con anterioridad de modo tal que en los anillos de hidrocarburos se reemplazan uno o varios de los grupos $-\text{CH}_2-$, de modo independiente entre sí, por los grupos $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NH}-$ 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 total 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-óxido). De la definición/derivación indirecta de cicloalquilo resulta directamente que el heterocicloalquilo está compuesto de los subgrupos **heteroanillos monocíclicos**, **heteroanillos bicíclicos** y **heteroanillos espiro**, en donde cada subgrupo se puede subdividir en **saturado e insaturado (heterocicloalquenilo)**. En este caso, por insaturado se entiende 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 modo tal que tienen al menos dos átomos de carbono. En heteroanillos espiro, un átomo de carbono (espiroátomo) corresponde a dos anillos juntos. Si está 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 heterocicloalquilo en sí puede estar unido a la molécula como sustituyente a través de cada posición 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; azetidino; 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.

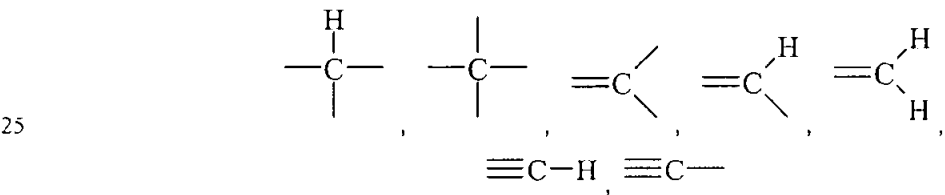
heteroanillos bicíclicos (saturados e insaturados):

8-azabicyclo[3,2,1]octilo; 8-azabicyclo[5.1.0]octilo; 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptilo;
8-oxa-3-aza-biciclo[3,2,1]octilo; 3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octilo;
2,5-diaza-biciclo[2.2.1]octilo; 1-aza-biciclo[2,2,2]octilo; 3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octilo;
3,9-diaza-biciclo[4,2,1]nonilo; 2,6-diaza-biciclo[3,2,2]nonilo, etc.

5 Heteroanillos espiro (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-biciclo[4.4]nonilo; 2,6-diaza-biciclo[3.4]nonilo; 3,9-diaza-biciclo[5.5]nonilo; -oxa2,8-diaza-espiro[4,5]decilo, etc.

El **heterocicloalquilalquilo** designa la combinación de los radicales previamente
10 definidos alquilo y heterocicloalquilo, cada uno en su significado más amplio. En este caso, el radical alquilo como sustituyente está unido directamente con la molécula y, a su vez, está sustituido con un radical heterocicloalquilo. La unión de alquilo y heterocicloalquilo se puede realizar del lado del alquilo a través de todos los átomos de carbono apropiado para ello, del lado del heterocicloalquilo a través de todos los átomos de
15 carbono o nitrógeno apropiado para ello. Los correspondientes subgrupos de alquilo y heterocicloalquilo también están comprendidos en la combinación de ambos radicales. Por "sustituido" se ha de entender que un átomo de hidrógeno, que está unido directamente al átomo en cuestión, está reemplazado por otro átomo u otro grupo atómico. Los sustituyentes bivalentes como, por ejemplo, =O, =S, =NR, =NOR, =NNRR,
20 =NN(R)C(O)NRR, =N₂ o similares, pueden sólo ser sustituyentes en átomos de carbono. Requieren el intercambio por dos átomos de hidrógeno geminales, es decir, los que están unidos en el mismo átomo de carbono saturado antes de la sustitución. Por ello, una sustitución por un sustituyente bivalente sólo es posible en los grupos -CH₃ y -CH₂-, no en los grupos



o bien no en átomos de carbono aromáticos.

Complementariamente, por "**sustituyente apropiado/radical apropiado**" se entiende un sustituyente que es adecuado, por un lado, debido a su valencia y, por otro,
30 que lleva a un sistema con estabilidad química.

Lista de abreviaturas

abs.	absoluto, anhidro
Ac	acetilo
Bn	bencilo
Boc	<i>terc.</i> -butiloxicarbonilo
Bu	butilo
C	concentración
chex	ciclohexano
d	día(s)
DBAD	di- <i>terc.</i> -butil-azodicarboxilato
DC, TLC	cromatografía de capa delgada
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
AE	acetato de etilo (éster etílico de ácido acético)
eq	equivalente(s)
ESI	ionización por rociado de electrones
Et	etilo
etOH	etanol
H	hora
HATU	tetrafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-uronio
hex	hexilo
HPLC	cromatografía líquida de elevada performance
base de Hünig	<i>N</i> -etil- <i>N,N</i> -diisopropilamina
i	iso
IR	>Espectroscopía infrarroja
Cat., cat	catalizador, catalítico
conc.	concentrado

P.e.	Punto de ebullición
LC	cromatografía líquida
LHMDS	hexametildisilazano de litio
Sol.	Solución
Me	metilo
MeOH	metanol
min	minutos
MPLC	cromatografía líquida de presión media
MS	espectrometría de masas
NMP	N-metilpirrolidona
NP	fase normal
n.d.	no disponible
Ph	fenilo
Pr	propilo
PS	poliestireno
Pi	piridina
rac	racémico
R _f (Rf)	factor de retención
RP	fase inversa
TA	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBTU	tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio
Temp.	temperatura
terc.	terciario
Tf	triflato
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
t _{Ret}	tiempo de retención (HPLC)
TsOH	ácido para-toluensulfónico
UV	ultravioleta

Las características y las 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:

Preparación de los compuestos conformes a la invención

5 Generalidades

Todas las reacciones, siempre que no se describa otra cosa, 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 de protección, y las reacciones y manipulaciones correspondientes de aquellas se lle-
10 van a cabo bajo gas protector (nitrógeno o argón).

Las **reacciones en microondas** se llevan a cabo en un iniciador de la empresa Biotage o Explorer de la empresa CEM en recipientes cerrados (preferentemente 2, 5 ó 20 mL), con preferencia bajo agitación.

Cromatografía

15 Para la cromatografía preparativa de presión media (MPLC, fase normal) se emplea gel de sílice de la Firma Millipore (denominación: Granula Silica Si-60A 35-70 μm) o gel de sílice C-18 RP (fase RP) de la Firma Macherey Nagel (denominación: Polygo-prep 100-50 C18).

La cromatografía en capa fina se realiza en placas listas de DC gel de sílice 60 so-
20 bre vidrio (con indicador de fluorescencia F-254) de la empresa Merck.

La cromatografía preparativa de alta presión (HPLC) se lleva a cabo con columnas de las empresas Waters (denominaciones: XTerra Prep. MS C18, 5 μm , 30 x 100 mm o XTerra Prep. MS C18, 5 μm , 50 x 100 mm OBD o Symmetrie C18, 5 μm , 19 x 100 mm o Sunfire C18 OBD, 19 x 100 mm, 5 μm o Sunfire Prep C 10 μm OBD 50 x 150
25 mm o X-Bridge Prep C18 5 μm OBD 19 x 50 mm), Agilent (denominación: Zorbax SB-C8 5 μm PrepHT 21,2 x 50 mm) y Phenomenex (denominaciones: Gemini C18 5 μm AXIA 21,2 x 50 mm o Gemini C18 10 μm 50 x 150 mm), la HPLC analítica (control de la reacción) se lleva a cabo con columnas de las empresas Agilent (denominaciones: Zorbax SB-C8, 5 μm , 21,2 x 50 mm o Zorbax SB-C8 3,5 μm 2,1 x 50 mm) y Phenome-
30 nex (denominación: Gemini C18 3 μm 2 x 30 mm).

HPLC-Espectroscopia de masas/espectrometría de UV

Los tiempos de retención/MS-ESI⁺ para la caracterización de los ejemplos se gene-
ran con ayuda de una instalación de HPLC-MS (cromatografía líquida de alta perfor-
mance con detector de masas) de la Firma Agilent. Los compuestos que se eluyen con
35 el pico de inyección, obtienen el tiempo de retención $t_{\text{Ret}} = 0,00$.

La instalación se especifica de la siguiente manera:

- Columna:

Waters, Xterra MS C18, 2,5 µm, 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 masa:

120 - 900 m/z

Fragmentador:

120

Ganancia EMV:

1; Umbral: 150; Tamaño de etapa: 0,25; UV: 254 nm ;

Ancho de banda:

1
- 10

Inyección:

vol. iny. 5 µL

Separación:

Flujo 1,10 mL/min

Temp. de la columna:

40°C

15

gradiente:

0,00 min: 5 % de disolvente B
0,00 – 2,50 min: 5 % □ 95 % de disolvente B
2,50 – 2,80 min: 95 % de disolvente B
2,81 – 3,10 min: 95 % □ 5 % de disolvente B

Además, se emplea en parte la siguiente especificación de la instalación:

Columna:

Waters, Xterra MS C18, 2,5 µm, 2,1x50 mm, Part. N.º 186000594

20

Eluyente:

A: agua desionizada con 0,1 % de HCOOH; B: Acetonitrilo con 0,1% de HCOOH

Detección:

MS: modo positivo y negativo

Intervalo de masa:

100 - 1200 m/z

Fragmentador:

70

25

Ganancia EMV:

Umbral: 1 mAU; Tamaño de etapa: 2 nm; UV: 254 nm así co mo 230 nm; Ancho de banda: 8

Inyección:

Estándar 1µL

Flujo:

0,6 ml/min

Temp. de la columna:

35°C

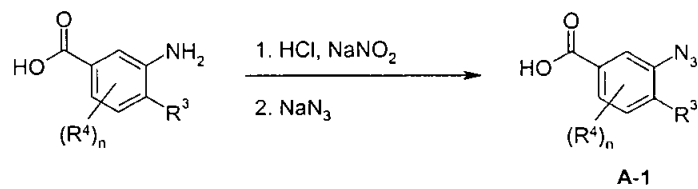
30

gradiente:

0,00 min: 5 % de disolvente B
0,00 – 2,50 min: 5 % → 95 % de disolvente B
2,50 – 4,00 min: 95 % de disolvente B
4,00 – 4,50 min: 95 % → 5 % de disolvente B
4,50 – 6,00 min: 95 % de disolvente A

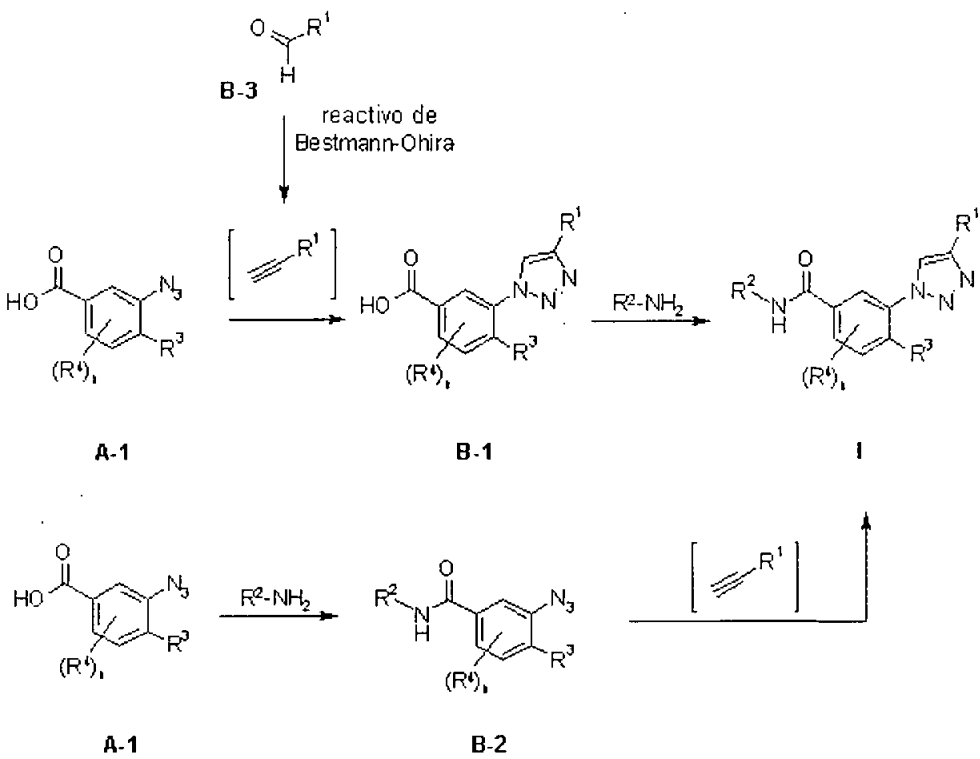
La producción de los compuestos conformes a la invención tiene lugar según los procedimientos de síntesis descritos en lo que sigue, en donde los sustituyentes en las fórmulas generales tienen los significados mencionados antes. Estos procedimientos deben entenderse como una explicación de la invención, sin delimitar la misma en cuanto a su objeto ni en cuanto al ámbito de los compuestos reivindicados, a estos ejemplos. Donde no se describe la preparación de los compuestos de partida, estos pueden obtenerse 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 producen siguiendo los procedimientos de síntesis publicados.

Esquema de reacción A



El acceso a los compuestos **A-1** se lleva a cabo de acuerdo con protocolos conocidos en la literatura, al diazotar ácidos 3-aminobenzoicos en solución de NaNO₂ en ácido clorhídrico y hacer reaccionar con azida sódica en las azidas aromáticas.

Esquema de reacción B

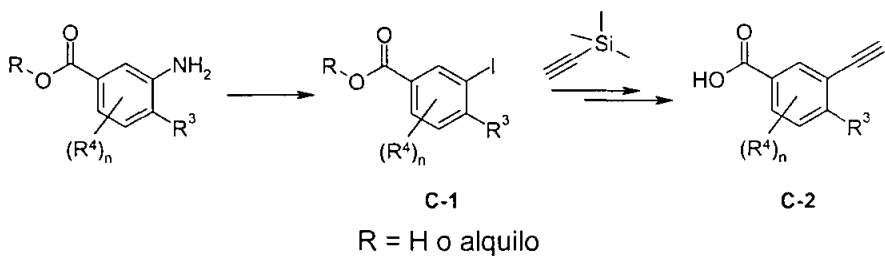


Los ejemplos del tipo **I** se sintetizan a partir de los compuestos **A-1** por una cicloadición (para introducir el radical R^1) y una reacción de acoplamiento de amidas (para introducir el radical R^2), en donde las dos etapas parciales se pueden llevar a cabo en cualquier orden. En este caso, el acoplamiento de amidas se puede llevar a cabo de acuerdo con protocolos conocidos en la literatura con ayuda de reactivos de acoplamiento convencionales, tales como, por ejemplo, HATU o TBTU, o los compuestos **A-1** o bien **B-1** se hacen reaccionar por medio de cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o el reactivo de Ghosez de acuerdo con protocolos conocidos en la literatura se activa en el correspondiente cloruro de ácido y luego se hace reaccionar con una amina R^2-NH_2 . Las aminas empleadas se pueden obtener, en este caso, en comercios o se sintetizan de acuerdo con protocolos conocidos en la literatura. La cicloadición con los compuestos **A-1** o bien **B-2** también se lleva a cabo de acuerdo con protocolos conocidos en la literatura usando una correspondiente alquino, CuSO_4 y ascorbato de sodio.

Los alquinos utilizados para introducir los radicales **R¹** se pueden obtener en comercios o se preparan a partir de aldehídos asequibles en comercios o preparados de acuerdo con protocolos conocidos en la literatura, por ejemplo, por medio del reactivo de Bestmann-Ohira.

