

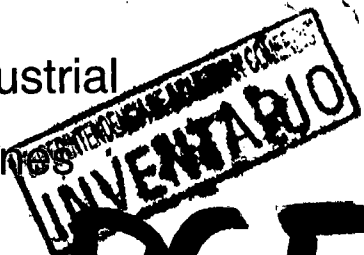


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



OK
R6F

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-2429

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO DERIVADOS NOVEDOSOS DE AMINOPIRIDINA QUE TIENEN ACCION

INHIBIDORA SELECTIVA SOBRE AURORA A

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO TOKYO, JAPON

74. APODERADO JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

22. BOGOTÁ, D. C.,

(FORMA P-10)

Polk, C. en
Fr. 31-03-2009

PETITORIO			
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 09-002429- -00000-0000 Fecha: 2009-01-14 15:13:42 Dep. 2020 NUECREACIONE Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 175			
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT			
ENTRADA EN FASE NACIONAL			
SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I ☐ Capítulo II			
2 SOLICITANTE '(71) Nombre: BANYU PHARMACEUTICAL Co., Ltd. Dirección: Kitanomaru Square, 1 - 13 - 12, Kudankita, Chiyoda-ku, Tokyo, 1028667, JAPON Nacionalidad o domicilio: TOKYO, JAPON Lugar de Constitución: TOKYO, JAPON Teléfono: Fax: E-mail: IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual: _____ Número:			
3 REPRESENTANTE O APODERADO Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS Dirección: Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202 BOGOTA D.C., COLOMBIA Teléfono: 2444096 Fax: 2442496 E-mail: IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cuál Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J. BOGOTA			
4 INVENTOR (ES) (72) Nombre: VER HOJA ANEXA Dirección: Nacionalidad o Domicilio:			
5 PCT '(86) Solicitud Internacional No. PCT/JP07/067250 Fecha: 29 - 08 - 07 Publicacion Internacional No. WO 2008/026768 A1 Fecha: 06 - 03 - 08			
6 Título (54) DERIVADOS NOVEDOSOS DE AMINOPIRIDINA QUE TIENEN ACCIÓN INHIBIDORA SELECTIVA SOBRE AURORA A			
7 Clasificación internacional (51)			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐ (33) Pais de Origen JP US (32) Fecha 31/08/2006 25/04/2007 (31) Número de Solicitud 2006-236472 60/926.086			
9 Comprobante de pago No. Fecha:			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

INVENTORES

- 1) **IWASAWA, Yoshikazu**
Tsukuba Research Institute, 3,
Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611, JAPON
Nacionalidad: Japonesa
- 2) **KATO, Tetsuya**
Tsukuba Research Institute, 3,
Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611, JAPON
Nacionalidad: Japonesa
- 3) **KAWANISHI, Nobuhiko**
Tsukuba Research Institute, 3,
Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611, JAPON
Nacionalidad: Japonesa
- 4) **MASUTANI, Kouta**
Tsukuba Research Institute, 3,
Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611, JAPON
Nacionalidad: Japonesa
- 5) **MITA, Takashi**
Tsukuba Research Institute, 3,
Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611, JAPON
Nacionalidad: Japonesa
- 6) **NONOSHITA, Katsumasa**
Tsukuba Research Institute, 3,
Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611, JAPON
Nacionalidad: Japonesa
- 7) **OHKUBO, Mitsuru**
Tsukuba Research Institute, 3,
Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611, JAPON
Nacionalidad: Japonesa

23

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico

☐

Arte final 12X12 cm.

☐

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

☐

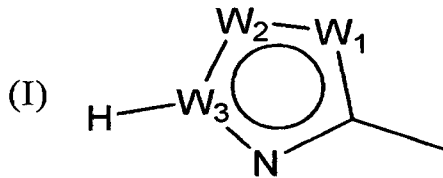
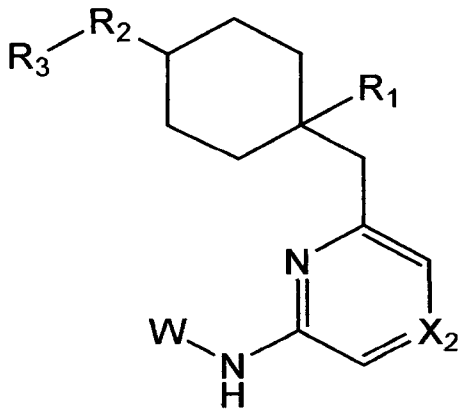
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones

☒

Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
Publicación Internacional No. WO 2008/026768 A1

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

C.G. 19.270.955 Bogotá T.P. 43.308 C.S.J.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD
KITANOMARU SQUARE, 1-13-12, Kudankita,
Chiyoda-ku,Tokyo
1028667
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 02 October 2007 (02.10.2007)	
Applicant's or agent's file reference BY0216YS	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP2007/067250	International filing date (day/month/year) 29 August 2007 (29.08.2007)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 31 August 2006 (31.08.2006)
Applicant BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
25 April 2007 (25.04.2007)	60/926,086	US	20 September 2007 (20.09.2007)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Masashi Honda
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 82 70 Telephone No. +41 22 338 74 08

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD
KITANOMARU SQUARE, 1-13-12, Kudankita,
Chiyoda-ku, Tokyo
1028667
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 13 November 2007 (13.11.2007)	
Applicant's or agent's file reference BY0216YS	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP2007/067250	International filing date (day/month/year) 29 August 2007 (29.08.2007)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 31 August 2006 (31.08.2006)
Applicant BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
31 August 2006 (31.08.2006)	2006-236472	JP	08 October 2007 (08.10.2007)
25 April 2007 (25.04.2007)	60/926,086	US	20 September 2007 (20.09.2007)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Masashi Honda
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 82 70 Telephone No. +41 22 338 74 08

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 March 2008 (06.03.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/026768 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/12 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/JP2007/067250

(22) International Filing Date: 29 August 2007 (29.08.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

2006-236472 31 August 2006 (31.08.2006) JP
60/926,086 25 April 2007 (25.04.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD [JP/JP];
KITANOMARU SQUARE, 1-13-12, Kudankita, Chiyo-
da-ku, Tokyo, 1028667 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): IWASAWA,
Yoshikazu [JP/JP]; c/o BANYU PHARMACEUTI-
CAL CO., LTD. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo,
Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611 (JP). KATO, Tetsuya
[JP/JP]; c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.
Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi,
Ibaraki, 3002611 (JP). KAWANISHI, Nobuhiko [JP/JP];

c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba
Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki,
3002611 (JP). MASUTANI, Kouta [JP/JP]; c/o BANYU
PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba Research
Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611 (JP).
MITA, Takashi [JP/JP]; c/o BANYU PHARMACEUTI-
CAL CO., LTD. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo,
Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611 (JP). NONOSHITA, Kat-
sunasa [JP/JP]; c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO.,
LTD. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi,
Ibaraki, 3002611 (JP). OHKUBO, Mitsuru [JP/JP]; c/o
BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba Re-
search Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611
(JP).

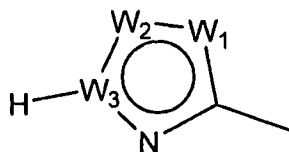
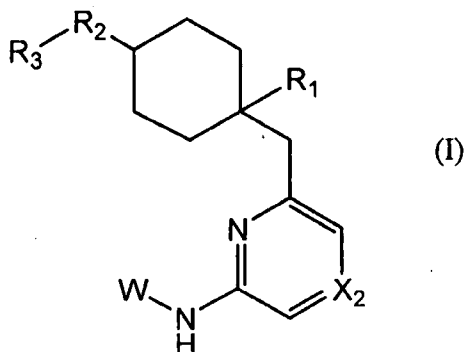
(74) Common Representative: BANYU PHARMACEUTI-
CAL CO., LTD; KITANOMARU SQUARE, 1-13-12, Ku-
dankita, Chiyoda-ku, Tokyo, 1028667 (JP).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): 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) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,

[Continued on next page]

(54) Title: NOVEL AMINOPYRIDINE DERIVATIVES HAVING AURORA A SELECTIVE INHIBITORY ACTION



(57) Abstract: The present invention relates to a com-
pound of general formula I: wherein: R₁ is a hydrogen
atom, F, CN, etc.; R₂ is O, S, SO, SO₂, etc.; R₃ is a phenyl
which may be substituted; X₂ is CH, N, etc.; W is the fol-
lowing residue: wherein: W₁, W₂, and W₃ each indepen-
dently CH, N, etc., or a pharmaceutically acceptable salt
or ester thereof.



GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, 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).

Published:

- with international search report
- with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau

DESCRIPTION

NOVEL AMINOPYRIDINE DERIVATIVES HAVING AURORA A SELECTIVE INHIBITORY ACTION

5

Technical field

The present invention relates to novel aminopyridine derivatives which are useful in the pharmaceutical field, and more particularly, to those which inhibit the growth of tumor cells based on an Aurora A selective inhibitory action and exhibit an antitumor effect, and also to an Aurora A selective inhibitor and an antitumor agent containing them.

10

Background art

Aurora kinase is a serine/threonine kinase involved in cell division. With regard to the Aurora kinase, three subtypes of A, B and C are known at present, and they have very high homology to each other. Aurora A participates in the maturation and distribution of centrosome or in the formation of spindle body. On the other hand, it is believed that Aurora B participates in the aggregation and pairing of chromosome, a spindle checkpoint and cytoplasm division [*Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, No. 4, pp. 842-854]. Also, it is believed that Aurora C acts similarly as a result of interaction with Aurora B [*J. Biol. Chem.*, Epub ahead (2004)]. From the fact that high expression of Aurora A has been hitherto confirmed in many cancer cells; that high expression of Aurora A in normal cells leads to transformation of normal cell strains of rodent; and the like, Aurora A, being one of oncogenes, is recognized to be an adequate target for an antitumor agent [*EMBO J.*, No. 17, pp. 3052-3065 (1998)].

15

20

There is another report that cancer cells in which Aurora A is highly expressed have a resistance to paclitaxel [*Cancer Cell*, Vol. 3, pp. 51-62 (2003)]. Meanwhile, with regard to the Aurora kinase inhibitor, development of subtype-selective drugs has been thought to be difficult in view of high homology among subtypes, protein structure analysis and the like; and although there have been known reports on drugs such as ZM447439 which inhibit both Aurora A and Aurora B at the same time [*J. Cell Biol.*, No. 161, pp. 267-280 (2003); *J. Cell Biol.*, No. 161, pp. 281-294, (2003); *Nat. Med.*, No. 10, pp. 262-267, (2004)], no report concerning Aurora A selective drugs have been known. Thus, in those reports, disclosed is the antitumor effect only for the case where a drug which inhibits both Aurora A and Aurora B at the same time is solely administered. In addition, there has been also reported a result that in a drug which inhibits both Aurora A and Aurora B at the same time, the Aurora kinase inhibiting action attenuates the action of paclitaxel [*J. Cell Biol.*, No. 161, pp. 281-294, (2003)].