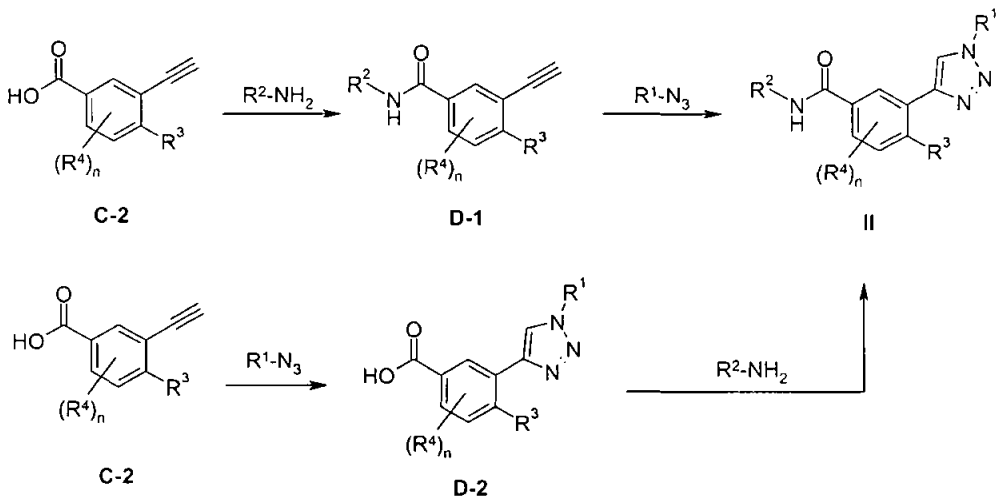
- 5 Los compuestos del tipo **I** que se pueden obtener por estas vías de reacción varían luego de forma conocida en la literatura o bien análoga a la literatura en **R¹**.

Esquema de reacción C



- 10 El acceso a los compuestos **C-2** se lleva a cabo de múltiples formas. De acuerdo con protocolos conocidos en la literatura, los compuestos del tipo **C-1** se acoplan con TMS-acetileno en una reacción de Sonogashira. La separación del grupo sililo también se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos conocidos en la literatura (por ejemplo, con K_2CO_3 o TBAF). Una eventual separación del éster también se efectúa de acuerdo con protocolos conocidos en la literatura. Los compuestos **C-1** se obtienen a su vez –siempre que no sean comercialmente asequibles– de acuerdo con métodos conocidos por diazotación y ulterior reacción con yoduro de potasio a partir de las correspondientes anilinas.
- 15

Esquema de reacción D

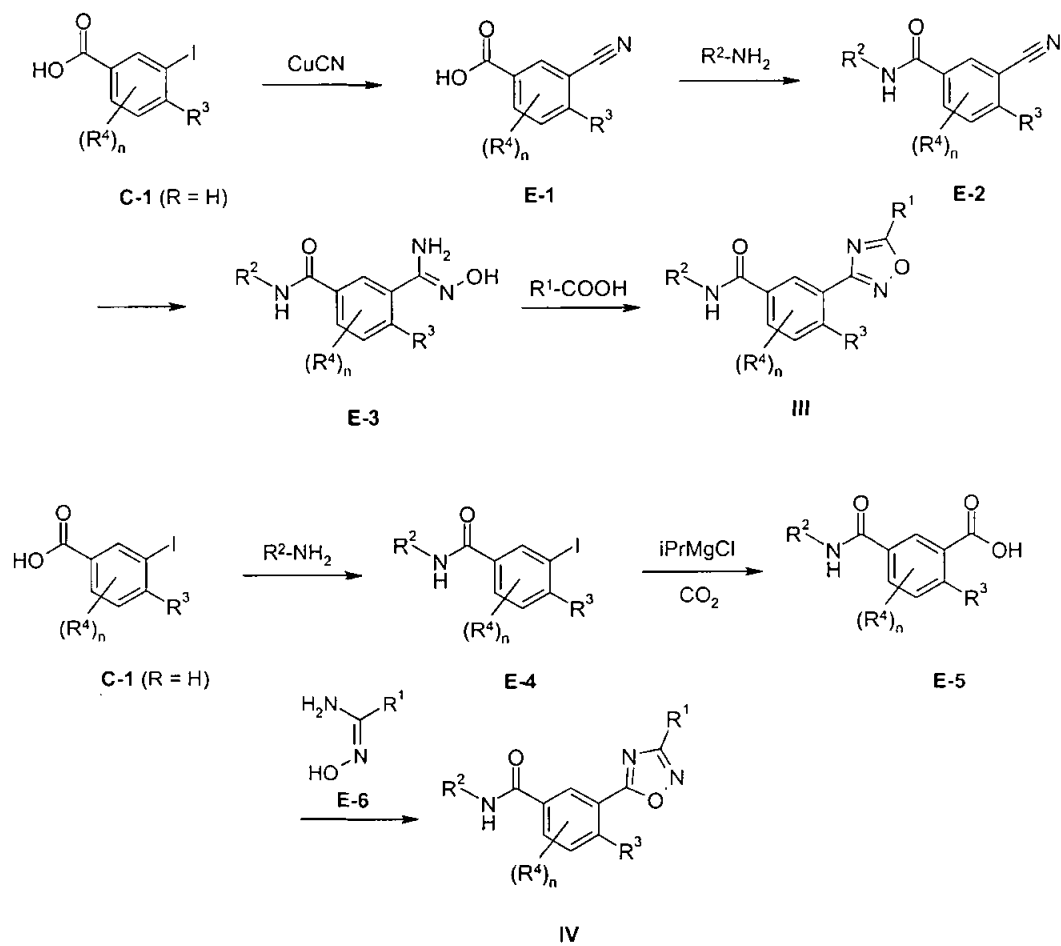


- 20 Los ejemplos del tipo **II** se sintetizan a partir de los compuestos **C-2** por medio de una reacción de acoplamiento de amidas (para introducir el radical **R²**) y una cicloadi-

ción con una azida (para introducir el radical R^1), en donde las dos etapas parciales se pueden llevar a cabo en cualquier orden. En este caso, el acoplamiento de amidas se puede llevar a cabo de acuerdo con protocolos conocidos en la literatura con ayuda de reactivos de acoplamiento convencionales, tales como, por ejemplo, HATU o TBTU, o
5 los compuestos **C-2** o bien **D-2** se hacen reaccionar por medio de cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o el reactivo de Ghosez de acuerdo con protocolos conocidos en la literatura se activa en el correspondiente cloruro de ácido y luego se hace reaccionar con una amina R^2-NH_2 . Las aminas empleadas se pueden obtener, en este caso, en comercios o se sintetizan de acuerdo con protocolos conocidos en la literatura. La ci-
10 clodación con los compuestos **C-2** o bien **D-1** también se lleva a cabo de acuerdo con protocolos conocidos en la literatura con ayuda de $CuSO_4$ y ascorbato de sodio.

Las azidas de arilo o heteroarilo para introducir los radicales R^1 se obtienen de acuerdo con protocolos conocidos a partir de la correspondiente amina por diazotación y reacción con azida de sodio. Las azidas de arilalquilo, azidas de heteroarilalquilo, así
15 como la mayoría de las demás azidas se obtienen por sustitución nucleofílica de los correspondientes halogenuros, por ejemplo, el bromuro, con azida sódica.

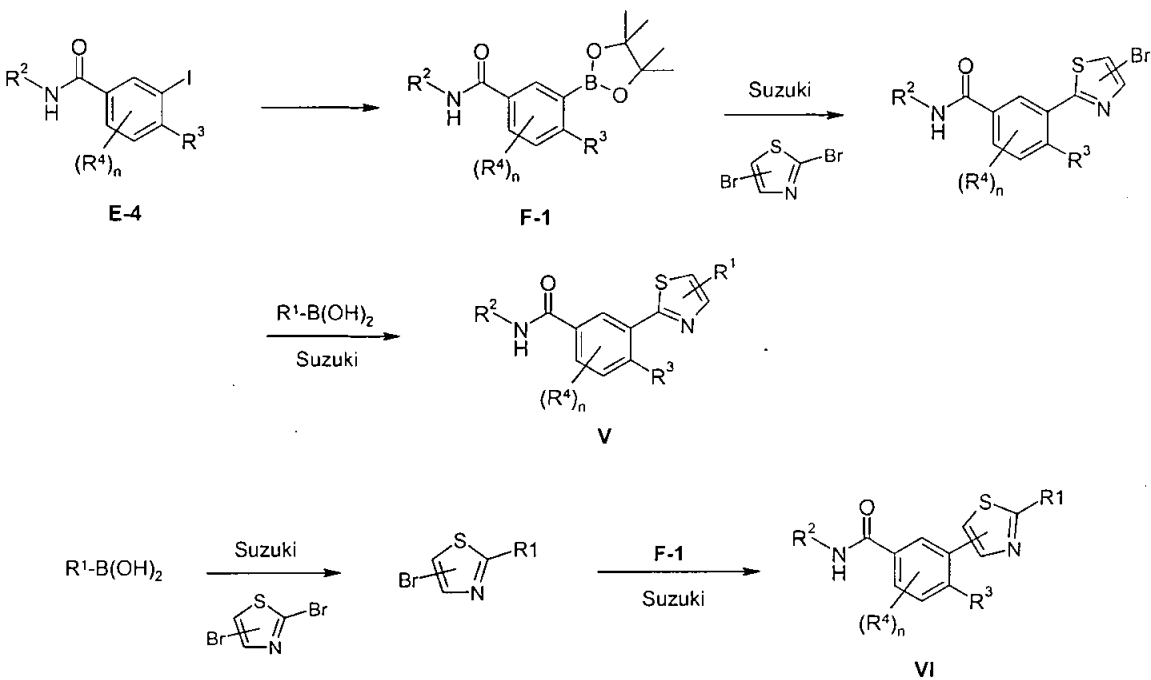
Esquema de reacción E



Los ejemplos del tipo **III** se sintetizan a través de los intermediarios **E-2**, que son asequibles a partir de **C-1** por reacción con CuCN con ulterior acoplamiento de amida para introducir el radical R^2 . La reacción de **E-2** de acuerdo con protocolos conocidos en la literatura primero con hidroxilamina en **E-3** y luego con ácidos carboxílicos activados proporciona ejemplos del tipo **III**.

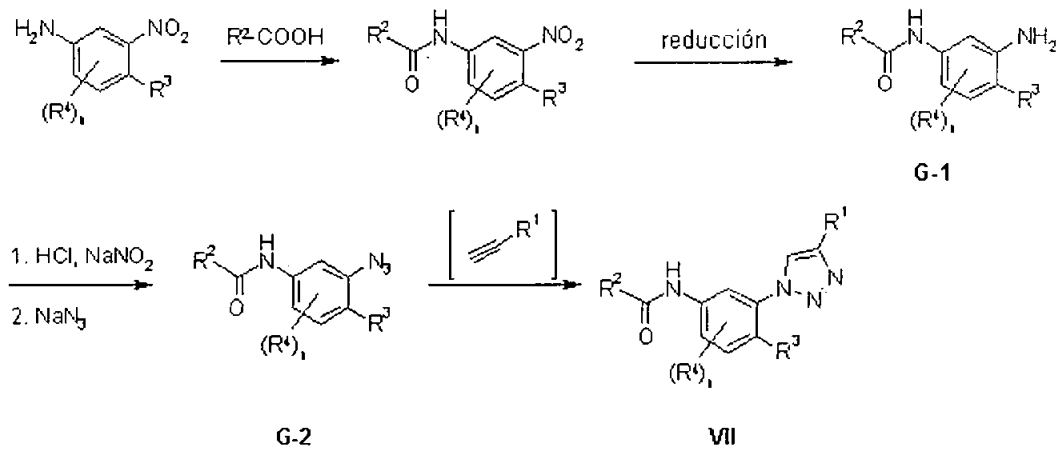
Los compuestos del tipo **IV** también se pueden obtener a partir de **C-1** a través de los intermediarios de ácido carboxílico **E-5** que, de acuerdo con protocolos conocidos en la literatura, se ciclan con hidroxamidinas **E-6**.

Esquema de reacción F



Los compuestos del tipo V y VI se sintetizan a través de los ésteres de ácido borónico F-1, que se preparan por medio de protocolos conocidos en la literatura a partir de los intermediarios E-4. A través de dos reacciones de acoplamiento de Suzuki sucesivas con dibromotiazoles asequibles en comercios, F-1 y R¹-B(OH)₂ se llega, usando protocolos conocidos en la literatura, a los compuestos del tipo V y VI.

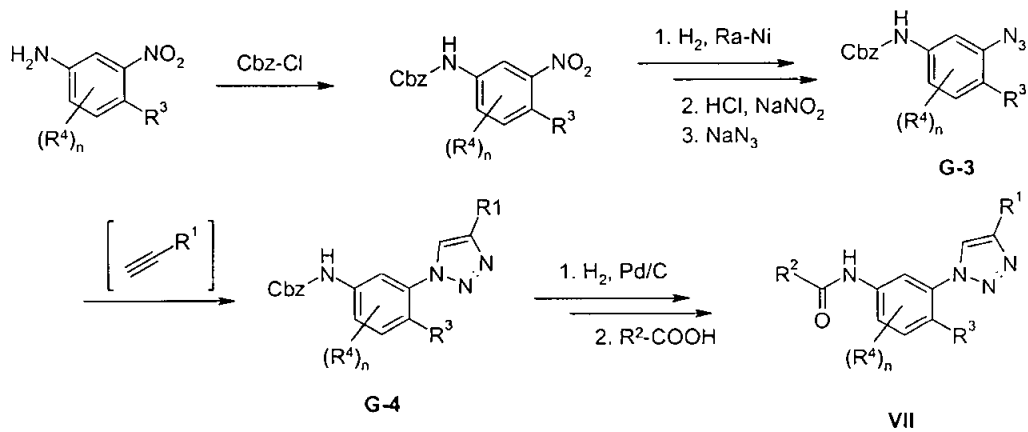
Esquema de reacción G1



Los compuestos del tipo VII, que se preparan de acuerdo con el esquema general G1, disponen de acuerdo a aquellos del tipo I (Esquema de reacción B) de un enlace de amida inverso. En la síntesis, se parte de meta-nitroanilinas asequibles en comer-

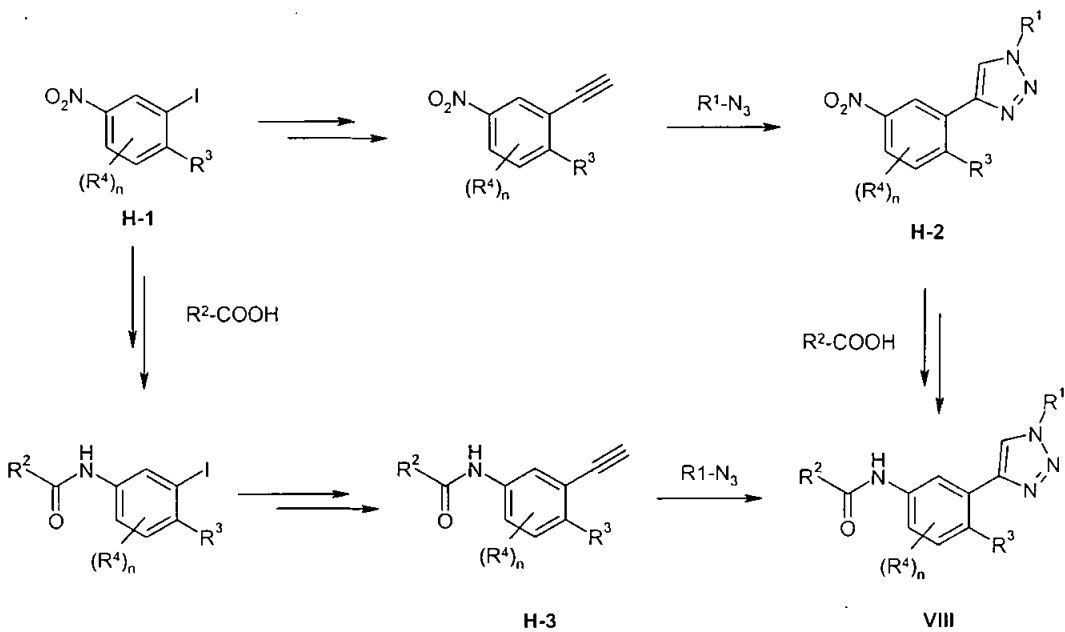
cios o preparadas de acuerdo con protocolos conocidos en la literatura. En principio, el ácido carboxílico R^2 -COOH se acopla después de activar la función ácida, por ejemplo, por medio de reactivos de acoplamiento como TBTU o HATU o bien después de la reacción en el cloruro de ácido, por ejemplo, por medio de cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o reactivo de Ghosez con el derivado de anilina. Luego se reduce el grupo nitro aromático de manera conocida en la literatura, por ejemplo, con hierro, en la amina **G-1**. Las aminas **G-1** se convierten de manera conocida en las correspondientes azidas **G-2**, que reaccionan, por ejemplo, por medio de alquinos asequibles en comercios o bien preparables de la manera descrita en la literatura en una cicloadición en los compuestos del tipo general **VII**.