25

30

Now, patent applications concerning compounds having an Aurora kinase inhibiting action have been previously filed (WO 02/057259, U.S. Patent No. 6,664,247, etc.), and patent applications concerning aminopyridine derivatives has been filed as well (U.S. Patent No. 6,586,424, etc.). Under these circumstances, the present inventors filed a patent application directed to an aminopyridine derivative having an excellent Aurora A selective inhibitory action (WO2006/046734).

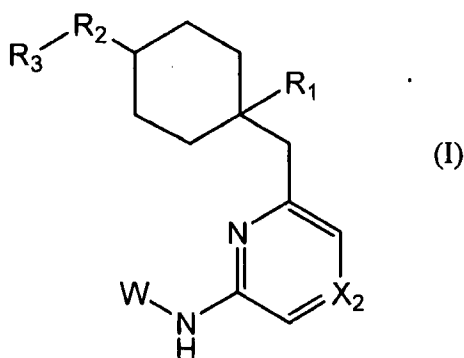
35

Disclosure of the invention

The problems that the present invention should solve are to create novel aminopyridine derivatives which show an excellent Aurora A selective inhibitory action and cell-growth inhibitory action based on the foregoing, as well as achieve a synergistic action by a combined use with other antitumor agent(s). Further, it is also the problems that the present invention should solve, to create, in the case of oral administration, novel aminopyridine derivatives which show an excellent Aurora A selective inhibitory action.

In order to solve the above problems, the present inventors have synthesized a variety of novel aminopyridine derivatives and found that the compound represented by the following Formula (I) shows an excellent Aurora A selective inhibitory action and cell-growth inhibitory action based on the foregoing, and also achieves a synergistic action by a combined use with other antitumor agents, thus completing the invention. With regard to those cancers which have been unable to be completely treated with known antitumor agents such as paclitaxel because it has been impossible to use a sufficient amount of the agents owing to side-effects or drug resistance thereof, the oral administration of the compound according to the invention or the combined administration of the compound according to the invention with other antitumor agent is expected to exhibit an excellent antitumor effect (including potentiation of action due to the other antitumor agent) and an effect of attenuating side-effects.

Thus, the invention relates to a compound of general formula I:



wherein:

R₁ is a hydrogen atom, F, CN, COOR_{a1}, CONR_{a2}R_{a2}', NR_{a3}COR_{a3}', CONR_{a4}OR_{a4}', NR_{a5}CONR_{a5}' R_{a5}'', NR_{a6}COOR_{a6}', SO₂NR_{a7}R_{a7}', NR_{a8}SO₂R_{a8}', COR_{a9}, SO₂R_{a10}, NO₂, OR_{a11}, or NR_{a12}R_{a12}',

wherein:

R_{a1}, R_{a3}, R_{a4}, R_{a5}, R_{a6}, and R_{a8} are each independently a hydrogen atom or lower alkyl;

R_{a2}, R_{a2}', R_{a5}', R_{a5}'', R_{a7}, R_{a7}', R_{a12}, and R_{a12}' are each independently a hydrogen atom or lower alkyl which may be substituted with one or more of the same or different substituents selected from <substituent group L₁>, wherein <substituent group L₁> is a halogen atom, hydroxy, nitro, cyano, amino, carbamoyl, aminosulfonyl, imino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonylamino, lower alkoxy, lower alkoxy carbonyl, lower alkoxy carbonylamino, lower

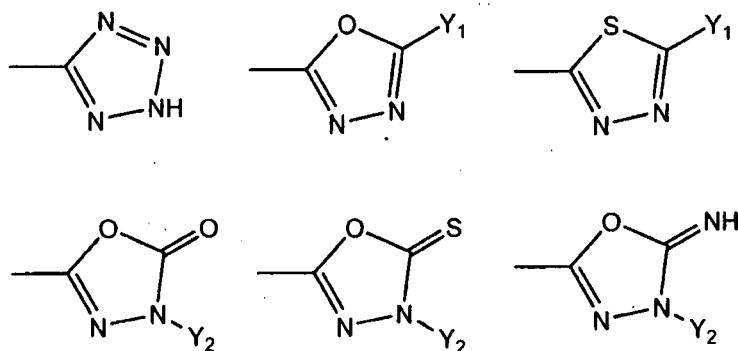
alkanoyl, lower alkanoyloxy, lower alkylthio, and carboxyl; provided, however, that R_{a2} and R_{a2}' ; R_{a5}' and R_{a5}'' ; R_{a7} and R_{a7}' ; R_{a12} and R_{a12}' each independently, together with the nitrogen atom which they bind to, may form a 5-membered or 6-membered aromatic or aliphatic heterocyclic group which may be substituted with one or more of the same or different substituents selected from <substituent group

5 L_2 >, wherein <substituent group L_2 > is a halogen atom, hydroxy, amino, and hydroxymethyl;

R_{a3}' , R_{a4}' , R_{a6}' , R_{a8}' , R_{a9} , R_{a10} and R_{a11} are each independently a hydrogen atom or lower alkyl which may be substituted with one or more of the same or different substituents selected from <substituent group L_1 >; or

10 R_1 is a lower alkyl which may be substituted with one or more of the same or different substituents selected from <substituent group M >, wherein <substituent group M > is a halogen atom, hydroxy, nitro, cyano, amino, carbamoyl, aminosulfonyl, imino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonylamino, lower alkoxy, lower alkoxy carbonyl, lower alkoxy carbonylamino, lower alkanoyl, lower alkanoyloxy, lower alkylthio, and carboxyl; or

15 R_1 is a heterocyclic group selected from the following, wherein Y_1 and Y_2 are the same and different, and each a hydrogen atom or lower alkyl which may be substituted:



R_2 is O, S, SO, SO₂, NH, NR_b, or CR_{c1}R_{c2} wherein R_b is a lower alkyl which may be substituted, and R_{c1} and R_{c2} , which may be the same or different, are a hydrogen atom or lower alkyl;

R_3 is a phenyl which may be substituted;

20 X_2 is CH, CX_{2a}, or N wherein:

X_{2a} is a lower alkyl; or

X_{2a} is a substituent selected from <substituent group A_1 >, or lower alkyl which is substituted with one or more of the same or different substituents selected from <substituent group A_1 >, wherein <substituent group A_1 > is halogen atom; cyano; hydroxy; lower alkylamino; di-lower alkylamino; 25 lower alkoxy which may be substituted with one or more hydroxy groups; lower alkylthio; and lower alkylsulfonyl; or

X_{2a} is COOR_{x1}, CONR_{x2}R_{x3}, NHCOR_{x1}, NHCONR_{x2}R_{x3}, NHSO₂NR_{x2}R_{x3}, NR_{x4}R_{x5}, or CH₂NR_{x4}R_{x5}, wherein:

R_{x1} is a hydrogen atom or lower alkyl which may be substituted;

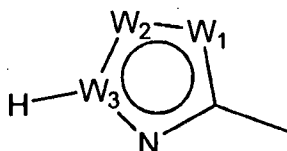
R_{x2} and R_{x3} , which may be the same or different, are each a hydrogen atom, lower alkyl which may be substituted, or cycloalkyl which may be substituted; or alternatively R_{x2} and R_{x3} , together with the nitrogen atom to which they bond, form a 5- or 6-membered aliphatic heterocyclic group which contains at least one atom selected from N, O and S and which may be substituted; and

5 R_{x4} and R_{x5} , which may be the same or different, are a hydrogen atom, lower alkyl that may be substituted, or cycloalkyl that may be substituted; or

X_{2a} is a 5- to 6-membered aliphatic heterocyclic group which contains at least one atom selected from N, O and S and which may be substituted, wherein two hydrogen atoms that are bonded to the same carbon atom of the aliphatic heterocyclic group may be substituted with oxo and
10 neighboring two carbon atoms constituting the aliphatic heterocyclic ring may form a double-bond; or a lower alkyl which is substituted with the aliphatic heterocyclic group; or

X_{2a} is a 5- to 6-membered aromatic heterocyclic group which contains at least one atom selected from N, O and S and which may be substituted; or a lower alkyl which is substituted with the aromatic heterocyclic group;

15 W is the following residue:



wherein:

W_1 is CH, N, NH, O, or S;

W_2 is CH, CW_{2a} , N, NW_{2b} , O or S, wherein W_{2a} and W_{2b} are each independently a hydrogen atom,
20 halogen atom, cyano, lower alkyl having one to two carbon atoms, cycloalkyl having three to five carbon atoms, or lower alkyl having one to two carbon atoms which may be substituted with one or more halogen atoms;

W_3 is C or N; and

at least one of W_1 , W_2 , and W_3 is a carbon atom; however, two of W_1 , W_2 , and W_3 are not
25 simultaneously O and S,
or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

The invention also relates to a combined preparation for simultaneous, separate or sequential administration in the treatment of cancer, comprising two separate preparations which are:

* a preparation comprising, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, a
30 compound represented by the above-described Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof; and

* a preparation comprising, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, one
antitumor agent selected from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor
antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum coordination
35 compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal

antibodies, interferons, biological response modifiers and other antitumor agents as well as pharmaceutically acceptable salt(s) or ester(s) thereof, wherein:

the antitumor alkylating agent is nitrogen mustard N-oxide, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, busulfan, mitobronitol, carboquone, thiotepa, ranimustine, nimustine, temozolomide or carmustin;

the antitumor antimetabolite is methotrexate, 6-mercaptopurine riboside, mercaptopurine, 5-fluorouracil, tegafur, doxyfluridine, carmofur, cytarabine, cytarabine ocfosfate, enocitabine, S-1, gemcitabine, fludarabine or pemetrexed disodium;

the antitumor antibiotic is actinomycin D, doxorubicin, daunorubicin, neocarzinostatin, bleomycin, peplomycin, mitomycin C, aclarubicin, pirarubicin, epirubicin, zinostatin stimalamer, idarubicin, sirolimus or valrubicin;

the plant-derived antitumor agent is vincristine, vinblastine, vindesine, etoposide, sobuzoxane, docetaxel, paclitaxel or vinorelbine;

the antitumor platinum coordination compound is cisplatin, carboplatin, nedaplatin or oxaliplatin;

the antitumor camptothecin derivative is irinotecan, topotecan or camptothecin;

the antitumor tyrosine kinase inhibitor is gefitinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, dasatinib, or erlotinib;

the monoclonal antibody is cetuximab, rituximab, bevacizumab, alemtuzumab or trastuzumab;

the interferon is interferon α , interferon α -2a, interferon α -2b, interferon β , interferon γ -1a or interferon γ -n1;

the biological response modifier is krestin, lentinan, sizofiran, picibanil or ubenimex; and

the other antitumor agent is mitoxantrone, L-asparaginase, procarbazine, dacarbazine, hydroxycarbamide, pentostatin, tretinoin, alefacept, darbepoetin alfa, anastrozole, exemestane, bicalutamide, leuprolelin, flutamide, fulvestrant, pegaptanib octasodium, denileukin diftitox, aldesleukin, thyrotropin alfa, arsenic trioxide, bortezomib, capecitabine or goserelin.

The invention further relates to a pharmaceutical composition comprising, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, a compound represented by the above-described Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, and an antitumor agent selected from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum coordination compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, biological response modifiers and other antitumor agents (here, the definition of each antitumor agent is the same as that defined hereinabove) or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

The invention still further relates to a method for the treatment of cancer, comprising administering simultaneously, separately or sequentially a therapeutically effective amount of a compound represented by the above-described Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof in combination with a therapeutically effective amount of an antitumor agent selected

13

from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum coordination compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, interferons, biological response modifiers and other antitumor agents (here, definition of each antitumor agent is the same as that defined hereinabove) or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

Furthermore, the invention relates to the use of an Aurora selective A inhibitor for the manufacture of a medicament for the treatment of cancer; and the use of an Aurora selective A inhibitor in combination with an antitumor agent for the manufacture of a medicament for the treatment of cancer; and also relates to a method of treating cancer to a mammal (particularly a human) which comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of an Aurora selective A inhibitor; and a method of treating cancer in a mammal (particularly a human) which comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of an Aurora selective A inhibitor in combination with a therapeutically effective amount of an antitumor agent.

The invention relates to a pharmaceutical composition comprising as active ingredient an Aurora selective A inhibitor; and a pharmaceutical composition comprising as active ingredient an Aurora selective A inhibitor, together with an antitumor agent.

Next, symbols and terms used in the present specification will be explained.

The term "lower alkyl" in the above Formula (I) denotes a linear or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, and examples thereof include, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl and hexyl, among these methyl being preferred.

The term "cycloalkyl" in the above Formula (I) denotes a 3- to 8-membered aliphatic cyclic group such as, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl.

The "heterocyclic group" in the Formula (I) refers to an "aromatic heterocyclic group" or "aliphatic heterocyclic group". Here, the "aromatic heterocyclic group" refers to an aromatic heterocyclic group containing, in addition to a carbon atom(s), at least one heteroatom such as a nitrogen atom, an oxygen atom or the like, and examples thereof include a 5- to 7-membered monocyclic heterocyclic group, a fused-ring heterocyclic group formed by fusion of a 3- to 8-membered ring to the monocyclic heterocyclic group, and the like. Specifically, a thienyl group, a pyrrolyl group, a thiazolyl group, an imidazolyl group, a pyrazolyl group, an oxazolyl group, a pyridyl group, a pyrazinyl group, a pyrimidinyl group, a pyridazinyl group, an isoxazolyl group, an isoquinolyl group, an isoindolyl group, an indazolyl group, an indolyl group, a quinoxalinyl group, a quinolyl group, a benzoimidazolyl group, a benzofuranyl group and the like may be mentioned. On the other hand, the "aliphatic heterocyclic group" refers to a saturated or unsaturated aliphatic heterocyclic group containing, in addition to a carbon atom(s), at least one atom selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom in addition to carbon atoms, and having a monocyclic ring or a bicyclic or tricyclic fused ring. Examples thereof include an azetidyl group, a pyrrolidinyl group, a piperidinyl group, a

19
piperazinyl group, a morpholino group, a tetrahydrofuranyl group, an imidazolidinyl group, a thiomorpholino group, a tetrahydroquinolyl group, a tetrahydroisoquinolyl group and the like.

The term "5- or 6-membered aliphatic heterocyclic group" in the above Formula (I) denotes a 5- or 6-membered aliphatic cyclic group containing at least one atom selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom in addition to carbon atoms, and examples thereof include pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholino, tetrahydrofuranyl, imidazolidinyl and thiomorpholino. Further, for the aliphatic heterocyclic group, two hydrogen atoms which are bonded to the same carbon atom may be substituted with an oxo group, and also, adjacent carbon atoms constituting the ring of the aliphatic heterocyclic group may be double-bonded.

The term "5- or 6-membered aromatic heterocyclic group" in the above Formula (I) denotes a 5- or 6-membered aromatic cyclic group containing at least one atom selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom in addition to carbon atoms, and examples thereof include thienyl, pyrrolyl, furyl, thiazolyl, imidazolyl and oxazolyl.

The term "halogen atom" in the above Formula (I) is, for example, fluorine atom, chlorine atom, bromine atom or iodine atom. Among them, for example, fluorine atom, chlorine atom or bromine atom is preferred.

The term "lower alkylamino" in the above Formula (I) denotes a group in which amino is N-substituted with the above-described "lower alkyl", and examples thereof include N-methylamino, N-ethylamino, N-propylamino, N-isopropylamino, N-butylamino, N-isobutylamino, N-tert-butylamino, N-pentylamino and N-hexylamino.

The term "di-lower alkylamino" in the above Formula (I) denotes a group in which amino is N,N-disubstituted with the above-described "lower alkyl", and examples thereof include N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino, N,N-dipropylamino, N,N-diisopropylamino, N,N-dibutylamino, N,N-diisobutylamino, N,N-di-tert-butylamino, N,N-dipentylamino, N,N-dihexylamino, N-ethyl-N-methylamino and N-methyl-N-propylamino.

The term "lower alkylsulfonyl" in the above Formula (I) denotes a group in which the above-described "lower alkyl" is bonded to sulfonyl, and examples thereof include methylsulfonyl, ethylsulfonyl and butylsulfonyl.

The term "lower alkylsulfonylamino" in the above Formula (I) denotes a group in which the above-described "lower alkylsulfonyl" is bonded to amino, and examples thereof include methylsulfonylamino, ethylsulfonylamino and butylsulfonylamino.

The term "lower alkoxy" in the above Formula (I) denotes a group in which "lower alkyl" is bonded to oxygen atom, and examples thereof include methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, neopentyloxy, hexyloxy and isohexyloxy.

The term "lower alkoxycarbonyl" in the above Formula (I) denotes a group in which "lower alkoxy" is bonded to carbonyl, and examples thereof include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, tert-

butoxycarbonyl, pentyloxycarbonyl, neopentyloxycarbonyl, hexyloxycarbonyl and isohexyloxycarbonyl.

The term "lower alkoxy carbonylamino" in the above Formula (I) denotes a group in which "lower alkoxy carbonyl" is bonded to amino, and examples thereof include methoxycarbonylamino, ethoxycarbonylamino, propoxycarbonylamino, isopropoxycarbonylamino, butoxycarbonylamino, isobutoxycarbonylamino, sec-butoxycarbonylamino, tert-butoxycarbonylamino, pentyloxycarbonylamino, neopentyloxycarbonylamino, hexyloxycarbonylamino and isohexyloxycarbonylamino.

The term "lower alkanoyl" in the above Formula (I) denotes a group in which the above-described "lower alkyl" is bonded to carbonyl, and examples thereof include acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl and pentanoyl.

The term "lower alkanoyloxy" in the above Formula (I) denotes a group in which the above-described "lower alkanoyl" is bonded to an oxygen atom, and examples thereof include acetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, valeryloxy, isovaleryloxy, pivaloyloxy and pentanoyloxy.

The term "lower alkylthio" in the above Formula (I) denotes a substituent in which the above-described "lower alkyl" is bonded to sulfur atom, and examples thereof include methylthio, ethylthio and butylthio.

The term "selective inhibitor of Aurora A" used in the present specification is a compound or a drug which selectively inhibits Aurora A as compared with Aurora B. The "selective inhibitor of Aurora A" is preferably a compound or a drug of which inhibitory activities against Aurora A are at least ten times the activities against Aurora B; and more preferably a compound or a drug of which inhibitory activities against Aurora A are at least hundred times the activities against Aurora B.

Explanation for the term "pharmaceutically acceptable salt of ester thereof" or the term "pharmaceutically acceptable carrier or diluent" used in the specification still will be given later.

The term "treatment of cancer" as used in the specification means inhibition of cancer cell growth by administering an antitumor agent to a cancer patient. Preferably, this treatment enables retrogression of cancer growth, that is, reduction in the measurable cancer size. More preferably, such treatment completely eliminates cancer.

The term "cancer" as used in the specification refers to solid cancer and hematopoietic cancer. Here, examples of solid cancer include cerebral tumor, head and neck cancer, esophageal cancer, thyroid cancer, small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, breast cancer, stomach cancer, gallbladder and bile duct cancer, liver cancer, pancreas cancer, colon cancer, rectal cancer, ovarian cancer, chorioepithelioma, uterine cancer, cervical cancer, renal pelvic and ureteral cancer, bladder cancer, prostate cancer, penile cancer, testicular cancer, embryonal cancer, wilms tumor, skin cancer, malignant melanoma, neuroblastoma, osteosarcoma, Ewing's tumor and soft tissue sarcoma. On the other hand, examples of hematopoietic cancer include acute leukemia, chronic lymphatic leukemia,

chronic myelocytic leukemia, polycythemia vera, malignant lymphoma, multiple myeloma and non-Hodgkins' lymphoma.

The term "preparation" as used in the specification includes oral preparations and parenteral preparations. Examples of oral preparations include tablets, capsules, powders and granules, while
5 examples of parenteral preparations include sterilized liquid preparations such as solutions or suspensions, specifically injections or drip infusions. Preferably, they are intravenous injections or intravenous drip infusions, and more preferably intravenous drip infusions.

The term "combined preparation" as used in the specification refers to those comprising two or more preparations for simultaneous, separate or sequential administration in the treatment, and such
10 preparation may be a so-called kit type preparation or pharmaceutical composition. The term "combined preparation" also includes those having one or more preparations further combined with the combined preparation comprising two separate preparations used in the treatment of cancer.

The two separate preparations described above can be further combined with, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, at least one preparation comprising at least one
15 antitumor agent selected from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum coordination compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, interferons, biological response modifiers and other antitumor agents (here, definition of each antitumor agent is the same as that defined above), or a pharmaceutically acceptable salt or ester
20 thereof. In this case, the above-mentioned at least one preparation that has been further combined can be administered simultaneously, separately or sequentially with respect to the two separate preparations. For example, a combined preparation comprising three preparations may include that is comprised of a preparation including a preparation containing the compound represented by the above Formula (I), a preparation containing 5-fluorouracil and a preparation containing leucovorin.

25 Here, in the above-mentioned combined preparation, either or both of the two separate preparations may be an oral preparation; and also one may be an oral preparation, while another may be a parental preparation (injections or drip infusions).

The term "preparation" according to the invention may usually comprise a therapeutically effective amount of a compound according to the invention, together with a pharmaceutically
30 acceptable carrier or diluent. This technique of formulation is considered to be a technical common knowledge to those having ordinary skill in the pertinent art and is well known. Preferably, oral preparations, intravenous drip infusions or injections can be prepared in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, by various methods that are well known in the art.

In the case of using the combined preparation according to the invention, the term
35 "administration" as used in the present specification refers to parenteral administration and/or oral administration, and preferably oral administration. Thus, when a combined preparation is administered, both administrations may be parenteral; one administration may be parenteral while the other may be oral; or both administrations may be oral. Preferably, both preparations in the combined preparation

are administered orally. Here, the term "parenteral administration" is, for example, intravenous administration, subcutaneous administration or intramuscular administration, and preferably it is intravenous administration. Even when three or more preparations are combined and administered, every preparation may be orally administered.