Esquema de reacción G2



El Esquema de reacción G2 representa un acceso alternativo a los compuestos del tipo **VII**. A partir de las mismas nitroanilinas se obtiene, por introducción de un grupo protector apropiado para la función amino (por ejemplo, Cbz), ulterior reducción del grupo nitro y formación de azida, el intermediario **G-3**. Con la ulterior cicloadición se introduce R^1 y se obtiene el producto intermediario **G-4**. El radical R^2 se puede introducir luego por separación del grupo protector y reacción con ácidos heteroaril-carboxílicos asequibles en comercios o sintetizables de acuerdo con métodos conocidos en la literatura por medio de métodos conocidos de acoplamiento de amidas, tales como, por ejemplo, HATU o activación del cloruro de ácido.

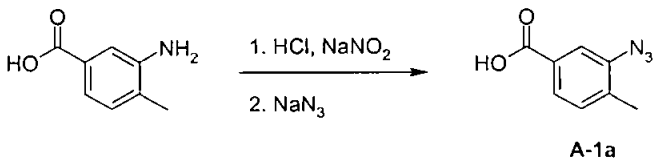
Esquema de reacción H



Los compuestos del tipo **VIII** disponen asimismo de un enlace de amida inverso (análogo al tipo **VII**) y se sintetizan a partir de **H-1** ya sea a través de los intermediarios **H-2** o **H-3** por aplicación de reacciones de acoplamiento de Sonogashira, acoplamientos de amidas y cicloadiciones en un orden apropiado, similar a lo descrito para los compuestos del tipo **II** en el Esquema de reacción C y D.

El acceso representado en el Esquema de reacción G1, G2 (tipo **VII**) y H (tipo **VIII**) al enlace de amida inverso (referido al tipo **I** o bien al tipo **II**) se puede transferir por transformaciones similares también a la inversión de compuestos del tipo **III**, **IV**, **V** y **VI**.
Síntesis de los Ejemplos I-1 a I-68

Protocolo para la síntesis de **A-1a**:

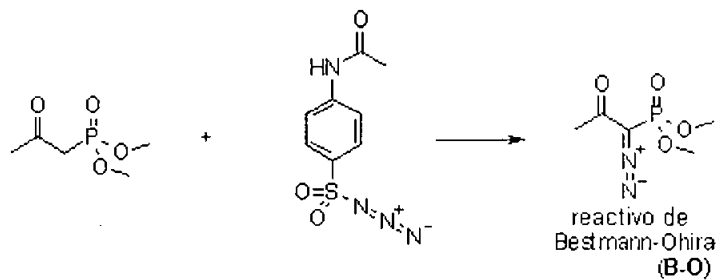


Se disuelven ácido 3-amino-4-metilbenzoico (10 g, 65,5 mmol) en HCl 2 N (300 mL), se enfría hasta 0 °C, se mezcla con una solución de nitrito de sodio (5,42 g, 69 mmol) en 30 ml de agua y se agita durante 30 min. Luego se añade gota a gota una solución de azida sódica (4,73 g, 72 mmol) en 30 ml de agua, se agita después de una completa adición durante otros 30 min y luego se calienta hasta TA.

El precipitado producido de **A-1a** se filtra, se lava varias veces con agua y luego se liofiliza (HPLC-MS: t_{Ret} = 1,61 min; MS (M+H)⁺ = 178).

De forma análoga a este protocolo, se obtienen otros compuestos **A-1** a partir de los correspondientes derivados de ácido 3-aminobenzoico.

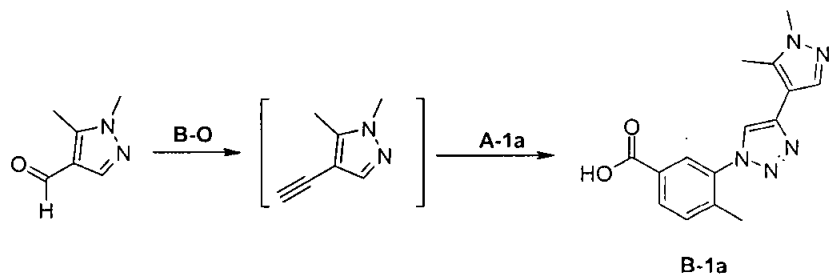
Protocolo para obtener el reactivo de Bestmann-Ohira:



- 5 Se dispone dimetil-acetil-metilfosfonato (14,123 g, 82 mmol) en tolueno (80 mL), se enfría hasta 0 °C y se mezcla en porciones con hidruro de sodio (3,28 g, al 60 %), 82 mmol) durante un período de aprox. 45 min. Una vez finalizada la producción de gas, se añade azida del ácido 4-acetamidobencensulfónico (20,31 g, 82 mmol) disuelto en THF (30 mL) a 0 °C gota a gota y luego se agita durante la noche a TA.
- 10 Para la elaboración se diluye con éter dietílico (200 mL), se filtra sobre Celite, se lava varias veces con éter dietílico y el filtrado se concentra a presión reducida.

El reactivo de Bestmann-Ohira crudo (**B-O**) se usa en esta forma sin ulterior purificación en las siguientes reacciones para formar alquino.

Protocolo para la síntesis de **B-1a**:



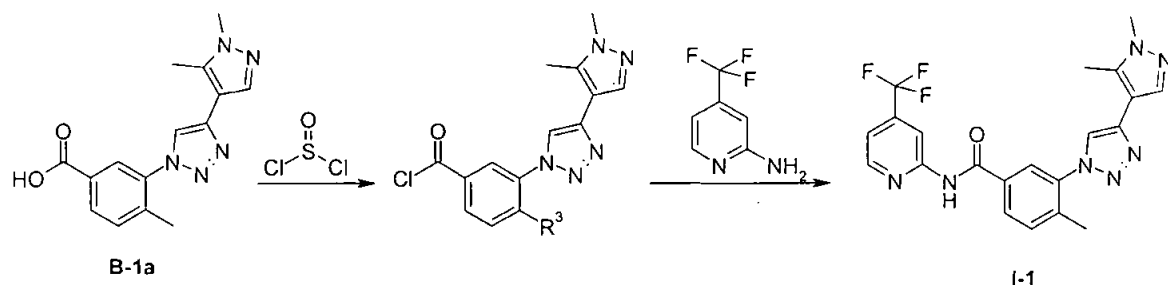
- 15 Se disponen 1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (2,803 g, 22,58 mmol) y el reactivo de Bestmann-Ohira (**B-O**, 5,964 g, 31,05 mmol) en metanol (75 mL) y se mezclan con carbonato de potasio (6,241 g, 45,16 mmol). Después de agitar durante 3 d a TA se agrega la azida **A-1a** (2,5 g, 14,11 mmol) y se agita. Luego se añade ascorbato de sodio (3,075 g, 15,52 mmol) disuelto en 12,5 ml de agua y 28,2 mL de una solución 0,1 M de CuSO₄ (2,82 mmol) y se agita durante 3 d a TA.
- 20

Para la elaboración, la mezcla se concentra a presión reducida, se mezcla con agua y con la adición de solución de ácido clorhídrico 1 N se regula pH ácido (valor pH inferior a 5). El precipitado producido se filtra, se lava con un poco de acetonitrilo y se se-

ca en el armario de secado al vacío. **B-1a** se puede usar de nuevo directamente o se puede purificar por separación de RP-HPLC (HPLC-MS: $t_{Ret} = 1,59$ min; MS $(M+H)^+ = 298$).

De forma análoga a este protocolo, se obtienen otros compuestos **B-1** a partir de los correspondientes intermediarios **A-1**.

Protocolo para la síntesis del Ejemplo I-1:



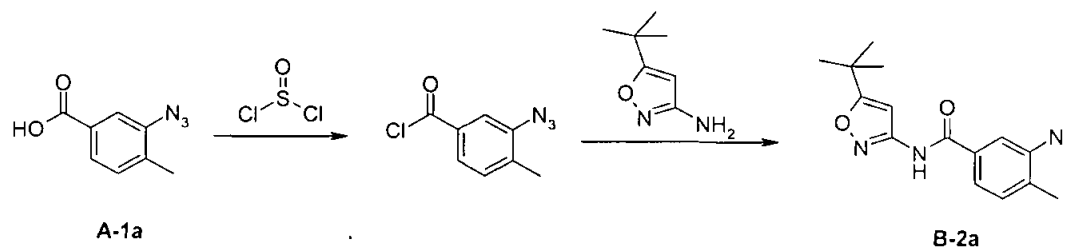
El ácido carboxílico **B-1a** (0,9 g, 3,03 mmol) se disuelve en 1,814 mL de cloruro de tionilo (25 mmol) y se agita durante 8 h a 65 °C. Para la elaboración, se separa el cloruro de tionilo excedente a presión reducida, el residuo se toma en DCM (30 mL) y se hace reaccionar directamente con la correspondiente amina.

Para ello, se dispone la 2-amino-4-(trifluorometil)piridina (0,42 g, 2,5 mmol) en DCM (10 mL) y diisopropiletilamina (0,562 mL, 3,36 mmol), se mezcla con el anterior cloruro de ácido recién preparado (en DCM) y se agita durante la noche a TA.

Para la elaboración, se concentra a presión reducida y el residuo que queda se toma en DMF. La purificación por cromatografía por medio de RP-HPLC da el compuesto **I-1**.

De forma análoga a los protocolos generales antes descritos, se sintetizan los ejemplos **I-2** a **I-59** a partir de las siguientes unidades.

Protocolo para la síntesis de B-2a:

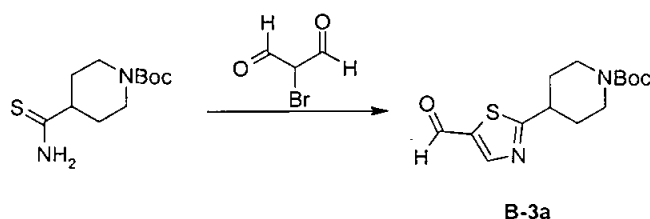


La azida **A-1a** (1 g, 5,655 mmol) se disuelve en 3,38 mL de cloruro de tionilo (46,62 mmol) y se agita durante la noche a TA. El cloruro de tionilo en exceso se separa a presión reducida y el sólido residual se toma en DCM (20 mL), se mezcla con 1,05 mL de base de Hünig (6,27 mmol) y luego se añade gota a gota 3-amino-5-*terc.*-butil-isoxazol (714,6 mg, 5,098 mmol) disuelto en DCM (10 mL) a TA y se agita durante 30 min. Para la elaboración, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo que queda se toma en un poco de DMF. Por filtración y purificación cromatográfica por medio de RP-HPLC (gradiente: 15-98 % de acetonitrilo) se obtiene **B-2a** (HPLC-MS: t_{Ret} = 2,36 min; MS (M+H)300).

De forma análoga a este protocolo, se obtienen otros compuestos **B-2** a partir de los correspondientes intermediarios **A-1**.

Protocolo para la síntesis del Ejemplo I-60 y I-61:

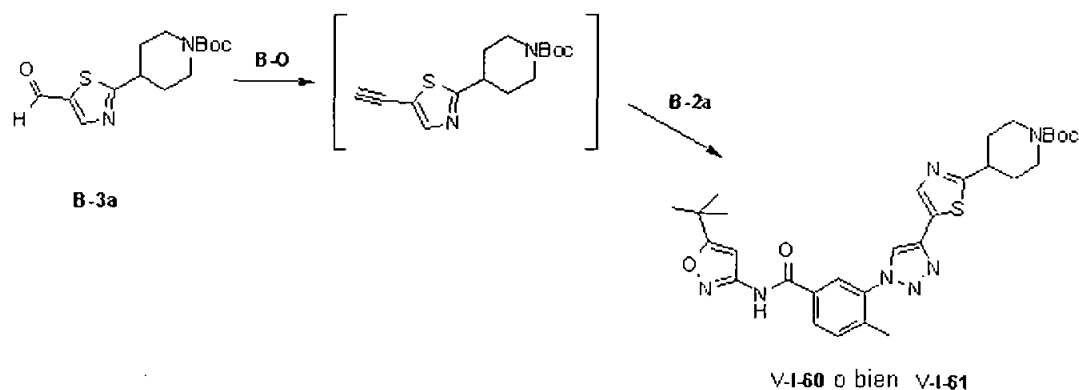
a) Protocolo para la síntesis de **B-3a**:



Se dispone *terc.*-butil-4-(aminocarbonyl)-tetrahidropiridin-1-(2*H*)-carboxilato (3,03 g, 12,4 mmol) en THF (30 mL) con base de Hünig (2,1 mL, 12,3 mmol) y se añade a TA bromomalonaldehído (1,853 g, 12,3 mmol). Después de agitar durante 3 d a TA, se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo que queda se toma en DCM y se lava con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El producto crudo se purifica luego por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/AE de 60:40 a 50:50). Se obtiene **B-3a** (HPLC-MS: t_{Ret} = 1,91 min; ES-MS (M+H)⁺ = 240

Análogamente a este protocolo, se obtienen todos los demás aldehidos **B-3** necesarios para la síntesis de los Ejemplos **I-60** a **I-68** o comparables más allá de ello.

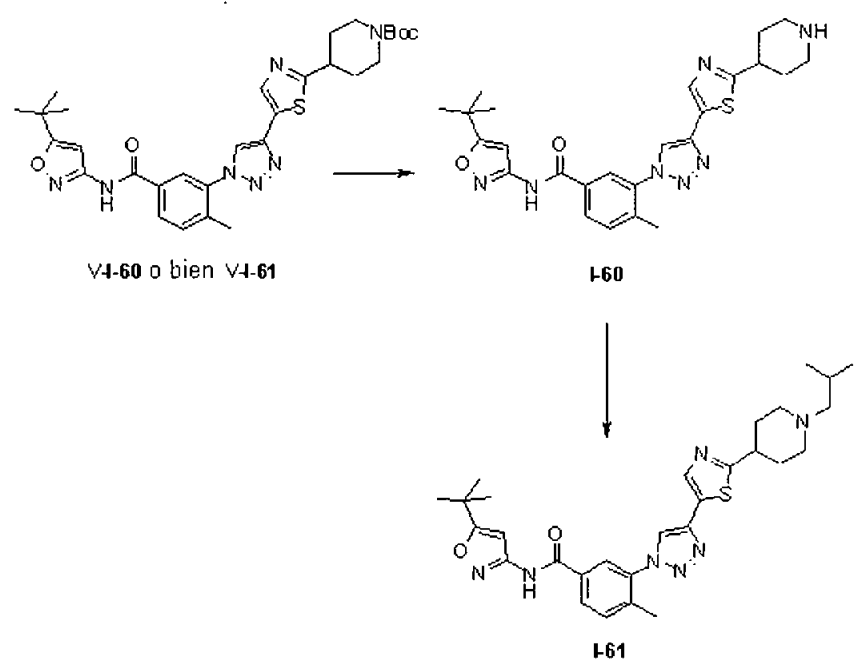
b) Protocolo para la síntesis del precursor protegido con Boc de los Ejemplos **I-60** a **I-68** (V I 60 a V-I-68, en el ejemplo de V-I-60 o bien V-I-61):



El aldehído **B-3a** (437,6 mg, 1,476 mmol) y el reactivo de Bestmann-Ohira (**B-O**, 415,3 mg, 2,162 mmol) se disuelven en MeOH (15 mL), se mezclan con carbonato de potasio (323 mg, 2,337 mmol) y se agita durante la noche a TA. Luego se añade la
 5 azida **B-2a** (217 mg, 0,725 mmol), seguido de ascorbato de sodio (158,5 mg, 0,8 mmol) disuelto en agua (1 mL) y 1,5 mL de una solución 0,1 N de CuSO₄ (0,15 mmol). Después de 5 d a TA, se concentra a presión reducida, se mezcla con solución semi-concentrada de NaHCO₃ y se extrae varias veces con AE. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, se concentran a presión
 10 reducida y el producto crudo se sigue utilizando directamente. Se obtiene V-I-60 o bien V-I-61 (HPLC-MS: $t_{Ret} = 2,18$ min; MS (M+H)292).