5 In the embodiment of the present invention, a compound represented by the above Formula (I) may be administered simultaneously with other antitumor agent(s). Further, it is possible to administer the compound represented by the above Formula (I) first and then another antitumor agent consecutively, or alternatively it is possible to administer another antitumor agent first and then the compound represented by the above Formula (I) consecutively. It is also possible to administer the
10 compound represented by the above Formula (I) first and then separately administer another antitumor agent after a while, or alternatively it is possible to administer another antitumor agent first and then separately administer the compound represented by the above Formula (I) after a while. The order and the time interval for the administration may be appropriately selected by a person skilled in the art in accordance with, for example, a preparation containing the compound represented by the above
15 Formula (I) used and a preparation containing an antitumor agent that is used in combination therewith, the type of the cancer cells to be treated and the condition of the patient. For example, in the case of administering the compound represented by the above Formula (I) and paclitaxel or docetaxel, preferably paclitaxel or docetaxel is administered first, and then the compound represented by the above Formula (I) is administered sequentially or separately after a while.

20 The term "simultaneously" as used in the specification refers to the use of preparations for the treatment substantially at the same time, whereas the term "separately" refers to the separate use of preparations for the treatment at different times such that, for example, one agent is used on the first day and another agent is used on the second day for the treatment. The term "sequentially" refers to the use of preparations in such an order that, for example, one agent is first used and another agent is
25 used after a predetermined period of time for the treatment.

The term "antitumor alkylating agent" as used in the present specification refers to an alkylating agent having antitumor activity, and the term "alkylating agent" herein generally refers to an agent giving an alkyl group in the alkylation reaction in which a hydrogen atom of an organic compound is substituted with an alkyl group. The term "antitumor alkylating agent" may be
30 exemplified by nitrogen mustard N-oxide, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, busulfan, mitobronitol, carboquone, thiotepa, ranimustine, nimustine, temozolomide or carmustine.

The term "antitumor antimetabolite" as used in the specification refers to an antimetabolite having antitumor activity, and the term "antimetabolite" herein includes, in a broad sense, substances which disturb normal metabolism and substances which inhibit the electron transfer system to prevent
35 the production of energy-rich intermediates, due to their structural or functional similarities to metabolites that are important for living organisms (such as vitamins, coenzymes, amino acids and saccharides). The term "antitumor antimetabolites" may be exemplified methotrexate, 6-mercaptopurine riboside, mercaptopurine, 5-fluorouracil, tegafur, doxifluridine, carmofur, cytarabine,

cytarabine ocfosfate, enocitabine, S-1, gemcitabine, fludarabine or pemetrexed disodium, and preferred are 5-fluorouracil, S-1, gemcitabine and the like.

The term "antitumor antibiotic" as used in the specification refers to an antibiotic having antitumor activity, and the "antibiotic" herein includes substances that are produced by microorganisms or by organic synthesis and inhibit cell growth and other functions of microorganisms and of other living organisms. The term "antitumor antibiotic" may be exemplified by actinomycin D, doxorubicin, daunorubicin, neocarzinostatin, bleomycin, peplomycin, mitomycin C, aclarubicin, pirarubicin, epirubicin, zinostatin stimalamer, idarubicin, sirolimus or valrubicin.

The term "plant-derived antitumor agent" as used in the specification includes compounds having antitumor activities which originate from plants, or compounds prepared by applying chemical modification to the foregoing compounds. The term "plant-derived antitumor agent" may be exemplified by vincristine, vinblastine, vindesine, etoposide, sobuzoxane, docetaxel, paclitaxel and vinorelbine, and preferred are docetaxel and paclitaxel.

The term "antitumor camptothecin derivative" as used in the specification refers to compounds that are structurally related to camptothecin and inhibit cancer cell growth, including camptothecin *per se*. The term "antitumor camptothecin derivative" is not particularly limited to, but may be exemplified by, camptothecin, 10-hydroxycamptothecin, topotecan, irinotecan or 9-aminocamptothecin, with camptothecin, topotecan and irinotecan being preferred. Further, irinotecan is metabolized in vivo and exhibits antitumor effect as SN-38. The action mechanism and the activity of the camptothecin derivatives are believed to be virtually the same as those of camptothecin (e.g., Nitta, et al., *Gan to Kagaku Ryoho*, 14, 850-857 (1987)).

The term "antitumor platinum coordination (platinum-complex) compound" as used in the specification refers to a platinum coordination compound having antitumor activity, and the term "platinum coordination compound" herein refers to a platinum coordination compound which provides platinum in ion form. Preferred platinum compounds include cisplatin; cis-diamminediaquoplatinum (II)-ion; chloro(diethylenetriamine)-platinum (II) chloride; dichloro(ethylenediamine)-platinum (II); diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum (II) (carboplatin); spiroplatin; iroplatin; diammine(2-ethylmalonato)platinum (II); ethylenediaminemalonatoplatinum (II); aqua(1,2-diaminodicyclohexane)sulfatoplatinum (II); aqua(1,2-diaminodicyclohexane)malonatoplatinum (II); (1,2-diaminocyclohexane)malonatoplatinum (II); (4-carboxyphthalato)(1,2-diaminocyclohexane) platinum (II); (1,2-diaminocyclohexane)-(isocitrato)platinum (II); (1,2-diaminocyclohexane)oxalatoplatinum (II); ormaplatin; tetraplatin; carboplatin, nedaplatin and oxaliplatin, and preferred is carboplatin or oxaliplatin. Further, other antitumor platinum coordination compounds mentioned in the specification are known and are commercially available and/or producible by a person having ordinary skill in the art by conventional techniques.

The term "antitumor tyrosine kinase inhibitor" as used in the specification refers to a tyrosine kinase inhibitor having antitumor activity, and the term "tyrosine kinase inhibitor" herein refers to a chemical substance inhibiting "tyrosine kinase" which transfers a γ -phosphate group of ATP to a

hydroxy group of a specific tyrosine in protein. The term "antitumor tyrosine kinase inhibitor" may be exemplified by gefitinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, dasatinib, or erlotinib.

The term "monoclonal antibody" as used in the specification, which is also known as single clonal antibody, refers to an antibody produced by a monoclonal antibody-producing cell, and
5 examples thereof include cetuximab, bevacizumab, rituximab, alemtuzumab and trastuzumab.

The term "interferon" as used in the specification refers to an interferon having antitumor activity, and it is a glycoprotein having a molecular weight of about 20,000 which is produced and secreted by most animal cells upon viral infection. It has not only the effect of inhibiting viral growth but also various immune effector mechanisms including inhibition of growth of cells (in particular,
10 tumor cells) and enhancement of the natural killer cell activity, thus being designated as one type of cytokine. Examples of "interferon" include interferon α , interferon α -2a, interferon α -2b, interferon β , interferon γ -1a and interferon γ -n1.

The term "biological response modifier" as used in the specification is the so-called biological response modifier or BRM and is generally the generic term for substances or drugs for modifying the defense mechanisms of living organisms or biological responses such as survival, growth or
15 differentiation of tissue cells in order to direct them to be useful for an individual against tumor, infection or other diseases. Examples of the "biological response modifier" include krestin, lentinan, sizofiran, picibanil and ubenimex.

The term "other antitumor agent" as used in the specification refers to an antitumor agent
20 which does not belong to any of the above-described agents having antitumor activities. Examples of the "other antitumor agent" include mitoxantrone, L-asparaginase, procarbazine, dacarbazine, hydroxycarbamide, pentostatin, tretinoin, alefacept, darbepoetin alfa, anastrozole, exemestane, bicalutamide, leuporelin, flutamide, fulvestrant, pegaptanib octasodium, denileukin diftitox, aldesleukin, thyrotropin alfa, arsenic trioxide, bortezomib, capecitabine, and goserelin.

The above-described terms "antitumor alkylating agent", "antitumor antimetabolite",
25 "antitumor antibiotic", "plant-derived antitumor agent", "antitumor platinum coordination compound", "antitumor camptothecin derivative", "antitumor tyrosine kinase inhibitor", "monoclonal antibody", "interferon", "biological response modifier" and "other antitumor agent" are all known and are either commercially available or producible by a person skilled in the art by methods known *per se* or by
30 well-known or conventional methods. The process for preparation of gefitinib is described, for example, in USP No. 5,770,599; the process for preparation of cetuximab is described, for example, in WO 96/40210; the process for preparation of bevacizumab is described, for example, in WO 94/10202; the process for preparation of oxaliplatin is described, for example, in USP Nos. 5,420,319 and 5,959,133; the process for preparation of gemcitabine is described, for example, in USP Nos.
35 5,434,254 and 5,223,608; and the process for preparation of camptothecin is described in USP Nos. 5,162,532, 5,247,089, 5,191,082, 5,200,524, 5,243,050 and 5,321,140; the process for preparation of irinotecan is described, for example, in USP No. 4,604,463; the process for preparation of topotecan is described, for example, in USP No. 5,734,056; the process for preparation of temozolomide is

described, for example, in JP-B No. 4-5029; and the process for preparation of rituximab is described, for example, in JP-W No. 2-503143.

The above-mentioned antitumor alkylating agents are commercially available, as exemplified by the following: nitrogen mustard N-oxide from Mitsubishi Pharma Corp. as Nitromin (tradename);
 5 cyclophosphamide from Shionogi & Co., Ltd. as Endoxan (tradename); ifosfamide from Shionogi & Co., Ltd. as Ifomide (tradename); melphalan from GlaxoSmithKline Corp. as Alkeran (tradename); busulfan from Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. as Mablin (tradename); mitobronitol from Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. as Myebrol (tradename); carboquone from Sankyo Co., Ltd. as Esquinon (tradename); thiotepea from Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd. as Tespamin (tradename); ranimustine
 10 from Mitsubishi Pharma Corp. as Cymerin (tradename); nimustine from Sankyo Co., Ltd. as Nidran (tradename); temozolomide from Schering Corp. as Temodar (tradename); and carmustine from Guilford Pharmaceuticals Inc. as Gliadel Wafer (tradename).

The above-mentioned antitumor antimetabolites are commercially available, as exemplified by the following: methotrexate from Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. as Methotrexate (tradename); 6-
 15 mercaptopurine riboside from Aventis Corp. as Thioinosine (tradename); mercaptopurine from Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. as Leukerin (tradename); 5-fluorouracil from Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. as 5-FU (tradename); tegafur from Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. as Futraful (tradename); doxyfluridine from Nippon Roche Co., Ltd. as Furutulon (tradename); carmofur from Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. as Yamafur (tradename); cytarabine from Nippon Shinyaku Co., Ltd. as
 20 Cylocide (tradename); cytarabine ocfosfate from Nippon Kayaku Co., Ltd. as Strasid(tradename); enocitabine from Asahi Kasei Corp. as Sanrabin (tradename); S-1 from Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. as TS-1 (tradename); gemcitabine from Eli Lilly & Co. as Gemzar (tradename); fludarabine from Nippon Schering Co., Ltd. as Fludara (tradename); and pemetrexed disodium from Eli Lilly & Co. as Alimta (tradename).