Análogamente a este protocolo, se obtienen todos los demás aldehídos **B-3**, que se requieren para la síntesis de los Ejemplos **I-60** a **I-68**, o se hacen reaccionar los demás aldehídos comparables más allá de ello con las correspondientes unidades **B-2** y se
 15 obtienen los compuestos V-I-62 a V-I-68 o bien otros compuestos correspondientes.

c) Protocolo general para la síntesis de los Ejemplos **I-60** a **I-68** por separación del grupo protector Boc y eventual aminación reductiva adicional (en el ejemplo de la síntesis de **I-60** o bien **I-61**):

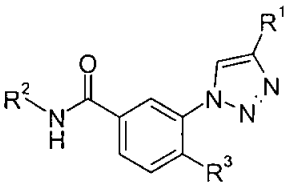


V-I-60 o bien V-I-61 (429 mg, 0,725 mmol) se disuelve en DCM (50 mL) y se mezcla a TA con ácido trifluoroacético (3,8 mL). Después de agitar durante 45 min a TA, se añade agua, se regula ligeramente de forma básica con la adición de solución de NaOH y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extra otras dos veces con DCM, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo que queda se toma en acetonitrilo y agua, se congela y por último se liofiliza.

El compuesto obtenido de esta manera I-60 (75,3 mg, 0,153 mmol) se disuelve en DMF (1 mL), se mezcla a TA con isobutiraldehído (16 µL, 0,176 mmol) y se agita durante 15 min. A esta solución de reacción se añaden ácido acético (9,636 µL, 0,168 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (32,8 mg, 0,155 mmol) y se agita durante 3 d a TA.

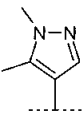
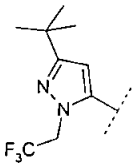
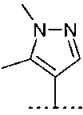
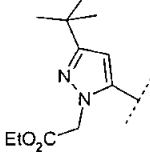
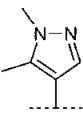
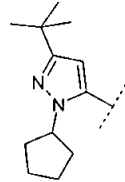
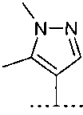
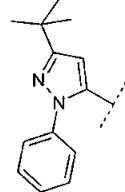
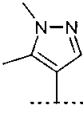
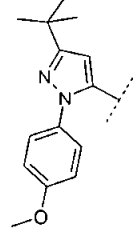
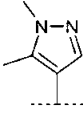
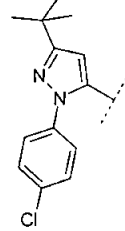
Para la elaboración, se concentra a presión reducida, el residuo se toma en un poco de DMF, se cromatografía a través de una instalación de RP-HPLC-MS preparativa (gradiente: 10-98 % de acetonitrilo) y se obtiene el compuesto purificado I-61.

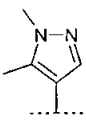
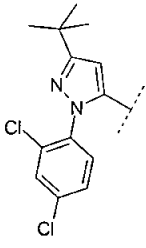
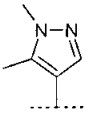
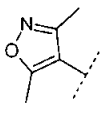
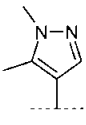
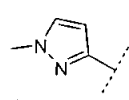
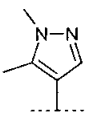
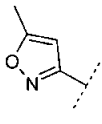
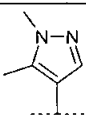
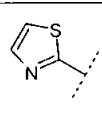
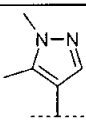
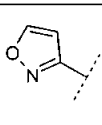
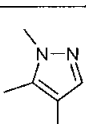
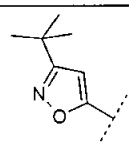
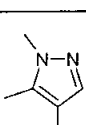
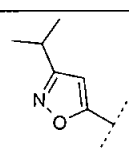
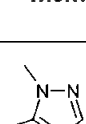
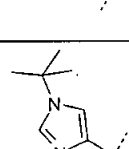
Análogamente a los protocolos a) – c) descritos con anterioridad en general, se puede acceder a los ejemplos I-62 a I-68 o bien otros ejemplos comparables a partir de los correspondientes precursores que se pueden obtener en comercios o se pueden preparar de acuerdo con protocolos conocidos en la literatura.

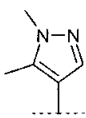
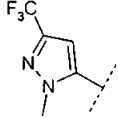
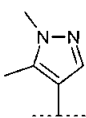
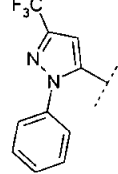
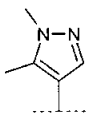
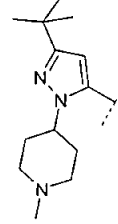
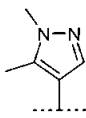
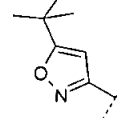
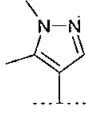
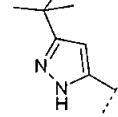
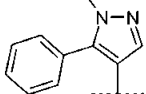
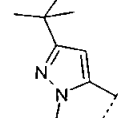
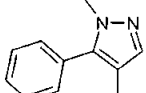
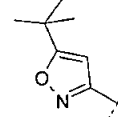
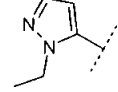


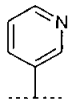
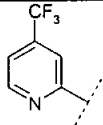
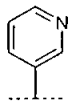
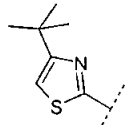
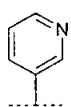
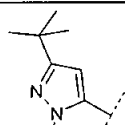
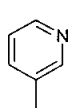
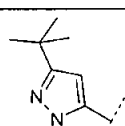
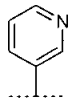
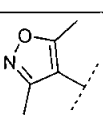
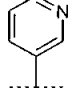
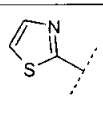
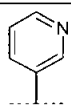
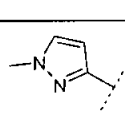
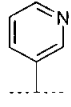
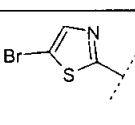
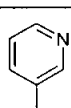
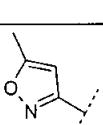
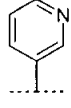
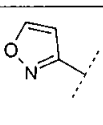
Ejemplos I-1 a I-68

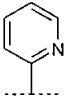
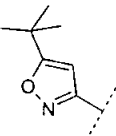
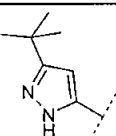
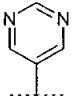
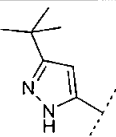
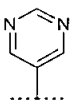
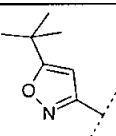
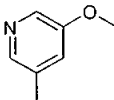
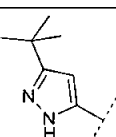
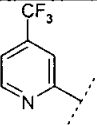
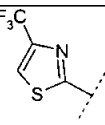
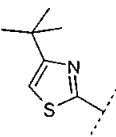
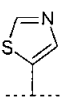
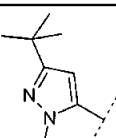
Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-1			CH ₃	2,08	442
I-2			CH ₃	1,45	391
I-3			CH ₃	1,94	420
I-4			CH ₃	1,71	442
I-5			CH ₃	2,07	436
I-6			CH ₃	1,72	419
I-7			CH ₃	1,91	433

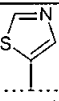
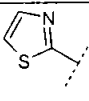
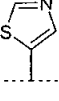
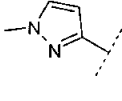
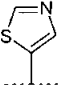
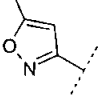
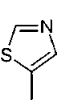
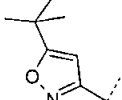
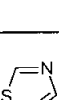
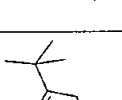
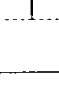
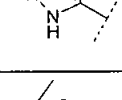
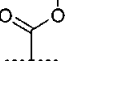
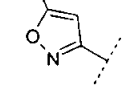
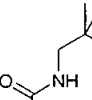
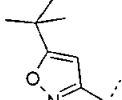
Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-8			CH ₃	2,11	501
I-9			CH ₃	2,02	505
I-10			CH ₃	2,31	487
I-11			CH ₃	2,16	495
I-12			CH ₃	2,15	525
I-13			CH ₃	2,28	520

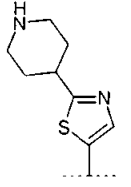
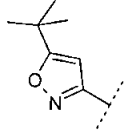
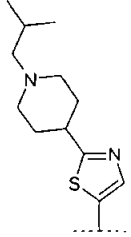
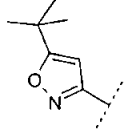
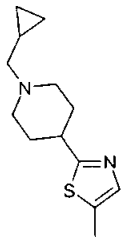
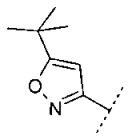
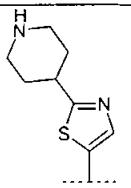
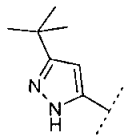
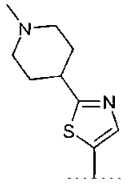
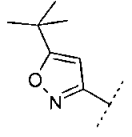
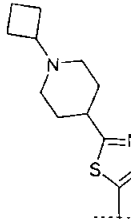
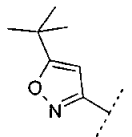
Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-14			CH ₃	2,3	563
I-15			CH ₃	1,68	392
I-16			CH ₃	1,63	377
I-17			CH ₃	1,75	378
I-18			CH ₃	1,77	380
I-19			CH ₃	1,69	364
I-20			CH ₃		
I-21			CH ₃		
I-22			CH ₃		

Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-23			CH ₃		
I-24			CH ₃		
I-25			CH ₃		
I-26			Cl		
I-27			Cl		
I-28			CH ₃	2,14	495
I-29			CH ₃	2,30	482
I-30			CH ₃	1,33	374

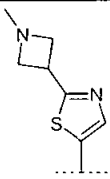
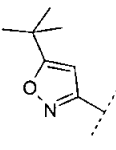
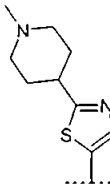
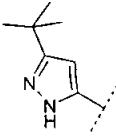
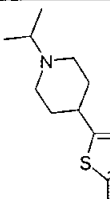
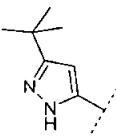
Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-31			CH ₃	1,76	425
I-32			CH ₃	2,07	419
I-33			CH ₃	1,73	416
I-34			CH ₃	1,72	402
I-35			CH ₃	1,40	375
I-36			CH ₃	1,51	363
I-37			CH ₃	1,25	360
I-38			CH ₃	1,87	441/443
I-39			CH ₃	1,52	361
I-40			CH ₃	1,36	347

Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-41			CH ₃	1,90	403
I-42			CH ₃	1,56	402
I-43			CH ₃	1,80	403
I-44			CH ₃	2,02	404
I-45			CH ₃	1,87	432
I-46			CH ₃	2,09	431
I-47			CH ₃	2,09	437
I-48			CH ₃	2,25	425
I-49			CH ₃	1,94	422

Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-50			CH ₃	1,67	381
I-51			CH ₃	1,80	369
I-52			CH ₃	1,64	366
I-53			CH ₃	1,79	367
I-54			CH ₃	1,67	353
I-55			CH ₃	2,10	409
I-56			CH ₃	1,90	408
I-57			CH ₃		
I-58			CH ₃		
I-59			CH ₃		

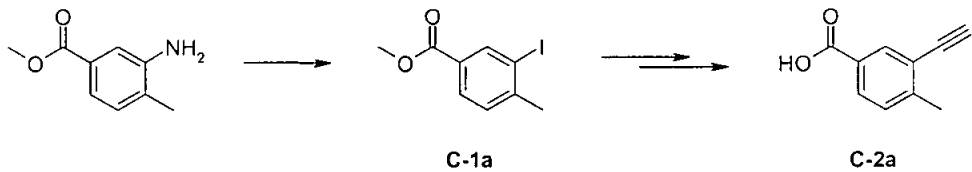
Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-60			CH ₃	1,62	492
I-61			CH ₃	1,72	548
I-62			CH ₃	1,71	546
I-63			CH ₃	1,51	491
I-64			CH ₃		
I-65			CH ₃		

169

Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-66			CH ₃		
I-67			CH ₃		
I-68			CH ₃		

Síntesis de los Ejemplos II-1 a II-10

Protocolo para la síntesis de C-2a:



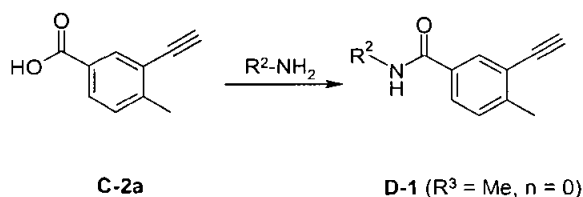
- 5
- Se disuelve éster metílico del ácido 3-amino-4-metilbenzoico (1,652 g, 10 mmol) en ácido sulfúrico al 35 % (18 mL) y ácido acético (6 mL) y se enfría hasta 0 °C. Luego se mezcla gota a gota con una solución de nitrito de sodio (0,76 g, 11 mmol) en 3 ml de agua, se agita durante 1 h a 0 °C y durante 1 h a TA, luego se añade una solución de yoduro de potasio (2,0 g, 12 mmol) en 4 ml de agua y se agita durante 2 h. Para la
- 10
- elaboración, la mezcla de reacción se combina con DCM, se extrae dos veces, las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. La purificación por cromatografía del residuo obtenido sobre gel de sílice (5 % de AE en ciclohexano) da **C-1a** (HPLC-MS: t_{Ret} = 3,89 min; MS (M+H)277).
- C-1a** (0,2 g, 0,724 mmol) se dispone con bis-trifenilfosfina-dicloruro de paladio
- 15
- (25,424 mg, 0,036 mmol) y yoduro de cobre (I) bajo gas de protección en THF abs. (3 mL) y trietilamina (1 mL). Luego se vierte trimetilsilil-etina a TA y se agita durante la

noche. Para la elaboración, se diluye con AE, se vierte en solución 0,5 M de amoníaco y la fase acuosa se vuelve a extraer con AE. Las fases orgánicas combinadas se lavan con ácido clorhídrico 0,5 M y solución saturada de cloruro de sodio, se vuelve a extraer con AE, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida.

- 5 El residuo se mezcla con KOH metanólico (1 mL) y se agita durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluye con AE, se vierte en solución al 5 % de NaHCO₃ y se extrae dos veces con AE. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. La purificación cromatográfica sobre una frita de sílice corta da **C-2a** (HPLC-
10 MS: t_{Ret} = 3,65 min; MS (M+H)175).

De forma análoga a este protocolo, se obtienen otros compuestos **C-2** a partir de los correspondientes derivados de ácido 3-aminobenzoico.

Protocolo general para la síntesis de los intermediarios **D-1**:

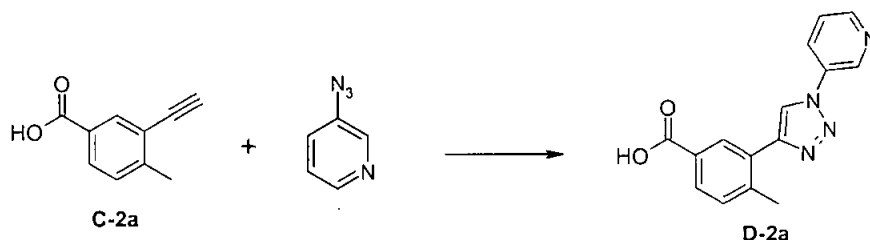


- 15 El ácido carboxílico **C-2a** (1,00 mmol) se disuelve en THF abs. (2,5 mL) y DCM abs. (10 mL) y se mezcla a TA gota a gota con reactivo de α -cloro-enamina (reactivo de Ghosez, 1,10 mmol). Después de 1 h a TA, se añade la amina (0,95 mmol), se vierte gota a gota DIPEA (2,50 mmol) y se agita durante 24 h.

- Para la elaboración, se diluye con AE, se acidifica con solución 1 M de ácido clorhídrico, la fase acuosa se extrae varias veces con AE, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El
20 residuo que queda se purifica a través de una separación de RP-HPLC y se obtiene el correspondiente compuesto **D-1**.

- Análogamente a este protocolo, se obtienen los compuestos **D-1** en general a partir
25 de los correspondientes intermediarios **C-2**.

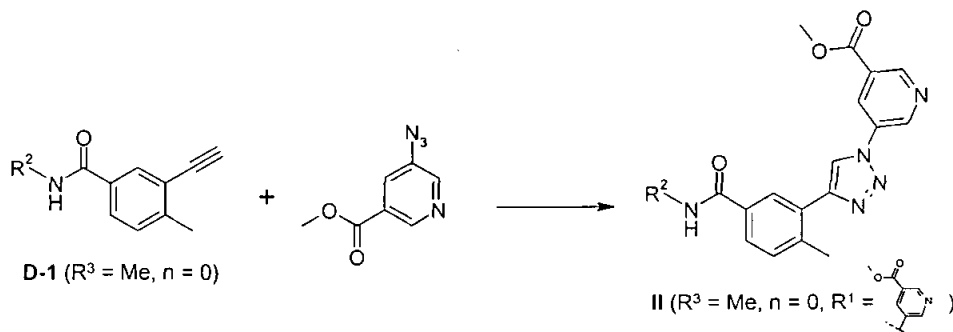
Protocolo para la síntesis del intermediario **D-2a**:



Al ácido carboxílico **C-2a** (2,00 g, 12,5 mmol) y la azida (1,12 g, 9,32 mmol) disuelta en MeOH (200 mL) se añaden sucesivamente 15 mL de solución 1 M de ascorbato de sodio y 20 mL de solución 0,1 M de CuSO₄. Se agita la mezcla de reacción durante 8 días a temperatura ambiente. El precipitado producido de **C-2a** se filtra, se lava con un poco de agua y se seca al vacío (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 1,64$ min; MS (M+H)281).

De forma análoga a este protocolo, se obtienen otros compuestos **D-2** a partir de los correspondientes intermediarios **C-2**.

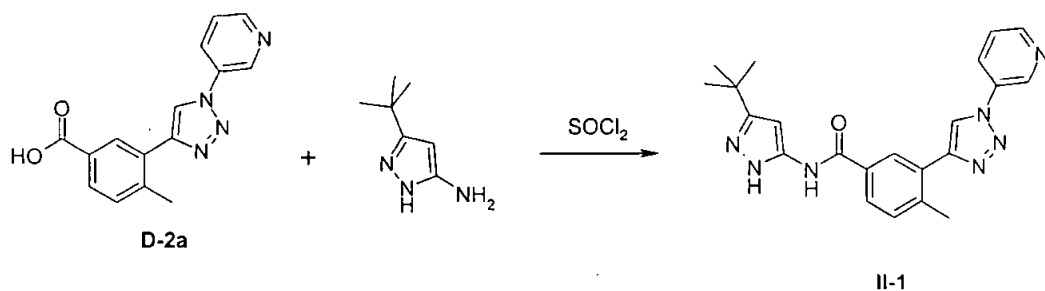
Protocolo general para la síntesis de compuestos del tipo II (Variante 1):



El alquino **D-1** (1,00 mmol) y la azida (1,10 mmol) se disuelven en 10 mL de acetonitrilo/MeOH (1:1), se mezclan con 1,2 mL de trietilamina y 2,2 mL de solución 1 M de ascorbato de sodio y al cabo de 1 min se añaden 2,1 mL de solución 0,1 M de CuSO₄. La mezcla de reacción se agita durante la noche a TA, se diluye con un poco de DMF tras la reacción completa y se filtra. La purificación por cromatografía por medio de RP-HPLC da compuestos del tipo **II**.

Análogamente a este protocolo, se obtienen otros compuestos del tipo **II** a partir de los correspondientes intermediarios **D-1** y las correspondientes azidas.

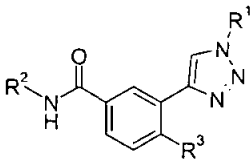
Protocolo general para la síntesis de compuestos del tipo II (Variante 2):



El ácido carboxílico **D-2a** (152 mg, 0,54 mmol) se disuelve en cloruro de tionilo (2,0 mL) y se calienta durante 6 h a 65 °C. Luego se concentra en el evaporador rotativo, se toma el residuo en DCM (10 mL) y se enfría hasta 0 °C. Una solución de la amina (68,0 mg, 0,49 mmol) y base de Hünig (98 µL, 0,60 mmol) en DCM (5 mL) se añaden

lentamente gota a gota, luego se retira el enfriamiento y se agita durante 20 h. La mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotativo, se toma en DMF y se obtiene por medio de RP-HPLC el compuesto purificado **II-1**.

Análogamente a este protocolo, se obtienen otros compuestos del tipo **II** a partir de los correspondientes intermediarios **D-2** y las correspondientes aminas (ver la siguiente tabla).



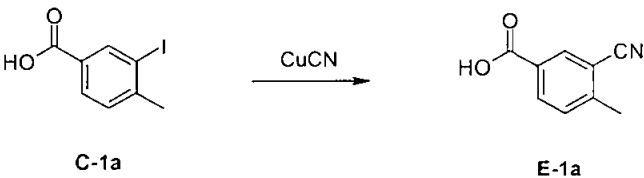
Ejemplos II-1 a II-10

Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
II-1			CH ₃	1,91	402
II-2			CH ₃	2,14	403
II-3			CH ₃		
II-4			CH ₃		
II-5			CH ₃		

Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
II-6			CH ₃		
II-7			CH ₃		
II-8			CH ₃		
II-9			CH ₃		
II-10			CH ₃		

Síntesis de los Ejemplos III-1 a III-10

Protocolo para la síntesis de **E-1a**:

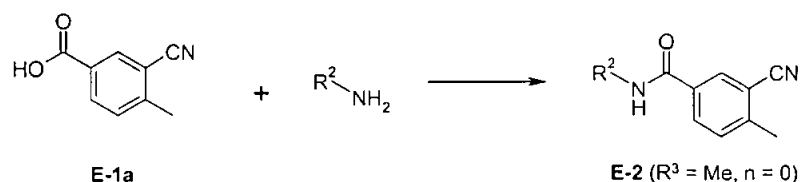


- 5

C-1a (1,00 g, 3,82 mmol) se dispone en DMF anhidra (4 mL), se mezcla con CuCN (449 mg, 4,96 mmol) y se agita a 100 °C durante 20 h. La elaboración acuosa y la concentración en el evaporador rotativo da **E-1a** (HPLC-MS: t_{Ret} = 1,39 min; MS (M+H)⁺ = 162).

Análogamente a este protocolo, se obtienen otros compuestos **E-1** a partir de los correspondientes ácidos 3-yodobenzoicos.
- 10

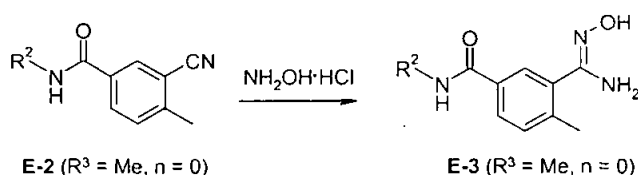
Protocolo general para la síntesis de los intermediarios E-2



E-1a (1,00 mmol) en THF/DCM anhidro (8 mL, 1:1) se mezcla gota a gota con cloruro de oxalilo (1,10 mmol) y una gota de DMF. Se deja bajo agitación a TA durante 2 h y la mezcla se concentra luego en el evaporador rotativo por completo. El residuo se toma en DCM y se mezcla con THF (1 mL). Se añaden gota a gota una solución de la amina (1,10 mmol) en THF y base de Hünig (3,00 mmol) y se agita durante 3 h a TA. La purificación acuosa y la recrystalización en EtOH da los compuestos **E-2**.

Análogamente a este protocolo, se obtienen los compuestos **E-2** en general a partir de los correspondientes intermediarios **E-1**.

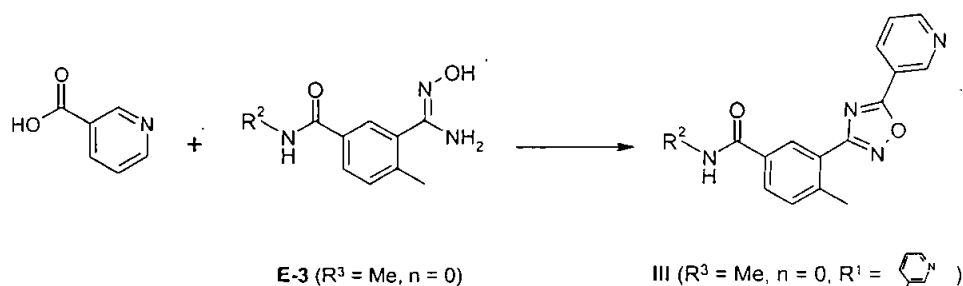
Protocolo general para la síntesis de los intermediarios E-3



E-2 (1,00 mmol), hidrocloreto de hidroxilamina (2,20 mmol) y Net_3 (2,50 mmol) se calientan en EtOH (2,5 mL) durante 2 h a reflujo. La concentración en el evaporador rotativo y la purificación cromatográfica por medio de RP-HPLC da los compuestos **E-3**.

Análogamente a este protocolo, se obtienen los compuestos **E-3** en general a partir de los correspondientes intermediarios **E-2**.

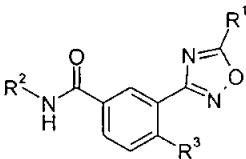
Protocolo general para la síntesis de compuestos del tipo III



El ácido carboxílico (1,00 mmol) se disuelve en DMF (4,5 mL), se mezcla con base de Hünig (4,00 mmol) y TBTU (1,00 mmol) y se agita a TA durante 15 min. Luego se añade **E-3** (0,90 mmol) y se deja bajo agitación a TA durante 3 h. La mezcla se calien-

ta brevemente hasta 100 °C. Tras enfriar y purificar cromatografía por medio de RP-HPLC se obtienen compuestos del tipo II.

Análogamente a este protocolo, se obtienen otros compuestos del tipo III a partir de los correspondientes intermediarios E-3 y las correspondientes aminas (ver la siguiente tabla).

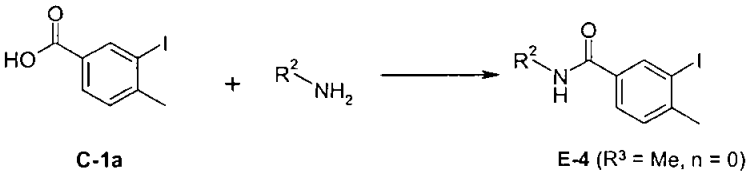


Ejemplos III-1 a III-10

N.º	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
III-1			CH ₃		
III-2			CH ₃		
III-3			CH ₃		
III-4			CH ₃		
III-5			CH ₃		
III-6			CH ₃		

N.º	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
III-7			CH ₃		
III-8			CH ₃		
III-9			CH ₃		
III-10			CH ₃		

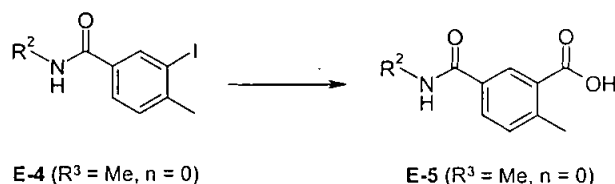
Síntesis de los Ejemplos IV-1 a IV-10
Protocolo general para la síntesis de los intermediarios **E-4**



5 Se disuelve ácido benzoico **C-1a** (1,00 mmol) en 10 mL de DCM/THF anhidro (2:1) y se mezcla gota a gota con cloruro de oxalilo (1,05 mmol). Luego se añaden algunas gotas de DMF y se deja agitar durante 2 h a TA. La mezcla se concentra completamente en el evaporador rotativo, se disuelve en 5 mL de DCM y se añade gota a gota una solución de la amina (0,95 mmol) y base de Hünig en THF (2,80 mmol). Luego se
10 deja bajo agitación durante 3 h a TA. Después de la elaboración acuosa y la recristalización en EtOH se obtienen los compuestos **E-4**.

Análogamente a este protocolo, se obtienen otros compuestos **E-4** a partir de los correspondientes ácidos 3-yodobenzoicos y las correspondientes aminas R²-NH₂.

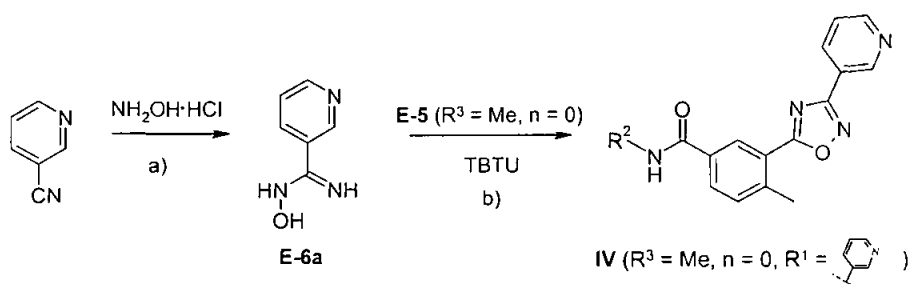
Protocolo general para la síntesis de los intermediarios **E-5**



E-4 (1,00 mmol) se disuelve en THF anhidro (20 mL) bajo gas de protección, se enfría hasta -20 °C y se mezcla con solución de *i*PrMgCl (2,20 mL, 1,8 M). La mezcla se agita a esta temperatura durante 2 h. Luego se introduce CO₂ a través de la mezcla de reacción. Al cabo de 1 h se mezcla con solución de NH₄Cl y se extrae dos veces con AE. Las fases orgánicas combinadas se extraen tres veces con solución 2 M de NaOH y las fases acuosas combinadas se acidifican luego con HCl 6 M y se extraen varias veces con AE. El secado sobre Na₂SO₄ y la concentración en el evaporador rotativo proporciona compuestos **E-5**.

Análogamente a este protocolo, se obtienen otros compuestos **E-5** a partir de los correspondientes compuestos **E-4**.

Protocolo general para la síntesis de compuestos del tipo **IV**

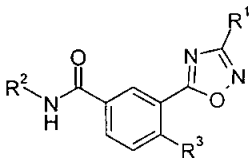


a) 3-cianopiridina (1,00 mmol), hidrocloreuro de hidroxilamina (2,20 mmol) y Net₃ (2,20 mmol) se calientan a reflujo en MeOH (2,5 mL) durante 2 h. Luego se concentra la mezcla de reacción en el evaporador rotativo y se elabora de manera acuosa. Se obtiene la hidroxilamidina **E-6a** (HPLC-MS: *t*_{Ret} = 0,00 min; MS (M+H)⁺ = 138).

Análogamente a este protocolo, se obtienen en general hidroxilamidinas **E-6** a partir de los correspondientes nitrilos.