25 The above-mentioned antitumor antibiotics are commercially available, as exemplified by the following: actinomycin D from Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. as Cosmegen (tradename); doxorubicin from Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. as adriacin (tradename); daunorubicin from Meiji Seika Kaisha Ltd. as Daunomycin; neocarzinostatin from Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. as Neocarzinostatin (tradename); bleomycin from Nippon Kayaku Co., Ltd. as Bleo (tradename);
 30 pepromycin from Nippon Kayaku Co, Ltd. as Pepro (tradename); mitomycin C from Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. as Mitomycin (tradename); aclarubicin from Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. as Aclacinon (tradename); pirarubicin from Nippon Kayaku Co., Ltd. as Pinorubicin (tradename); epirubicin from Pharmacia Corp. as Pharmorubicin (tradename); zinostatin stimalamer from Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. as Smancs (tradename); idarubicin from Pharmacia Corp. as
 35 Idamycin (tradename); sirolimus from Wyeth Corp. as Rapamune (tradename); and valrubicin from Anthra Pharmaceuticals Inc. as Valstar (tradename).

The above-mentioned plant-derived antitumor agents are commercially available, as exemplified by the following: vincristine from Shionogi & Co., Ltd. as Oncovin (tradename);

vinblastine from Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. as Vinblastine (tradename); vindesine from Shionogi & Co., Ltd. as Fildesin (tradename); etoposide from Nippon Kayaku Co., Ltd. as Lastet (tradename); sobuzoxane from Zenyaku Kogyo Co., Ltd. as Perazolin (tradename); docetaxel from Aventis Corp. as Taxotere (tradename); paclitaxel from Bristol-Myers Squibb Co. as Taxol (tradename); and vinorelbine
5 from Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. as Navelbine (tradename).

The above-mentioned antitumor platinum coordination compounds are commercially available, as exemplified by the following: cisplatin from Nippon Kayaku Co., Ltd. as Randa (tradename); carboplatin from Bristol-Myers Squibb Co. as Paraplatin (tradename); nedaplatin from Shionogi & Co., Ltd. as Aqupla (tradename); and oxaliplatin from Sanofi-Synthelabo Co. as Eloxatin (tradename).

10 The above-mentioned antitumor camptothecin derivatives are commercially available, as exemplified by the following: irinotecan from Yakult Honsha Co., Ltd. as Campto (tradename); topotecan from GlaxoSmithKline Corp. as Hycamtin (tradename); and camptothecin from Aldrich Chemical Co., Inc., U.S.A.

The above-mentioned antitumor tyrosine kinase inhibitors are commercially available, as
15 exemplified by the following: gefitinib from AstraZeneca Corp. as Iressa (tradename); imatinib from Novartis AG as Gleevec (tradename); sorafenib from Bayer as Nexavar (tradename); sunitinib from Pfizer as Sutent (tradename); dasatinib from Bristol Myers Squibb as Sprycel (tradename); and erlotinib from OSI Pharmaceuticals Inc. as Tarceva (tradename).

The above-mentioned monoclonal antibodies are commercially available, as exemplified by
20 the following: cetuximab from Bristol-Myers Squibb Co. as Erbitux (tradename); bevacizumab from Genentech, Inc. as Avastin (tradename); rituximab from Biogen Idec Inc. as Rituxan (tradename); alemtuzumab from Berlex Inc. as Campath (tradename); and trastuzumab from Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. as Herceptin (tradename).

The above-mentioned interferons are commercially available, as exemplified by the following:
25 interferon α from Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd. as Sumiferon (tradename); interferon α -2a from Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. as Canferon-A (tradename); interferon α -2b from Schering-Plough Corp. as Intron A (tradename); interferon β from Mochida Pharmaceutical Co., Ltd. as IFN β (tradename); interferon γ -1a from Shionogi & Co., Ltd. as Imunomax- γ (tradename); and interferon γ -n1 from Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. as Ogamma (tradename).

30 The above-mentioned biological response modifiers are commercially available, as exemplified by the following: krestin from Sankyo Co., Ltd. as krestin (tradename); lentinan from Aventis Corp. as Lentinan (tradename); sizofiran from Kaken Seiyaku Co., Ltd. as Sonifiran (tradename); picibanil from Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. as Picibanil (tradename); and ubenimex from Nippon Kayaku Co., Ltd. as Bestatin (tradename).

35 The above-mentioned other antitumor agents are commercially available, as exemplified by the following: mitoxantrone from Wyeth Lederle Japan, Ltd. as Novantrone (tradename); L-asparaginase from Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. as Leunase (tradename); procarbazine from Nippon Roche Co., Ltd. as Natulan (tradename); dacarbazine from Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. as Dacarbazine

(tradename); hydroxycarbamide from Bristol-Myers Squibb Co. as Hydrea (tradename); pentostatin from Kagaku Oyobi Kessei Ryoho Kenkyusho as Coforin (tradename); tretinoin from Nippon Roche Co., Ltd. as Vesanoid (tradename); alefacept from Biogen Idec Inc. as Amevive (tradename); darbepoetin alfa from Amgen Inc. as Aranesp (tradename); anastrozole from AstraZeneca Corp. as Arimidex (tradename); exemestane from Pfizer Inc. as Aromasin (tradename); bicalutamide from AstraZeneca Corp. as Casodex (tradename); leuporelin from Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. as Leuplin (tradename); flutamide from Schering-Plough Corp. as Eulexin (tradename); fulvestrant from AstraZeneca Corp. as Faslodex (tradename); pegaptanib octasodium from Gilead Sciences, Inc. as Macugen (tradename); denileukin diftitox from Ligand Pharmaceuticals Inc. as Ontak (tradename); aldesleukin from Chiron Corp. as Proleukin (tradename); thyrotropin alfa from Genzyme Corp. as Thyrogen (tradename); arsenic trioxide from Cell Therapeutics, Inc. as Trisenox (tradename); bortezomib from Millennium Pharmaceuticals, Inc. as Velcade (tradename); capecitabine from Hoffmann-La Roche, Ltd. as Xeloda (tradename); and goserelin from AstraZeneca Corp. as Zoladex (tradename).

The term "antitumor agent" as used in the specification includes the above-described "antitumor alkylating agent", "antitumor antimetabolite", "antitumor antibiotic", "plant-derived antitumor agent", "antitumor platinum coordination compound", "antitumor camptothecin derivative", "antitumor tyrosine kinase inhibitor", "monoclonal antibody", "interferon", "biological response modifier" and "other antitumor agent".

The term "aminopyridine derivative" as used in the specification includes, but is not limited to, any compound having a pyridyl group or a pyridine analogue group, any of which is substituted with an amino group. It is exemplified by a compound of the above General Formula (I), and preferably any one compound of the below-mentioned (a) to (e): a compound which is:

(a) trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid (Example 1 and 2);

(b) trans-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid (Example 4);

(c) trans-4-(2,3-dichlorophenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid (Example 5);

(d) trans-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid (Example 7);

(e) trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyrazin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxamide (Example 11);

(f) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one (Example 13);

(g) 5-(trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one (Example 14);

(h) 5-(trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyrazin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one (Example 17); or

(i) 5-(trans-4-((2,3-dichlorophenyl)sulfonyl)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one (Example 24),

5 or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

Embodiments of the compound represented by the above General Formula (I) will be illustrated in more detail.

R_1 is a hydrogen atom, F, CN, COOR_{a1} , $\text{CONR}_{a2}\text{R}_{a2}'$, $\text{NR}_{a3}\text{COR}_{a3}'$, $\text{CONR}_{a4}\text{OR}_{a4}'$, $\text{NR}_{a5}\text{CONR}_{a5}'\text{R}_{a5}''$, $\text{NR}_{a6}\text{COOR}_{a6}'$, $\text{SO}_2\text{NR}_{a7}\text{R}_{a7}'$, $\text{NR}_{a8}\text{SO}_2\text{R}_{a8}'$, COR_{a9} , $\text{SO}_2\text{R}_{a10}$, NO_2 , OR_{a11} , or $\text{NR}_{a12}\text{R}_{a12}'$,

10 wherein:

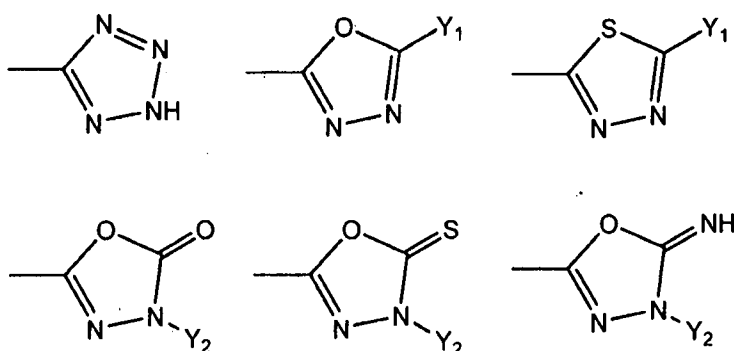
R_{a1} , R_{a3} , R_{a4} , R_{a5} , R_{a6} , and R_{a8} are each independently a hydrogen atom or lower alkyl;

R_{a2} , R_{a2}' , R_{a5}' , R_{a5}'' , R_{a7} , R_{a7}' , R_{a12} , and R_{a12}' are each independently a hydrogen atom or lower alkyl which may be substituted with one or more of the same or different substituents selected from <substituent group L_1 >, wherein <substituent group L_1 > is a halogen atom, hydroxy, nitro, cyano, amino, carbamoyl, aminosulfonyl, imino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonylamino, lower alkoxy, lower alkoxy carbonyl, lower alkoxy carbonylamino, lower alkanoyl, lower alkanoyloxy, lower alkylthio, and carboxyl; provided, however, that R_{a2} and R_{a2}' ; R_{a5}' and R_{a5}'' ; R_{a7} and R_{a7}' ; R_{a12} and R_{a12}' each independently, together with the nitrogen atom which they bind to, may form a 5-membered or 6-membered aromatic or aliphatic heterocyclic group which may be substituted with one or more of the same or different substituents selected from <substituent group L_2 >, wherein <substituent group L_2 > is a halogen atom, hydroxy, amino, and hydroxymethyl;

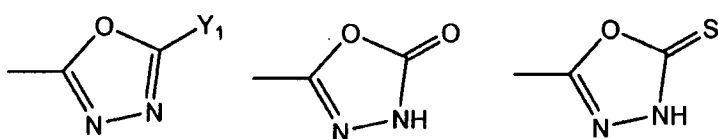
R_{a3}' , R_{a4}' , R_{a6}' , R_{a8}' , R_{a9} , R_{a10} and R_{a11} are each independently a hydrogen atom or lower alkyl which may be substituted with one or more of the same or different substituents selected from <substituent group L_1 >; or

25 R_1 is a lower alkyl which may be substituted with one or more of the same or different substituents selected from <substituent group M>, wherein <substituent group M> is a halogen atom, hydroxy, nitro, cyano, amino, carbamoyl, aminosulfonyl, imino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonylamino, lower alkoxy, lower alkoxy carbonyl, lower alkoxy carbonylamino, lower alkanoyl, lower alkanoyloxy, lower alkylthio, and carboxyl; or

30 R_1 is a heterocyclic group selected from the following, wherein Y_1 and Y_2 are the same and different, and each a hydrogen atom or lower alkyl which may be substituted:



Preferably, R₁ is OH, COOH, or CONR_{a2}R_{a2}' wherein R_{a2} and R_{a2}' are the same or different, and each a hydrogen atom or lower alkyl having one to three carbon atoms; or R₁ is selected from the following:



<substituent group L₁> is a halogen atom, hydroxy, nitro, cyano, amino, carbamoyl, aminosulfonyl, imino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonylamino, lower alkoxy, lower alkoxy carbonyl, lower alkoxy carbonylamino, lower alkanoyl, lower alkanoyloxy, lower alkylthio, and carboxyl; preferably, a hydrogen atom, hydroxy, amino, carbamoyl, lower alkylamino, di-lower alkylamino, and lower alkoxy.

< substituent group L₂> is a halogen atom, hydroxy, amino, and hydroxymethyl; preferably hydroxy and hydroxymethyl.

<substituent group M> is a halogen atom, hydroxy, nitro, cyano, amino, carbamoyl, aminosulfonyl, imino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonylamino, lower alkoxy, lower alkoxy carbonyl, lower alkoxy carbonylamino, lower alkanoyl, lower alkanoyloxy, lower alkylthio, and carboxyl; preferably, a hydroxy, carbamoyl, aminosulfonyl, lower alkylsulfonylamino, and carboxyl.

R₂ is O, S, SO, SO₂, NH, NR_b, or CR_{c1}R_{c2} wherein R_b is a lower alkyl which may be substituted, and R_{c1} and R_{c2}, which may be the same or different, are a hydrogen atom or lower alkyl which may be substituted.

Preferably, R₂ is O, S, SO, or SO₂; more preferably, O.

R₃ is a phenyl which may be substituted; preferably, R₃ is a phenyl which is substituted; more preferably, R₃ is phenyl of which 2nd and 3rd positions are substituted with the same or different two substituents selected from F, Cl, CF₃, and CN.

X₂ is CH, CX_{2a}, or N wherein:

X_{2a} is a lower alkyl; or

25

X_{2a} is a substituent selected from <substituent group A_1 >, or lower alkyl which is substituted with one or more of the same or different substituents selected from <substituent group A_1 >, wherein <substituent group A_1 > is halogen atom; cyano; hydroxy; lower alkylamino; di-lower alkylamino; lower alkoxy which may be substituted with one or more hydroxy groups; lower alkylthio; and lower alkylsulfonyl; or

X_{2a} is COOR_{x1} , $\text{CONR}_{x2}\text{R}_{x3}$, NHCOR_{x1} , $\text{NHCONR}_{x2}\text{R}_{x3}$, $\text{NHSO}_2\text{NR}_{x2}\text{R}_{x3}$, $\text{NR}_{x4}\text{R}_{x5}$, or $\text{CH}_2\text{NR}_{x4}\text{R}_{x5}$, wherein:

R_{x1} is a hydrogen atom or lower alkyl which may be substituted;

R_{x2} and R_{x3} , which may be the same or different, are each a hydrogen atom, lower alkyl which may be substituted, or cycloalkyl which may be substituted; or alternatively R_{x2} and R_{x3} , together with the nitrogen atom to which they bond, form a 5- or 6-membered aliphatic heterocyclic group which contains at least one atom selected from N, O and S and which may be substituted; and

R_{x4} and R_{x5} , which may be the same or different, are a hydrogen atom, lower alkyl that may be substituted, or cycloalkyl that may be substituted; or

X_{2a} is a 5- to 6-membered aliphatic heterocyclic group which contains at least one atom selected from N, O and S and which may be substituted, wherein two hydrogen atoms that are bonded to the same carbon atom of the aliphatic heterocyclic group may be substituted with oxo and neighboring two carbon atoms constituting the aliphatic heterocyclic ring may form a double-bond; or lower alkyl which is substituted with the aliphatic heterocyclic group; or

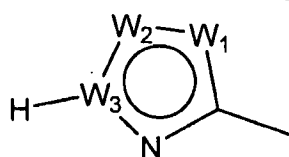
X_{2a} is a 5- to 6-membered aromatic heterocyclic group which contains at least one atom selected from N, O and S and which may be substituted; or lower alkyl which is substituted with the aromatic heterocyclic group.

Preferably, X_2 is CH, CX_{2a} , or N wherein X_{2a} is a lower alkyl.

More preferably, X_2 is CH or N

<substituent group A_1 > is halogen atom; cyano; hydroxy; lower alkylamino; di-lower alkylamino; lower alkoxy which may be substituted with one or more hydroxy groups; lower alkylthio; and lower alkylsulfonyl; preferably, halogen atom, hydroxy, di-lower alkylamino and lower alkylsulfonyl.

W is the following residue:



wherein:

W_1 is CH, N, NH, O, or S;

W_2 is CH, CW_{2a} , N, NW_{2b} , O or S, wherein W_{2a} and W_{2b} are each independently a hydrogen atom, halogen atom, cyano, lower alkyl having one to two carbon atoms, cycloalkyl having three to five

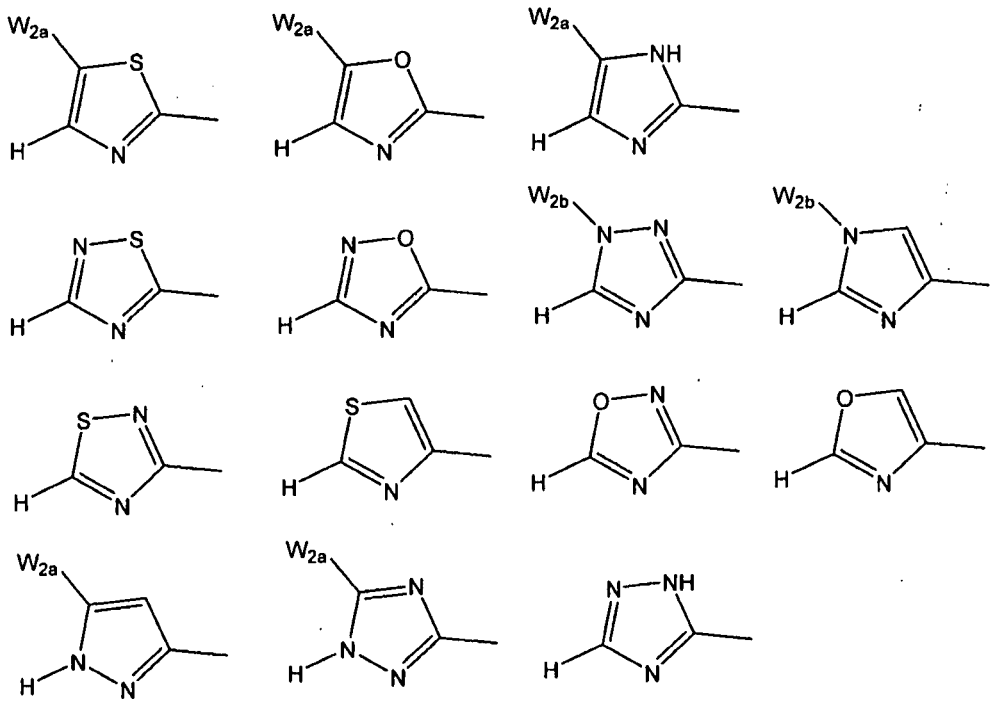
carbon atoms, or lower alkyl having one to two carbon atoms which may be substituted with one or more halogen atoms;

W₃ is C or N; and

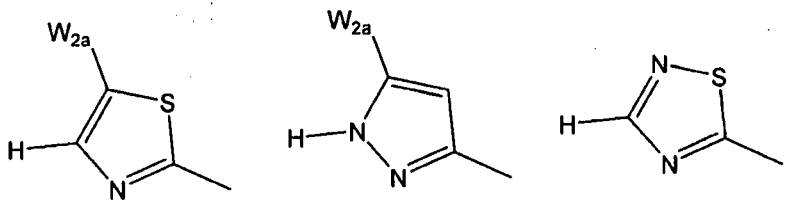
at least one of W₁, W₂, and W₃ is a carbon atom; however two of W₁, W₂, and W₃ are not

5 simultaneously O and S.

W is preferably selected from:

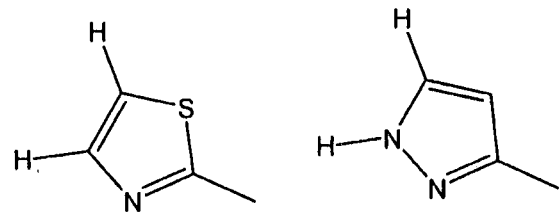


W is more preferably selected from:

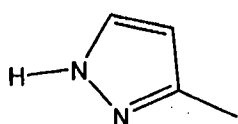


10 wherein W_{2a} is a hydrogen atom, halogen atom, cyano, or methyl which may be substituted with one to three fluorine atoms.

W is particularly preferably selected from:

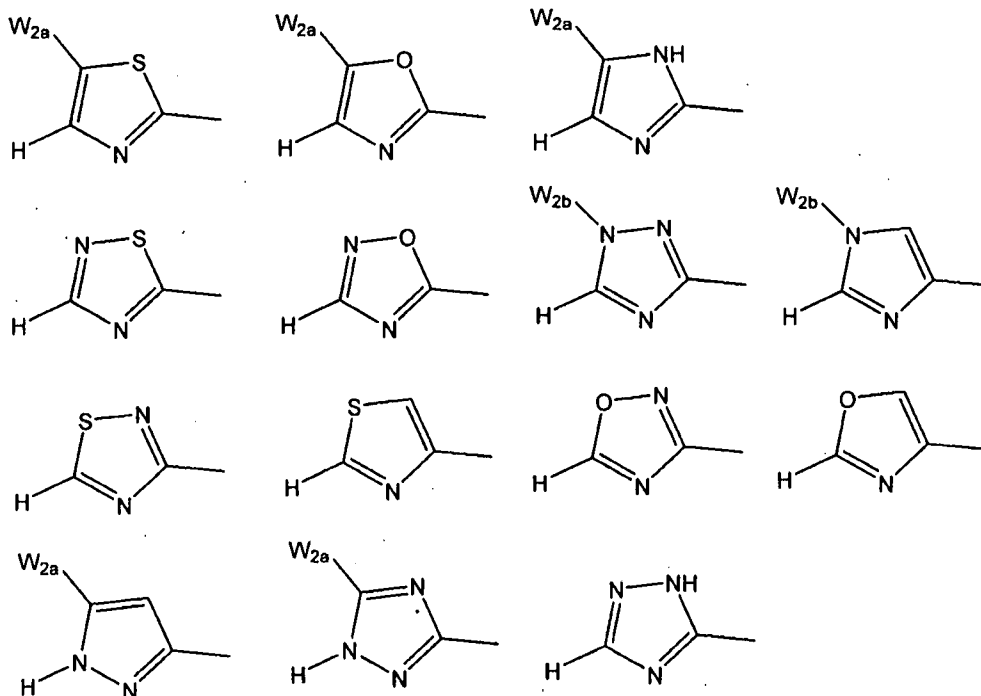


15 W is still more preferably selected from:



A preferred embodiment of the compound represented by the above General Formula (I) can be also expressed as follows:

- 5 (1) The compound as described in above Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein W is selected from:

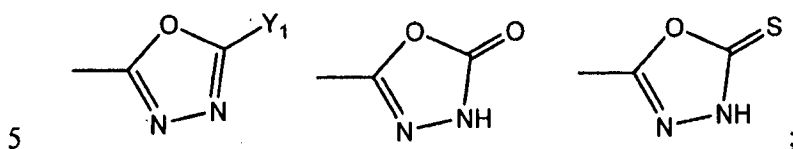


- 10 (2) The compound as described in above (1), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein R_3 is a phenyl of which 2nd and 3rd positions are substituted with the same or different two substituents selected from F, Cl, CF_3 , and CN.