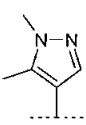
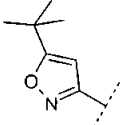
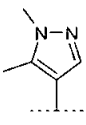
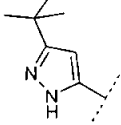
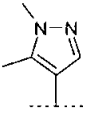
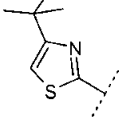
b) **E-5** (1,00 mmol) se disuelve en DMF (5 mL), se mezcla con base de Hünig (5,00 mmol) y TBTU (1,00 mmol) y se agita durante 15 min a TA. Luego se añade **E-6a** (1,15 mmol) y se deja bajo agitación a TA durante 4 d. Después de la elaboración acuosa y la concentración en el evaporador rotativo, el residuo se toma en DMF (5 mL) y se agita durante 4 h a 110 °C. Después de enfriar, se obtienen compuestos del tipo **IV** de ejemplo por purificación cromatográfica por medio de RP-HPLC.

Análogamente a los protocolos antes descritos, se sintetizan los compuestos del tipo IV en general usando la correspondiente amina R²-NH₂ y el correspondiente nitrilo R¹-CN (ver la siguiente tabla).



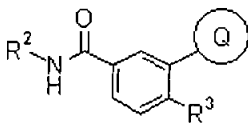
Ejemplos IV-1 a IV-10

N.º	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
IV-1			CH ₃		
IV-2			CH ₃		
IV-3			CH ₃		
IV-4			CH ₃		
IV-5			CH ₃		
IV-6			CH ₃		
IV-7			CH ₃		

N.º	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
IV-8			CH ₃		
IV-9			CH ₃		
IV-10			CH ₃		

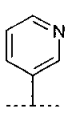
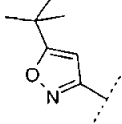
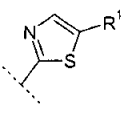
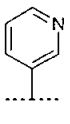
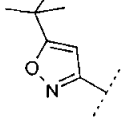
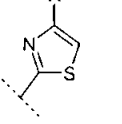
Síntesis de los Ejemplos V-1, V-2, VI-1 y VI-2

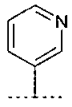
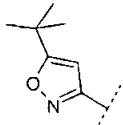
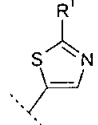
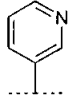
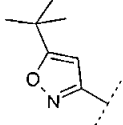
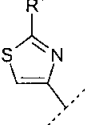
Los compuestos del tipo general **V** y **VI** se obtienen de acuerdo con métodos conocidos en general según las rutas de síntesis detalladas en el Esquema de reacción F.



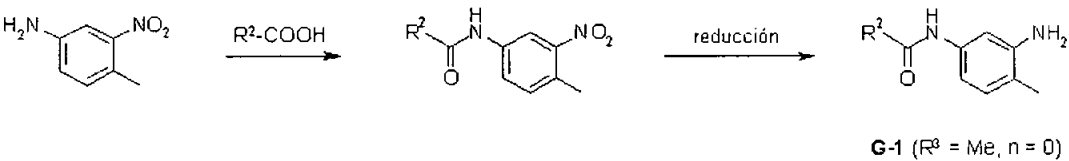
V-1M-2 y VI-1M-2

5

N.º	R ¹	R ²	R ³	Q--(R ¹)	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
V-1			CH ₃			
V-2			CH ₃			

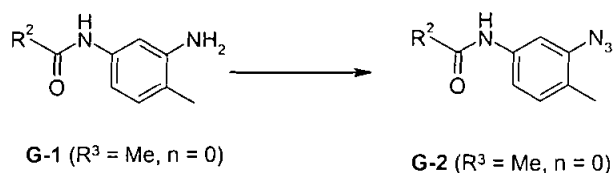
VI-1			CH ₃			
VI-2			CH ₃			

Síntesis de compuestos del tipo VII
Protocolo general para la síntesis de los intermediarios G-1



- 5 El ácido carboxílico R²-COOH (1,00 mmol) se dispone en DCM (5 mL), se mezcla con SOCl₂ (3,00 mmol) y cantidades catalíticas de DMF y se agita durante 15 h a 120 °C. Luego se concentra azeotrópicamente la mezcla en el evaporador rotativo varias veces con tolueno. El residuo se toma en 5 mL de DCM, se mezcla con la nitroanilina (1,00 mmol) y base de Hünig (1,00 mmol) y se agita durante 2 h a TA. La mezcla de
- 10 reacción se diluye luego con DCM (10 mL) y se extrae de forma acuosa. Por secado sobre MgSO₄ y concentración de la fase orgánica, se obtiene la amida que se sigue haciendo reaccionar sin ulteriores etapas de purificación.
- La amida obtenida (1,00 mmol) se toma en MeOH (5 mL), se mezcla con solución de NH₄Cl (0,5 mmol en 5 mL H₂O) y se calienta hasta 75 °C. Luego se añade hierro en
- 15 polvo (5,00 mmol) en porciones y se deja bajo agitación durante 30 min a 75 °C. Tras eliminar el hierro excedente (imán) y concentrar la mezcla de reacción en el evaporador rotativo, se producen de la fase acuosa residual los compuestos G-1 como precipitado. (Observación: en caso de que el compuesto no se produzca, G-1 también se puede obtener por medio de extracción o por medio de métodos cromatográficos.
- 20 Además, también se pueden emplear otros protocolos conocidos en la literatura para la reducción del grupo nitro, tales como, por ejemplo, la hidrogenación catalítica con cantidades catalíticas de Pd/C o la reducción de acuerdo con protocolos conocidos en la literatura con SnCl₂ en ácido clorhídrico.)
- Análogamente a este protocolo, se hacen reaccionar en general 3-nitroanilinas en
- 25 compuestos G-1.

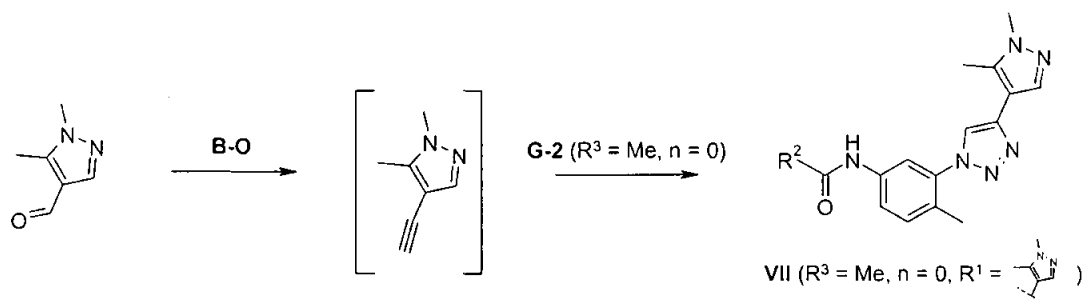
Protocolo general para la síntesis de los intermediarios **G-2**



Se disuelven anilinas **G-1** (1,00 mmol) en 10 mL de HCl 2 M y 10 mL de THF y se enfrían hasta 0 °C. A esta temperatura se añade solución de NaNO₂ (1,20 mmol en 5 mL de H₂O) y se deja bajo agitación durante 60 min. Luego se añade solución de NaN₃ (1,10 mmol en 5 mL de H₂O) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 30 min a 0 °C y luego durante 1 h a TA. Después de la elaboración acuosa, se obtienen los compuestos **G-2**, que se siguen haciendo reaccionar sin ulteriores etapas de purificación.

Análogamente a este protocolo, se obtienen en general los compuestos **G-2** a partir de los compuestos **G-1**.

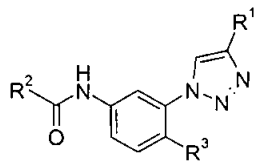
Protocolo general para la síntesis de compuestos del tipo **VII**



1,5-dimetilpirazol-4-carbaldehído (1,50 mmol) y el reactivo de Bestmann-Ohira (**B-O**, 2,40 mmol) se disponen en metanol (7,5 mL) y se mezclan con carbonato de potasio (3,40 mmol). Después de agitar durante 12 h a TA, se añade la correspondiente azida **G-2** (1,00 mmol) y se agita. Se añaden 1,1 mL de una solución 1 M de ascorbato de sodio (1,10 mmol) y 2,0 mL de una solución 0,1 M de CuSO₄ (0,20 mmol) y se agita durante 7 d a 40 °C.

Para la elaboración, la mezcla se concentra a presión reducida, se mezcla con agua y con la adición de solución 2 M de HC se regula un pH ácido. La mezcla se extrae luego varias veces con AE, las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. Por purificación cromatográfica por medio de RP-HPLC se obtienen los compuestos **VII-1** a **VII-5**. Los compuestos **VII-6**, **VII-7** y **VII-8** se obtienen de acuerdo con un protocolo análogo a partir del correspondiente 3-piridil-etino asequible en comercios.

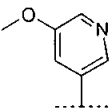
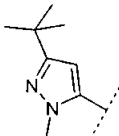
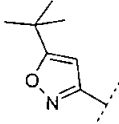
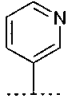
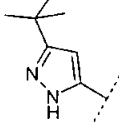
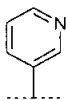
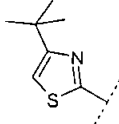
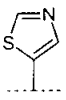
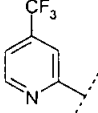
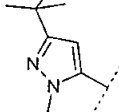
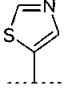
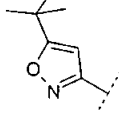
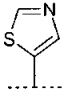
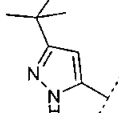
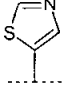
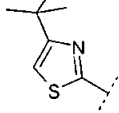
Análogamente a los protocolos antes descritos, se sintetizan los compuestos del tipo VII en general por uso del correspondiente aldehído R¹-CHO y la correspondiente azida G-2.



5

Ejemplos VII-1 a VII-15

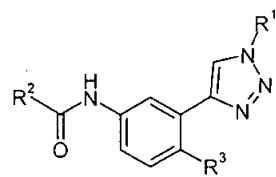
Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
VII-1			CH ₃		
VII-2			CH ₃		
VII-3			CH ₃		
VII-4			CH ₃		
VII-5			CH ₃		
VII-6			CH ₃		

Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
VII-7			CH ₃		
VII-8			CH ₃		
VII-9			CH ₃		
VII-10			CH ₃		
VII-11			CH ₃		
VII-12			CH ₃		
VII-13			CH ₃		
VII-14			CH ₃		
VII-15			CH ₃		

134

Síntesis de compuestos del tipo VIII

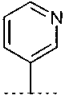
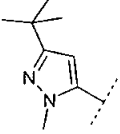
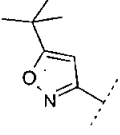
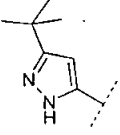
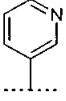
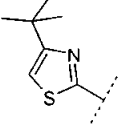
Los compuestos del tipo general VIII se obtienen de acuerdo con métodos en general conocidos según las rutas de síntesis detalladas en el Esquema de reacción H.



5

Ejemplos VIII-1 a VIII-10

N.º	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
VIII-1			CH ₃		
VIII-2			CH ₃		
VIII-3			CH ₃		
VIII-4			CH ₃		
VIII-5			CH ₃		
VIII-6			CH ₃		

N.º	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
VIII-7			CH ₃		
VIII-8			CH ₃		
VIII-9			CH ₃		
VIII-10			CH ₃		

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 distinguen por múltiples posibilidades de aplicación en el sector terapéutico. Se han de resaltar aquellas posibilidades de aplicación 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.

10 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 cavidades. Una serie de diluciones se elige de forma tal que se cubre un intervalo de concentraciones de 50 µM a 1 nM. La concentración final de DMSO es del 5 %.

15 Se pipetea 10 µL de la solución de B-Raf (V600E)-quinasa (que contiene 2,5 ng de B-Raf (V600E)-quinasa en 20 mM de TrisHCl pH 7,5, 0,1 mM de EDTA, 0,1 mM de EGTA, 0,286 mM de ortovanadato de sodio, 10 % de glicerina, 1 mg/mL de albúmina de suero bovino, 1 mM de ditiotrito) y se incuban durante 24 h a TA bajo agitación. La

reacción de las quinasas se inicia con la adición de 20 μ L de solución de ATP [625 μ M de ATP, 75 mM de TrisHCl pH 7,5, 0,05 % de Brij, 0,5 mM de ortovanadato de sodio, 25 mM de acetato de magnesio, cóctel de fosfatasa (Sigma P2850, dilución recomendada por el fabricante), 0,25 mM de EGTA] así como 10 μ L de solución de MEK1 [que
5 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) en 20 mM de TrisHCl pH 7,5, 0,1 mM de EDTA, 0,1 mM de EGTA, 0,286 mM de ortovanadato de sodio, 10 % de glicerina, 1 mg/mL de albúmina de suero bovino, 1 mM de ditione] y se lleva a cabo durante 60 min a TA bajo agitación constante.

10 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 # 11989685) y se agita ligeramente durante 1 h a TA, para unir el MEK1 biotinilado a la placa. Después de eliminar el líquido, la placa se lava tres veces con 200 μ L 1xPBS por vez y se añaden 100 μ L de
15 solución de anticuerpo primario más anticuerpo secundario marcado con europio [Antiphospho-MEK (Ser217/221), Cell Signaling # 9121 y Eu-N1 labeled anti-rabbit antibody, Perkin Elmer # AD01015], ambos diluidos 1:2000 en tampón de ensayo Delfia (Perkin Elmer 4002-0010). Tras agitar durante 1 h a TA se vierte la solución y se lava
20 tres veces con 200 μ L de tampón de lavado Delfia por vez (Perkin Elmer # 4010-0010). Tras añadir 200 μ L de solución de mejora (Perkin Elmer 4001-0010) 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 los valores de IC_{50} por medio de algoritmos estándar Levenburg Marquard (GraphPadPrizm).
25

La mayoría de los compuestos del tipo I – VIII muestran en este ensayo de inhibición de B-Raf (V600E) una buena a muy buena acción inhibidora, es decir, un valor de IC_{50} inferior a 1 μ M, por lo general, inferior a 100 nM.

100X

Medición de la inhibición de la proliferación en células de melanoma humano cultivadas (SK-MEL28)

Para medir la proliferación de células tumorales humanas cultivadas, se cultivan células de la línea celular de melanoma SK-MEL28 [American Type Culture Collection (ATCC)] en medio MEM, suplementado con 10 % de suero fetal de ternero, 0,15 % de NaHCO_3 , 1 mM de piruvato de sodio, 1 % de aminoácidos no esenciales (Gibco 11140-035) y 2 mM de glutamina. Se incorporan células SK-MEL28 en placas de 96 cavidades de fondo plano en una densidad de 2500 células por cavidad en medio MEM suplementado (ver arriba) y se incuban durante la noche en una incubadora (a 37 °C y 5 % de CO_2). Las sustancias activas se vierten en las células en diferentes concentraciones, de modo que se cubre un intervalo de concentraciones de 50 μM a 1 nM. Después de un período de incubación de otras 72 h, se añaden a cada cavidad 20 μL de reactivo AlamarBlue (Serotec Ltd.) y las células se incuban durante 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 EC_{50} se calculan mediante algoritmos Estandar de Levenburg Marquard (Graf Pad Prism).

Medición de la inhibición de la cascada de transducción de señales Raf (estado de fosforilación de ERK)

La activación de B-Raf desencadena una cascada de transducción de señales que lleva a la fosforilación y la activación de MEK y, en consecuencia, a la fosforilación específica de ERK. La medición del estado de fosforilación en la proteína ERK se usa como una medida para la actividad celular de proteínas Raf.