- 15 (3) The compound as described in above (2), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein <substituent group L_1 > is a halogen atom, hydroxy, amino, carbamoyl, lower alkylamino, di-lower alkylamino, and lower alkoxy; and <substituent group M> is a hydroxy, carbamoyl, aminosulfonyl, lower alkylsulfonylamino, and carboxyl.

- (4) The compound as described in above (3), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein X_2 is CH or N.

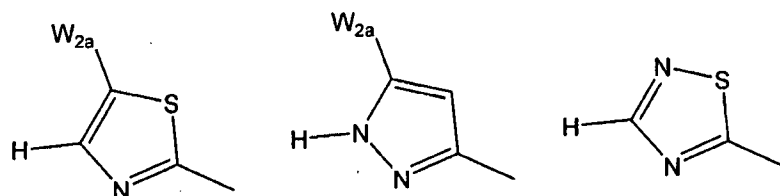
(5) The compound as described in above (4), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein R_1 is OH, COOH, or $\text{CONR}_{a2}\text{R}_{a2}'$ wherein R_{a2} and R_{a2}' are the same or different, and each a hydrogen atom or lower alkyl having one to three carbon atoms; or R_1 is selected from the following:



and R_2 is O, S, SO, or SO_2 .

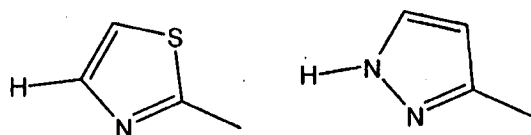
(6) The compound as described in above (5), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein:

10 W is selected from:



wherein W_{2a} is a hydrogen atom, halogen atom, cyano, or methyl which may be substituted with one to three fluorine atoms.

15 (7) The compound as described in above (6), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein W is any one of the following:



(8) A compound which is:

- 20 (a) trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid;
- (b) trans-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid;
- (c) trans-4-(2,3-dichlorophenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid;
- 25 (d) trans-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid;
- (e) trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyrazin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxamide;

29

(f) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one;

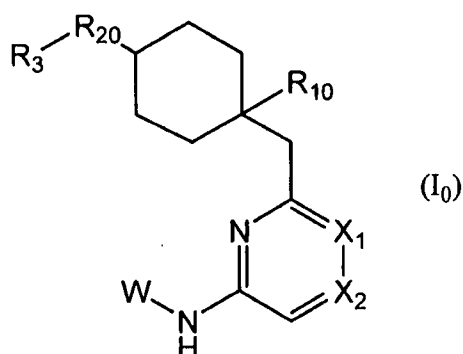
(g) 5-(trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one;

5 (h) 5-(trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyrazin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one; or

(i) 5-(trans-4-((2,3-dichlorophenyl)sulfonyl)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one,

or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

10 Also, in another embodiment, the invention relates to a compound of general formula (I₀):



wherein:

R₁₀ is a hydrogen atom, F, CN, OH, CH₂OH, COOH, or CONR_{a10}R_{a20} wherein R_{a10} and R_{a20}, which may be the same or different, are a hydrogen atom or lower alkyl;

15 R₂₀ is O, S, NH, NR_b, or CR_{c1}R_{c2} wherein R_b is a lower alkyl, and R_{c1} and R_{c2}, which may be the same or different, are a hydrogen atom or lower alkyl;

R₃ is phenyl which may be substituted;

X₁ is CH, CX_{1a}, or N wherein X_{1a} is a lower alkyl which may be substituted;

X₂ is CH, CX_{2a}, or N wherein:

20 X_{2a} is a lower alkyl; or

X_{2a} is a substituent selected from <substituent group A₁>, or lower alkyl which is substituted with one or more of the same or different substituents selected from <substituent group A₁>, wherein <substituent group A₁> is halogen atom; cyano; hydroxy; lower alkylamino; di-lower alkylamino; lower alkoxy which may be substituted with one or more hydroxy groups; lower alkylthio; and lower alkylsulfonyl; or

25 X_{2a} is COOR_{x1}, CONR_{x2}R_{x3}, NHCOR_{x1}, NHCONR_{x2}R_{x3}, NHSO₂NR_{x2}R_{x3}, NR_{x4}R_{x5}, or CH₂NR_{x4}R_{x5}, wherein:

R_{x1} is a hydrogen atom or lower alkyl which may be substituted;

R_{x2} and R_{x3}, which may be the same or different, are each a hydrogen atom, lower alkyl

30 which may be substituted, or cycloalkyl which may be substituted; or alternatively R_{x2} and R_{x3},

together with the nitrogen atom to which they bond, form a 5- or 6-membered aliphatic heterocyclic group which contains at least one atom selected from N, O and S and which may be substituted; and

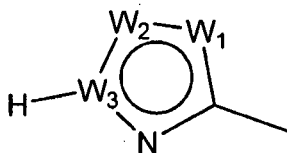
R_{x4} and R_{x5} , which may be the same or different, are a hydrogen atom, lower alkyl that may be substituted, or cycloalkyl that may be substituted; or

5 X_{2a} is a 5- to 6-membered aliphatic heterocyclic group which contains at least one atom selected from N, O and S and which may be substituted, wherein two hydrogen atoms that are bonded to the same carbon atom of the aliphatic heterocyclic group may be substituted with oxo and neighboring two carbon atoms constituting the aliphatic heterocyclic ring may form a double-bond; or lower alkyl which is substituted with the aliphatic heterocyclic group; or

10 X_{2a} is a 5- to 6-membered aromatic heterocyclic group which contains at least one atom selected from N, O and S and which may be substituted; or a lower alkyl which is substituted with the aromatic heterocyclic group;

provided, however, that among X_1 and X_2 , the number of nitrogen is 0 or 1;

W is the following residue:



wherein:

W_1 is CH, N, NH, O, or S;

20 W_2 is CH, CW_{2a} , N, NW_{2b} , O or S, wherein W_{2a} and W_{2b} are each independently a hydrogen atom, halogen atom, cyano, lower alkyl having one to two carbon atoms, cycloalkyl having three to five carbon atoms, or lower alkyl having one to two carbon atoms which may be substituted with one or more halogen atoms;

W_3 is C or N; and

at least one of W_1 , W_2 , and W_3 is a carbon atom; however two of W_1 , W_2 , and W_3 are not simultaneously O and S,

25 or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

Further, in the combined preparation comprising two separate preparations according to the invention, preferably either or both of the two separate preparations are an oral preparation.

30 The combined preparation comprising two separate preparations according to the invention is preferably such that one of the preparations is a preparation containing, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, the following:

(a) trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid;

(b) trans-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid;

31

(c) trans-4-(2,3-dichlorophenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid;

(d) trans-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid;

5 (e) trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyrazin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxamide;

(f) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one;

10 (g) 5-(trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one;

(h) 5-(trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyrazin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one; or

(i) 5-(trans-4-((2,3-dichlorophenyl)sulfonyl)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one,

15 or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof; and

the other preparation is a preparation containing paclitaxel or docetaxel, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

Moreover, the combined preparation comprising, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, two separate preparations according to the invention may be further combined with
20 at least one preparation containing an antitumor agent selected from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum coordination compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, interferons, biological response modifiers and other antitumor agents (here, definition of each antitumor agent is the same as that defined above), or a
25 pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

Also, the pharmaceutical composition according to the invention preferably contains, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, the following:

(a) trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid;

30 (b) trans-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid;

(c) trans-4-(2,3-dichlorophenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid;

35 (d) trans-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid;

(e) trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyrazin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxamide;

(f) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one;

32

(g) 5-(trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one;

(h) 5-(trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyrazin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one; or

5 (i) 5-(trans-4-((2,3-dichlorophenyl)sulfonyl)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one,

or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof; and paclitaxel or docetaxel, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

10 Next, the Aurora A and Aurora B inhibitory actions of the compound of General Formula (I) according to the invention will be explained below.

Aurora A Inhibitory Activity

(1) Purification of Aurora A

15 cDNA of N-terminal His-tagged human Aurora A was integrated into an expression vector, which was then highly expressed in Escherichia coli BL21-CodonPlus(DE3)-RIL cells. The Escherichia coli was harvested and lysed, and then the His-tagged human Aurora A protein was applied onto a nickel chelate column and eluted from the column with imidazole. The active fractions were desalted with a desalting column to give a purified enzyme.

20 (2) Measurement of activity of Aurora A

For measurement of the activity of Aurora A, the substrate used was a synthetic peptide (5-FAM (5-carboxyfluorescein)- γ -aminobutyric acid-Ala-Leu-Arg-Arg-Ala-Ser-Leu-Gly-NH₂)(SEQ.ID.NO.:1), which was purchased from Toray Research Center, Inc.

25 For the phosphorylation reaction, the method by Upstate, Inc. [Kinase Profiler™ Assay Protocols] was referred to, and phosphorylation of the substrate was detected using IMAP technology (Molecular Devices, Co. Ltd.)(Gaudet EW. et. al, J.Biomol.Screen, 8, 164-175(2003)). Concretely, the phosphorylation reaction and the detection were carried out as follows:

30 The phosphorylation reaction was conducted using 384 well plate, and the reaction volume was 10 μ l/well. The reaction buffer is comprised of 50 mM Tris-chloride buffer (pH 7.4), 15 mM magnesium acetate, and 0.2 mM ethylenediamine-N,N,N',N'-tetraacetic acid (EDTA). Thereto, the purified Aurora A protein, 100 nM of the peptide substrate, and 20 μ M of adenosine 5'-triphosphate (ATP) were added, and then the reaction was carried out at 30°C for 120 minutes.

35 Thereafter, in order to terminate and detect the reaction, 30 μ l of the IMAP (registered trademark) binding reagent (IMAP Progressive Binding Reagent, R7284) that had been diluted (1:400) in the 1x IMAP binding buffer A (IMAP Progressive Binding Buffer A, 5x stock, R7282) was added to each well. The solution stood still for 60 minutes in the dark, and then fluorescence polarization was measured using a high-end microplate reader (excitation wavelength: 485 nm; emission wavelength: 520 nm).

The compound to be tested was added to the reaction system such that a dilution series of the compound in dimethylsulfoxide (DMSO) was prepared, and then 0.5 μ L of this solution was added for the testing to each well. Each control well was provided by adding 0.5 μ L of DMSO to the well in place of the DMSO solution containing the compound to be tested.