La línea celular de melanoma humano SK-MEL28 se cultiva en medio MEM, suplementado con 10 % de suero fetal de ternero, 0,15 % de NaHCO_3 , 1 mM de piruvato de sodio, 1 % de aminoácidos no esenciales (Gibco 11140-035) y 2 mM de glutamina. 7500 células se siembran en una placa de cavidades múltiples y se incuban durante la noche en una incubadora (a 37 °C y 5 % de CO_2). Las sustancias activas se vierten en las células en diferentes concentraciones, de modo que se cubre un intervalo de concentraciones de 50 μM a 1 nM. Después de actuar las sustancias durante 2 h, se elimina el sobrenadante y las células se tratan con 150 μL de solución de formaldehído al 4 % (en 1xPBS) durante 20 min. Después de eliminar la solución de formaldehído, las células se permeabilizan cinco veces con 200 μL de 0,1 % de Triton X100 (en 1xPBS) durante 5 min y luego se tratan con 150 μL de solución de bloqueo [5 % de leche en polvo en TBST (10 mM de Tris HCl pH 8,0, 150 mM de NaCl, 0,05 % de Tween)] durante un período de 90 min. La solución de bloqueo se elimina, se reemplaza por 50

μL de una solución con anticuerpo primario (Mouse anti-pERK1&2, Sigma M8159, 1:500 diluido en solución de bloqueo, ver arriba) y se incuba durante la noche a 4 °C. Tras eliminar la solución y lavar cinco veces con 0,1 % de Tween (en 1xPBS) durante 5 min cada vez, las células se incuban con 50 μL de una solución del anticuerpo secundario (Rabbit-anti-Mouse, acoplado con peroxidasa de rábano, por ejemplo, DAKO PO161, 1:1000 diluido en solución de bloqueo, ver arriba) durante 1 h. La solución se elimina con anticuerpo secundario, se lava cinco veces con 0,1 % de Tween (en 1xPBS) durante 5 min por vez y se realiza una reacción de peroxidasa. A ello se añaden 100 μL de la solución coloreada, una mezcla 1:1 de sustrato de TMB peroxidasa (por ejemplo, Kirkegaard & Perry Laboratories # 50-76-02) y solución de peroxidasa B (H₂O₂, por ejemplo, Kirkegaard & Perry Laboratories # 50-65-02) y se incuba durante 5 – 20 min. La reacción se termina con la adición de 100 μL de ácido fosfórico 1 M y se determina la absorción con una longitud de onda de 450 nm en un fotómetro (por ejemplo, SpectraMax Plus, Molecular Devices). Para calcular los valores de EC₅₀ a partir de las curvas de dosis-efecto se usan algoritmos estándar Levenburg Marquard (GraphPadPrizm).

La mayoría de los compuestos del tipo I – VIII muestran en los dos ensayos celulares detallados una eficacia buena a muy buena, es decir, un valor de EC₅₀ inferior a 5 μM.

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 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. Debido a sus propiedades biológicas, los compuestos de la fórmula general (1) de acuerdo con la invención, sus isómeros, sales farmacológicamente inocuas y polimorfos son apropiados, por ello, para el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anormal.

De forma correspondiente, los compuestos conformes a la invención se ensayan en referencia a otras células tumorales. A modo de ejemplo, estos compuestos son activos sobre la línea de carcinoma de colon Colo205 y pueden emplearse en esta indicación. Esto documenta la posibilidad de utilización de los compuestos según la invención para el tratamiento de distintos tipos de tumores.

Las enfermedades con una proliferación celular excesiva o anormal son, 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, leucemia, 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, huesos 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 cererables 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 periférico tales como neuroma de amputación, neurofibroma, neurinoma (neurilemona, schwannoma) y schwannoma maligno, así como tumores en el sistema 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; cancer de pulmón ((carcinoma bronquial) como, por ejemplo, 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 y carcinoma papilar; linfomas no Hodgkin (NHL) tales como, por ejem-

plo, linfoma de Burkitt, linfomas no Hodgkin de baja malignidad (NHL) 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 biliar; cáncer de conducto biliar, como, por ejemplo, tumor de Klatskin; cáncer de testículos como por ejemplo, seminomas y no seminomas; linfoma (linfoma) 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 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 de huesos tales como, por ejemplo, osteocondroma, condroma, condroblastoma, condromixoidfibroma, osteoma, osteoma osteoide, osteoblastoma, granuloma eosinofílico, tumores de células gigantes, condrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, reticulosarcoma, 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 como por ejemplo adenocarcinoma papilar, tubular y mucinoso, carcinoma de células en anillo de sello, 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 hipernefroma o tumor de Grawitz; cáncer de esófago o carcinoma de esófago; cáncer de pene; cáncer de próstata; cáncer de laringe o carcinomas de faringe tales como, por ejemplo, carcinomas nasorafíngeos, carcinomas orofaríngeos y carcinomas hipofaríngeos; retinoblastoma; cáncer de vagina o carcinoma vaginal; carcinomas del epitelio escamoso, adenocarcinomas, carcinomas in situ, melanomas malignos y sarcomas; carcinomas de glándula tiroides como por ejemplo carcinoma papilar, folicular y medular de tiroides, así como carcinomas anaplásicos; espinalioma, carcinoma de células

espinosas y carcinoma de epitelio escamoso de la piel; timonas, cáncer de uretra y cáncer de vulva.

Los nuevos compuestos se pueden usar para la prevención, el tratamiento a corto o a largo plazo de las enfermedades previamente mencionadas eventualmente también en combinación con radioterapia o con otros compuestos del estado del arte 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 usar solos o en combinación con otros principios activos según la invención, eventualmente también en combinación con otros principios farmacológicamente activos.

Los quimioterapéuticos, que se pueden administrar en combinación con los compuestos según la invención, comprende, sin limitación, hormonas, análogos hormonales y antihormonas (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, 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 antitumores (por ejemplo, antraciclinas como doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarrubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino); agentes de alquilación, por ejemplo, estramustina, mecloretamina, melfalano, clorambucilo, busulfano, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas tales como, por ejemplo, carmustina y lomustina, tiotepa); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides 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, co-

noxantrona) y diversos productos quimioterapéuticos como amifostina, anagrelida, clodronato, filgrastina, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfímero.

Las formas de aplicación 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 mezcla 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.

Conforme a ello, las grageas se pueden preparar por recubrimiento de núcleos preparados de forma análoga a los comprimidos usualmente con medios usados en cubiertas de grageas, por ejemplo, Kollidon o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para obtener un efecto de depósito o para evitar incompatibilidades, el núcleo también puede estar compuesto de varias capas. De igual 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, glicerina 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.

Las soluciones para inyección e infusión se preparan de manera usual, por ejemplo, agregando agentes isotónicos, agentes conservantes como p-hidroxibenzoatos o es-

tabilizantes como sales alcalinas del ácido etilendiamintetraacético, eventualmente usando emulsionantes y/o dispersantes, en donde por ejemplo, al usar agua como diluyente, se pueden usar eventualmente disolventes orgánicos como solubilizantes o bien diluyentes auxiliares, y se envasan en frascos para inyección o ampollas.

5 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 portadores previstos para ello como grasas neutras o polietilenglicol o bien con sus derivados.

10 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, 15 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 aplicación se realiza de manera usual, con preferencia por vía oral o transdérmica, en especial por vía oral. En el caso de la aplicación oral, los comprimidos también 20 pueden contener, naturalmente, además de los excipientes mencionados, aditivos como, por ejemplo, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, junto con diferentes aditivos tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Además, pueden utilizarse conjuntamente para la compresión agentes lubricantes, tales como estearato magnésico, laurilsulfato sódico y talco. En el caso de 25 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 aplicación parenteral, se pueden usar soluciones de los principios 30 activos empleando materiales de soporte líquidos apropiados.

La dosis para la aplicación intravenosa es de 1–1000 mg por hora, con preferencia entre 5–500 mg por hora.

A pesar de ello, eventualmente puede ser necesario apartarse de las cantidades mencionadas, ya sea en función del peso corporal o bien en función de la vía de aplicación, el comportamiento individual frente al medicamento, el tipo de su formulación y 35

el momento o intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente contentarse con menos de la cantidad antes indicada, mientras que en otros casos debe rebasarse el límite superior indicado. En el caso de la aplicación 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

10	A) <u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
	Principio activo de acuerdo con la fórmula (1)	100 mg
	Lactosa	140 mg
	Almidón de maíz	240 mg
	Polivinilpirrolidona	15 mg
15	Estearato de magnesio	<u>5 mg</u>
		500 mg

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 una forma y tamaño apropiados.

	B) <u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
	Principio activo de acuerdo con la fórmula (1)	80 mg
25	Lactosa	55 mg
	Almidón de maíz	190 mg
	Celulosa microcristalina	35 mg
	Polivinilpirrolidona	15 mg
	Carboximetilalmidón sódico	23 mg
30	Estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
		400 mg

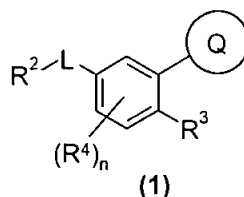
El principio activo finamente triturado, una parte del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan entre sí, la mezcla se tamiza y se elabora con el resto del almidón de maíz y agua para formar un granulado que se seca y se tamiza. A ello se añaden el carboximetilalmidón sódico y el estearato de magne-

sio, se mezclan y se comprime la mezcla para formar comprimidos de tamaño apropiado.

C) Solución en ampollas

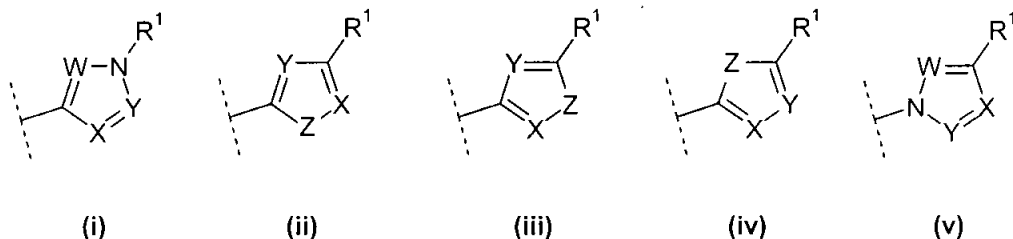
	Principio activo de acuerdo con la fórmula	50 mg
5	Cloruro de sodio	50 mg
	Aqua pro inj.	5 ml

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 obtenida se filtra sin pirógenos y el filtrado se envasa en ampollas en condiciones asépticas, que luego se esterilizan y se funden. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES**1. Compuestos de la fórmula general (1)**

en donde

- 5 **Q** presenta una subestructura seleccionada de las subestructuras (i) – (v)



W, **X** e **Y** están seleccionados, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por =CR^{5a}– y =N–,

- 10 **Z** está seleccionado, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por

–NR⁶–, –O– y –S–,

L está seleccionado del grupo compuesto por –C(O)NH–, –NHC(O)–, –C(S)NH–, –NHC(S)–, –C(O)–, –C(S)–, –NH–, –S(O)–, –S(O)O–, –S(O)₂–, –S(O)₂O–, –S(O)NH–, –S(O)₂NH–, –OS(O)–, –OS(O)₂–, –OS(O)NH–, –OS(O)₂NH–, –C(O)O–, –C(O)S–, –C(NH)NH–, –OC(O)–, –OC(O)O–, –OC(O)NH–, –SC(O)–, –SC(O)O–, –SC(O)NH–, –NHC(NH)–, –NHS(O)–, –NHS(O)O–, –NHS(O)₂–, –NHS(O)₂O–, –NHS(O)₂NH–, –NHC(O)O–, –NHC(O)NH– y –NHC(S)NH– o un enlace,

R¹ está seleccionado del grupo compuesto por **R^a** y **R^b**,

- 20 **R²** representa un heteroarilo de 5-12 miembros, eventualmente sustituido con uno o varios **R^{5b}**, iguales o diferentes,

R³ y cada **R⁴** está seleccionado, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, –CN, –NO₂, –NR^hR^h, –OR^h, –C(O)R^h, –C(O)NR^hR^h, –SR^h,

- 25 –S(O)R^h, –S(O)₂R^h, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo de 3-7 miembros,

cada **R^{5a}** y **R^{5b}** está seleccionado, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por **R^a** y **R^b**,

R^6 está definido como R^a ,
n tiene el valor 0, 1, 2 ó 3,
cada R^a es, en cada caso de modo independiente entre sí, hidrógeno o un radical sus-
tituido eventualmente con uno o varios, iguales o diferentes R^b y/o R^c , seleccionado
5 del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, halogenalquilo
 C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroarilo de
5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miem-
bros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,
cada R^b es un radical apropiado y está seleccionado, cada uno de modo independien-
10 te entre sí, del grupo compuesto por =O, $-OR^c$, haloalquil C_{1-3} -oxi, $-OCF_3$, =S, $-SR^c$,
=NR^c, =NOR^c, =NNR^cR^c, =NN(R^g)C(O)NR^cR^c, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-$
N(R^g)NR^cR^c, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-$
S(O)R^c, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$,
 $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$,
15 $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$,
 $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$,
 $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$,
 $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$,
 $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$,
20 $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$,
 $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$,
 $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$,
 $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$,
 $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$,
25 $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ y
 $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$,
cada R^c es, de modo independiente entre sí, hidrógeno o un radical sustituido even-
tualmente con uno o varios R^d y/o R^e , iguales o diferentes, seleccionado del grupo
compuesto por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, halogenalquilo C_{1-6} , cicloal-
30 quilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miem-
bros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y
heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,
cada R^d es un radical apropiado y está seleccionado, cada uno de modo
independiente entre sí, del grupo compuesto por =O, $-OR^e$, haloalquil C_{1-3} -oxi, $-OCF_3$,
35 =S, $-SR^e$, =NR^e, =NOR^e, =NNR^eR^e, =NN(R^g)C(O)NR^eR^e, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-$

$N(R^g)NR^eR^e$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^g)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)R^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)R^e$, $-N(R^g)S(O)R^e$, $-N(R^g)S(O)OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^e]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^g)C(O)OR^e$, $-N(R^g)C(O)SR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$ y $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$,
cada R^e es, de modo independiente entre sí, hidrógeno o un radical sustituido eventualmente con uno o varios R^f y/o R^g iguales o diferentes, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, halogenoalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,
cada R^f es un radical apropiado y está seleccionado, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por $=O$, $-OR^g$, haloalquil C_{1-3} -oxi, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^g$, $=NR^g$, $=NOR^g$, $=NNR^gR^g$, $=NN(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-NR^gR^g$, $-ONR^gR^g$, $-N(R^h)NR^gR^g$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^g$, $-S(O)OR^g$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)_2OR^g$, $-S(O)NR^gR^g$, $-S(O)_2NR^gR^g$, $-OS(O)R^g$, $-OS(O)_2R^g$, $-OS(O)_2OR^g$, $-OS(O)NR^gR^g$, $-OS(O)_2NR^gR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)SR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)OR^g$, $-C(NR^h)NR^gR^g$, $-C(NOH)R^g$, $-C(NOH)NR^gR^g$, $-OC(O)R^g$, $-OC(O)OR^g$, $-OC(O)SR^g$, $-OC(O)NR^gR^g$, $-OC(NR^h)NR^gR^g$, $-SC(O)R^g$, $-SC(O)OR^g$, $-SC(O)NR^gR^g$, $-SC(NR^h)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]_2$, $-N(OR^h)C(O)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)R^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)R^g$, $-N(R^h)S(O)R^g$, $-N(R^h)S(O)OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2R^g$, $-N[S(O)_2R^g]_2$, $-N(R^h)S(O)_2OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2NR^gR^g$, $-N(R^h)[S(O)_2]_2R^g$, $-N(R^h)C(O)OR^g$, $-N(R^h)C(O)SR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^hNR^gR^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)NR^gR^g$, $-[N(R^h)C(O)]_2R^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2R^g$, $-N\{[C(O)]_2R^g\}_2$, $-N(R^h)[C(O)]_2OR^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2NR^gR^g$, $-N\{[C(O)]_2OR^g\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^gR^g\}_2$, $-[N(R^h)C(O)]_2OR^g$, $-N(R^h)C(NR^h)OR^g$, $-N(R^h)C(NOH)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)SR^g$ y $-N(R^h)C(NR^h)NR^gR^g$,

cada R^g es, de modo independiente entre sí, hidrógeno o un radical sustituido eventualmente con uno o varios R^h iguales o diferentes, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,

cada R^h está seleccionado, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales farmacológicamente inocuas,

con las condiciones de que

(a) en caso de que R^2 sea piridilo, este piridilo está unido con L a través de un átomo de carbono adyacente al nitrógeno del piridilo y

(b) se excluyan los compuestos

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(6-*terc*-butil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-8-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-*terc*-butil-2-metil-benzooxazol-7-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(6-*terc*-butil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-8-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-*terc*-butil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-7-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(5-*terc*-butil-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-benzofuran-7-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[5-(1-acetil-6-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,

{3-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-4-metil-fenil}-amida del ácido 5-*terc*-butil-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico,

{3-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-4-metil-fenil}-amida del ácido 5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-carboxílico,

- [4-metil-3-(4-piridin-3-il-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-*terc*-butil-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico,
- [4-metil-3-(4-piridin-3-il-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-carboxílico,
- 5 (3-{4-[6-(ciclopropilmetil-amino)-piridin-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il}-4-metil-fenil)-amida del ácido 5-*terc*-butil-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico,
- (3-{4-[6-(ciclopropilmetil-amino)-piridin-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il}-4-metil-fenil)-amida del ácido 5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-carboxílico,
- {4-metil-3-[4-(5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-amida del ácido 5-
10 *terc*-butil-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico,
- {4-metil-3-[4-(5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-amida del ácido 5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-carboxílico,
- {3-[4-(2-ciclopropil-3-metil-3*H*-imidazol-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-4-metil-fenil}-amida del ácido 5-*terc*-butil-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico y
- 15 {3-[4-(2-ciclopropil-3-metil-3*H*-imidazol-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-4-metil-fenil}-amida del ácido 5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-carboxílico.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 con las condiciones de que

- (a) cuando R^1 representa $-C(O)NR^cR^c$ y L representa $(R^2)-NHC(O)-$, R^2 puede ser un heteroarilo a lo sumo de 6 miembros y
- 20 (b) cuando R^2 representa pirazolilo y L representa $(R^2)-C(O)NH-$, el hidrógeno el átomo de nitrógeno del anillo pirazol no puede estar sustituido con metilo o 4-metilfenilo.

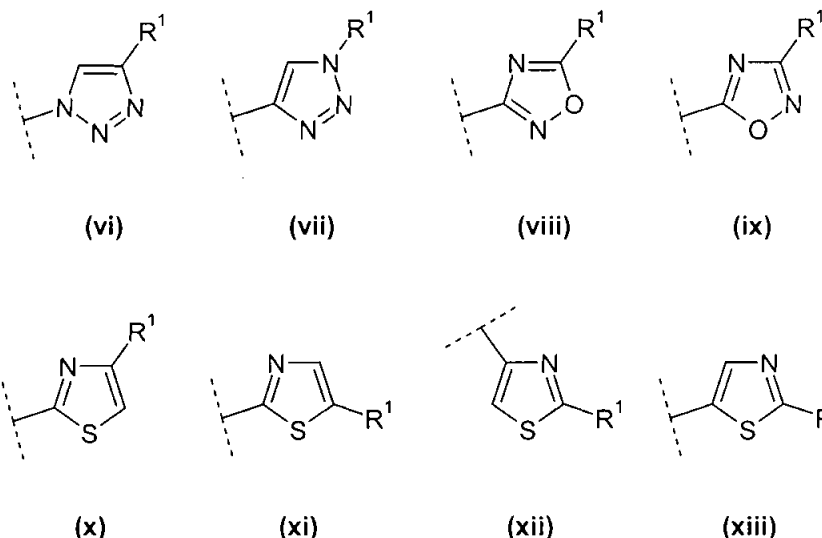
3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde

- L está seleccionado del grupo compuesto por $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-S(O)NH-$,
25 $-S(O)_2NH-$, $-C(NH)NH-$, $-NHC(NH)-$, $-NHS(O)-$ y $-NHS(O)_2-$ o un enlace.

4. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde n tiene el valor 0.

5. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

Q presenta una subestructura seleccionada de las subestructuras (vi) – (xiii)

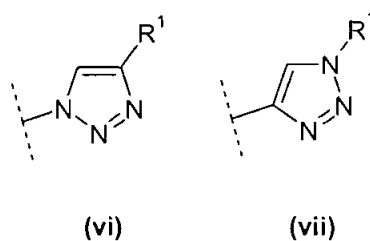


y

 R^1 está definido como en la reivindicación 1.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, en donde

- 5 **Q** presenta una subestructura seleccionada de las subestructuras (vi) y (vii)



y

 R^1 está definido como en la reivindicación 1.

7. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde

- 10 R^1 es un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^{b1} y/o R^{c1} iguales o diferentes, seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, o
- 15 R^1 está seleccionado del grupo compuesto por $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$ y $-C(O)R^{c1}$, cada R^{b1} es un radical apropiado y está seleccionado, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por $=O$, $-OR^{c1}$, $-SR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-NHC(O)R^{c1}$, $-NHC(O)OR^{c1}$, $-NHC(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)R^{c1}$ y
- 20 $-S(O)_2R^{c1}$,

cada R^{c1} es, de modo independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^{d1} y/o R^{e1} iguales o diferentes, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,

cada R^{d1} es un radical apropiado y está seleccionado, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por $=O$, $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-OC(O)R^{e1}$, $-OC(O)OR^{e1}$, $-OC(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-NHC(O)R^{e1}$, $-NHC(O)OR^{e1}$ y $-NHC(O)NR^{e1}R^{e1}$ y

cada R^{e1} está seleccionado, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, halogenalquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-10} , cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros.

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 7, en donde

R^1 es un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^{b1} y/o R^{c1} iguales o diferentes, seleccionado del grupo compuesto por arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros y

R^{b1} y R^{c1} se definen como en la reivindicación 7.

9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 8, en donde

R^1 un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^{b1} y/o R^{c1} iguales o diferentes, seleccionado del grupo compuesto por piridilo, pirimidilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, fenilo, bencilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, tiazolilmetilo y oxazolilmetilo y

R^{b1} y R^{c1} se definen como en la reivindicación 7.

10. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, en donde

R^2 está seleccionado del grupo compuesto por piridilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo y oxazolilo, todos los radicales mencionados están eventualmente sustituidos con uno o varios R^{5b} iguales o diferentes y

R^{5b} se define como en la reivindicación 1.

11. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en donde

cada R^{5b} está seleccionado, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por R^{a2} y R^{b2} ,

153
MA

cada R^{a2} es un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^{b2} y/o R^{c2} iguales o diferentes, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,

5 cada R^{b2} es un radical apropiado y está seleccionado, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por $=O$, $-OR^{c2}$, $-SR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)R^{c2}$, $-S(O)_2R^{c2}$, $-S(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-OC(O)R^{c2}$, $-OC(O)OR^{c2}$, $-OC(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(O)R^{c2}$, $-NHS(O)_2R^{c2}$, $-NHC(O)OR^{c2}$, $-NHC(O)NR^{c2}R^{c2}$,

10 cada R^{c2} es, de modo independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^{d2} y/o R^{e2} iguales o diferentes, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,

15 cada R^{d2} es un radical apropiado y está seleccionado, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por $=O$, $-OR^{e2}$, $-NR^{e2}R^{e2}$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^{e2}$, $-C(O)OR^{e2}$, $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$, $-OC(O)R^{e2}$, $-OC(O)OR^{e2}$, $-OC(O)NR^{e2}R^{e2}$, $-NHC(O)R^{e2}$, $-NHC(O)OR^{e2}$ y $-NHC(O)NR^{e2}R^{e2}$ y

20 cada R^{e2} está seleccionado, cada uno de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros.

25

12. Compuestos –o sus sales farmacológicamente inocuas– de la fórmula general (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11 como medicamentos.

13. Preparaciones farmacéuticas que contienen como principio activo uno o varios compuestos de la fórmula general (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11 o sus sales farmacológicamente inocuas, eventualmente en combinación con excipientes y/o vehículos usuales.

30

14. Uso de compuestos de la fórmula general (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11 para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

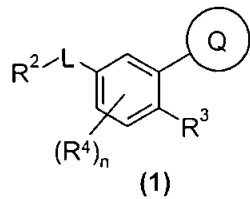
TSH
60

15. Preparación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general **(1)** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11 y al menos otra sustancia activa citostática o citotóxica distinta de la fórmula **(1)**, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, así
- 5 como eventualmente sus sales farmacológicamente inocuas.

181

RESUMEN

La presente invención comprende compuestos de la fórmula general (1)



5 en donde los radicales R^2 a R^4 , L , Q y n se definen como en la reivindicación 1, que son apropiados para el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por una pro-
liferación celular excesiva o anormal, así como su uso para preparar un medicamento
con las propiedades previamente mencionadas.

10

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/056860

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 C07D401/14 C07D417/14 C07D413/14 C07D403/14
 C07D413/12 A61K31/4439 A61K31/41 A61K31/40 A61P29/00
 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, 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	US 2006/100204 A1 (COGAN DEREK [US] ET AL) 11 May 2006 (2006-05-11) cited in the application claims; examples; table 1 -----	1-15
X	WO 2005/056535 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]; COGAN DEREK [US]; GOLDBERG DANIEL R) 23 June 2005 (2005-06-23) cited in the application claims; example 12 -----	1-15
X	WO 2005/090333 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]; COGAN DEREK [US]; HAO MING-HONG [US]) 29 September 2005 (2005-09-29) cited in the application claims; examples 1,2 ----- -/--	1-15

☒ 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

8 November 2007

Date of mailing of the international search report

15/11/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/056860

#7
153

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/115991 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]; COGAN DEREK [US]; HAO MING-HONG [US]) 8 December 2005 (2005-12-08) cited in the application claims; table 1	1-15
A	WO 2004/050642 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]) 17 June 2004 (2004-06-17) cited in the application the whole document	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

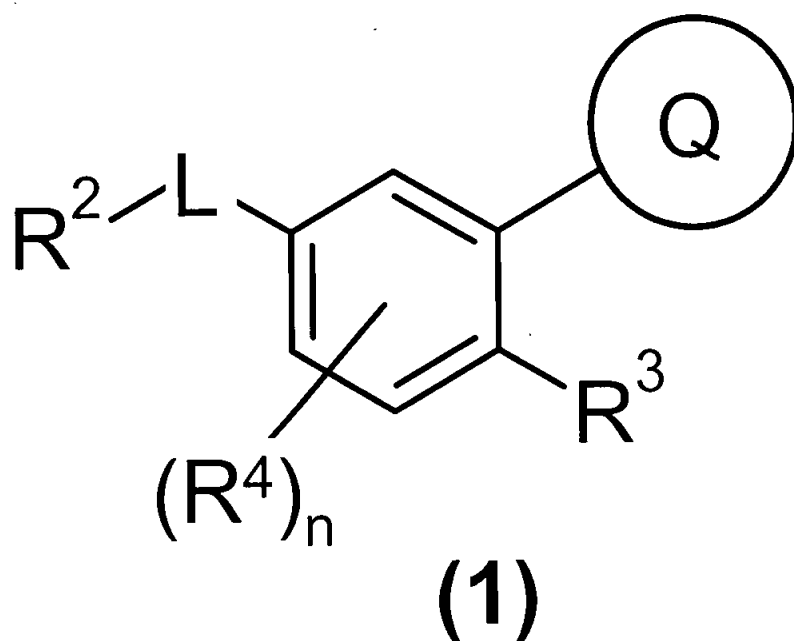
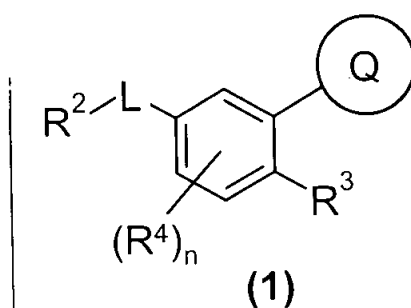
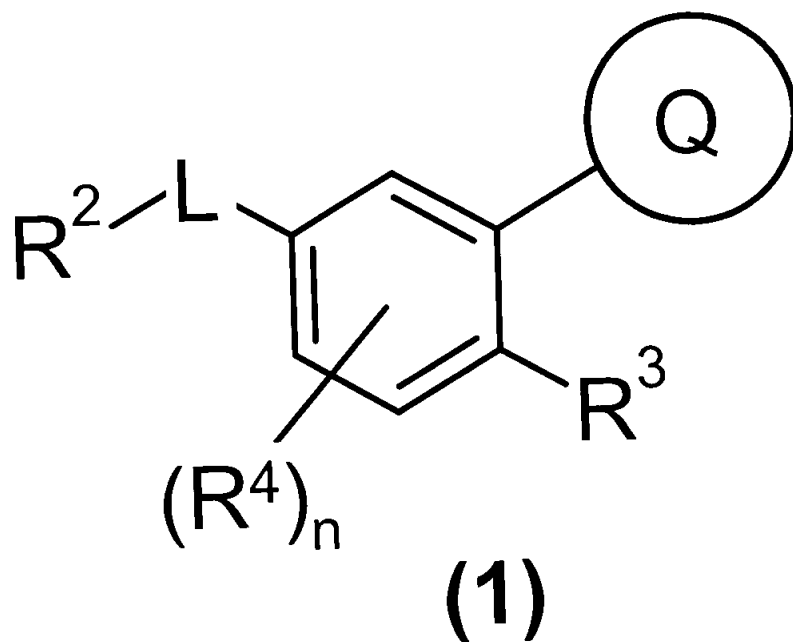
International application No

PCT/EP2007/056860

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006100204 A1	11-05-2006	NONE	
WO 2005056535 A1	23-06-2005	CA 2547410 A1 EP 1692116 A1 JP 2007513167 T	23-06-2005 23-08-2006 24-05-2007
WO 2005090333 A1	29-09-2005	AR 048315 A1 AU 2005223738 A1 BR PI0508561 A CA 2557856 A1 CN 1930144 A EP 1725544 A1 JP 2007528395 T KR 20060129077 A US 2006079519 A1 US 2007142371 A1	19-04-2006 29-09-2005 14-08-2007 29-09-2005 14-03-2007 29-11-2006 11-10-2007 14-12-2006 13-04-2006 21-06-2007
WO 2005115991 A	08-12-2005	CA 2563466 A1 EP 1756065 A1	08-12-2005 28-02-2007
WO 2004050642 A	17-06-2004	AT 329909 T AU 2003294388 A1 CA 2507184 A1 DE 60306193 T2 EP 1567507 A1 ES 2265596 T3 JP 2006514940 T	15-07-2006 23-06-2004 17-06-2004 12-10-2006 31-08-2005 16-02-2007 18-05-2006

154

RETRO FOLIO 199 'EXTRACTO'



NIT : 800176089-2

IAL DE CAJA : 9 - 486
: ENERO 6 DE 2009



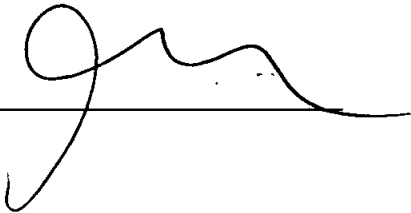
***** CONSIGNACION *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
06ADOS	RECIBO DE CAJA		470	06/01/2009	35,596,000.00

***** CONCEPTO *****

ISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
5-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
	TOTAL :	\$ 540,000.00

IENTOS CUARENTA MIL PESOS

: 

AJA APLICADO AL ASUNTO No.

09255-841-119-2

158

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-001102-00000-0000

Fecha: 2009-01-07 16:29:12 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 157

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

F00 B
Firma Responsable

Fecha 07-ENL-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 159

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

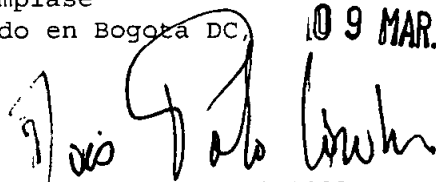
REFERENCIA	Radicación No.	9 1102
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/056860
	Fecha inicio fase nacional	07/02/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	7862
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

10 9 MAR. 2009



DORIS ELENA POLO CORDOBA

Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

adpall