5

Aurora B Inhibitory Activity

(1) Measurement of activity of Aurora B (Method A)

An assay development kit for IMAp (registered trademark) (Aurora B), purchased from Carna Biosciences, Inc., was used for phosphorylation reaction, and the phosphorylation of a substrate was detected using the IMAp technology. The assay development kit used is comprised of an assay buffer, GST-tagged human Aurora B(AurB)/His-tagged human INCENP complex proteins (amino acid sequence: 803-916, AAU04398.1), and an ATP/substrate solution. Using the same, the phosphorylation reaction was conducted in accordance with a partially revised protocol attached to the kit, and then the phosphorylation of the substrate was detected using the IMAp technology.

10

15

For the phosphorylation reaction, 384 well plate was used, and the reaction volume was 10 μ L/well. The composition of the reaction buffer (assay buffer) is comprised of 20 mM of HEPES buffer (pH 7.4), 0.01% Tween-20, and 2 mM of dithiothreitol (DTT). Thereto, AurB/INCENP complex protein, 100 nM of the substrate, and 40 μ M of ATP, and 1 mM of magnesium salt were added, and then the reaction was conducted at 25°C for 45 minutes. Thereafter, in order to terminate and detect the reaction, 30 μ L of the IMAp (registered trademark) binding reagent (IMAp Progressive Binding Reagent, R7284) that had been diluted (1:400) in the 1x IMAp binding buffer A (IMAp Progressive Binding Buffer A, 5x stock, R7282) was added to each well. The solution stood still for 60 minutes in the dark, and then fluorescence polarization was measured using a high-end microplate reader (excitation wavelength: 485 nm; emission wavelength: 520 nm).

20

25

The compound to be tested was added to the reaction system such that a dilution series of the compound in DMSO was prepared, and then 0.5 μ L of this solution was added for the testing to each well. Each control well was provided by adding 0.5 μ L of DMSO to the well in place of the DMSO solution containing the compound to be tested.

30

(2) Measurement of activity of Aurora B (Method B)

(a) Purification of Aurora B

cDNA of human Aurora B having His-tag fused at the N-terminal was integrated into an expression vector, which was then highly expressed in Escherichia coli BL21-CodonPlus(DE3)-RIL cells. The Escherichia coli cells were harvested and solubilized, and then the His-tagged Aurora B protein was adsorbed onto a nickel chelate column and eluted from the column with imidazole. The active fractions were desalted with a desalting column to give a purified enzyme.

35

(b) Measurement of activity of Aurora B

For measurement of the activity of Aurora B, the substrate used was Kemptide (Leu-Arg-Arg-Ala-Ser-Leu-Gly) (SEQ.ID.NO.: 2), a synthetic peptide purchased from Sigma-Aldrich, Inc.

Reaction was conducted by a partial modification of the method of activity measurement for Aurora A. The amount of the reaction liquid was 21.1 μ L, and the composition of the reaction buffer (R2 buffer) was 50 mM Tris-hydrochloride buffer (pH 7.4), 15 mM magnesium acetate, and 0.2 mM ethylenediamine-N,N,N',N'-tetraacetate (EDTA). To this, purified Aurora B, 100 μ M of a substrate peptide, 100 μ M of unlabeled adenosine triphosphate (ATP) and 1 μ Ci of [γ - ^{33} P] labeled ATP (2,500 Ci/mmol or more) were added, and the mixture was reacted at 30°C for 20 minutes. Then, 10 μ L of 350 mM phosphate buffer was added to the reaction system to stop the reaction. The substrate peptide was adsorbed on a P81 paper filter 96-well plate and then washed with 130 mM phosphate buffer for several times. The radiation activity of the peptide was measured with a liquid scintillation counter. The [γ - ^{33} P] labeled ATP was purchased from Amersham Biosciences Co., Ltd.

The compound to be tested was added to the reaction system such that a dilution series of the compound in DMSO was first prepared, and 1.1 μ L of this solution was added. A control was provided by adding 1.1 μ L of DMSO to the reaction system.

Using the above method (in the measurement of activity of Aurora B, Method A was used), the results for measurement of the activities of Aurora A and Aurora B were obtained as shown in Table 1. The compound according to the invention exhibited excellent Aurora A selective inhibitory activity. Similar results are obtained if Method B is used in the measurement of activity of Aurora B.

Table 1

Example	Inhibitory activity for Aurora A (IC ₅₀ , nM)	Inhibitory activity for Aurora B (IC ₅₀ , nM)	Example	Inhibitory activity for Aurora A (IC ₅₀ , nM)	Inhibitory activity for Aurora B (IC ₅₀ , nM)
Example 1	0.07	25	Example 14	0.39	490
Example 3	0.12	59	Example 15	0.12	130
Example 4	0.11	32	Example 16	1.4	800
Example 5	0.07	37	Example 17	0.19	670
Example 6	0.54	150	Example 18	0.08	39
Example 7	0.16	190	Example 19	0.19	53
Example 8	0.15	200	Example 20	0.15	70
Example 9	1.8	750	Example 21	0.13	210
Example 11	2.0	870	Example 22	0.47	690
Example 12	0.49	200	Example 23	0.31	120
Example 13	1.0	660	Example 24	0.43	370

Next, the cell growth suppressive action of the compound of the General Formula (I) according to the invention will be explained below.

Method for judging the pharmaceutical effect using cells

a) Reagent

35

Fetal calf serum (FCS) was purchased from Moregate Biotech, and DMEM medium was purchased from Invitrogen Corp. WST-8 was purchased from Kishida Chemical Co., Ltd.

b) Cells

Human cervical cancer cells (HeLa S3) were obtained from the American Type Culture
5 Collection (ATCC).

c) Method of judging the effect

Cells were suspended in a DMEM medium containing 10% FCS, and the cell suspension was dispensed to a 96-well plastic plate at a rate of 750 cells/100 microliters per well. The plate was incubated overnight in 5% CO₂-95% air at 37°C. A drug was subjected to graded dilution in
10 dimethylsulfoxide and further diluted with a DMEM medium containing 10% FCS. Then, the dilution was dispensed to the plate on which cells had been disseminated, at a rate of 100 microliters per well. The plate was incubated for further three days in 5% CO₂-95% air at 37°C. Cell growth after incubation was measured by the WST-8 method (H. Tominaga, et al., *Anal. Commun.*, 36, 47-50 (1999)). Here, the WST-8 method refers to a method in which 20 microliters of a WST-8 reagent
15 solution is added to each well, incubation is conducted at 37°C for 60 minutes, the plate is stirred, and the amount of formazan produced is measured by a colorimetric method to determine the inhibitory rate of the drug. The concentration for 50% growth inhibition (IC₅₀, μM) of the compound was determined.

As shown in Table 2, the compound according to the invention exhibited excellent cell growth
20 inhibitory effect against human-derived cancer cells (HeLa S3).

Table 2

	Cell growth inhibitory effect (HeLaS3) (IC50, μ M)
Example 1	1.97
Example 3	3.95
Example 4	0.83
Example 5	1.93
Example 6	1.26
Example 7	2.21
Example 9	2.80
Example 11	1.76
Example 12	0.90
Example 13	0.90
Example 14	0.76
Example 15	1.15
Example 16	3.30
Example 17	0.67
Example 18	0.34
Example 19	5.89
Example 20	0.59
Example 21	2.22
Example 22	0.87
Example 23	0.22
Example 24	1.13

Method for judging the effect by combined use of drugs in cells

5 a) Reagent

Fetal calf serum (FCS) was purchased from Moregate Biotech, DMEM medium from Invitrogen Corp., doctaxel (tradename: Taxere) from Sigma-Aldrich, Inc., and WST-8 from Kishida Chemical Co., Ltd.

b) Cells

10 Human cervical cancer cells (HeLa S3) were obtained from the American Type Culture Collection (ATCC).

c) Method of judging the effect

Cells were suspended in a DMEM medium containing 10% FCS, and the cell suspension was dispensed to two 96-well plastic plates at a rate of 750 cells/100 microliters per well. The plates were incubated overnight in 5% CO₂-95% air at 37°C. A drug was subjected to graded dilution in dimethylsulfoxide and further diluted with DMSO or with a DMEM medium containing 10% FCS and also containing 0.6 nM docetaxel. Then, the dilutions were each dispensed to one of the plates on which cells had been disseminated, at a rate of 100 microliters per well. The final concentration of docetaxel at this stage was 0.3 nM. Also, the concentrations in the case of sole administration of the compound according to the invention were 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3 and 10 μ M. The plates were incubated for further three days in 5% CO₂-95% air at 37°C. Cell growth after incubation was

37

measured by the WST-8 method (H. Tominaga, et al., *Anal. Commun.*, 36, 47-50 (1999)). Here, the WST-8 method refers to a method in which 20 microliters of a WST-8 reagent solution is added to each well, incubation is conducted at 37°C for 60 minutes, the plate is stirred, and the amount of formazan produced is measured by a colorimetric method to determine the inhibitory rate of the drug.

- 5 The growth inhibitory effects of docetaxel and of the compound according to the invention were determined, with the value obtained in sole treatment of DMSO being defined as 0%.

The compound according to the invention exhibited excellent cell growth inhibitory effect as well as a synergistic action with a taxane-type anti-tumor agent such as docetaxel against human-derived cancer cells (HeLa S3), as shown in Table 3.

10

Table 3

Example	Cell growth inhibitory effect by sole administration of docetaxel (0.3 nM) (%)	Conc. of the compound of Example (μ M)	Cell growth inhibitory effect by sole administration of the compound of Example (%)	Cell growth inhibitory effect by combined administration of docetaxel and the compound of Example (%)
Example 1	25.6	0.3	4.4	84.7
Example 3	53.4	0.3	5.4	74.1
		1.0	26.9	90.4
Example 4	52.1	0.3	22.9	88.6
		1.0	52.9	93.8
Example 5	52.1	0.3	7.2	70.0
		1.0	25.6	87.0
Example 6	53.4	0.3	12.2	84.6
		1.0	49.0	95.0
Example 7	53.4	1.0	37.1	91.8
		3.0	59.0	95.0
Example 9	53.4	0.3	15.1	72.1
		1.0	25.4	84.5
Example 11	53.4	0.3	17.0	76.4
		1.0	42.4	90.8
Example 12	52.1	0.1	7.4	61.5
		0.3	21.3	77.4
Example 13	52.1	0.3	25.9	85.0
		1.0	49.8	94.4
Example 14	49.6	0.1	3.7	71.5
		0.3	36.0	87.4
Example 15	49.6	0.1	0.5	72.8
		0.3	25.4	87.8
Example 16	49.6	0.3	11.8	67.3
		1.0	18.2	88.5
Example 17	49.6	0.1	11.3	79.0
		0.3	39.9	92.9
Example 18	52.1	0.1	28.3	81.2
		0.3	53.4	92.0
Example 19	48.9	1.0	1.0	75.1
		3.0	38.5	89.0
Example 20	48.9	0.1	6.3	88.6
		0.3	40.8	94.0
Example 21	48.9	0.3	0.3	75.5
		1.0	23.4	91.3
Example 22	48.9	0.1	3.9	83.8
		0.3	40.8	93.9
Example 23	48.9	0.03	25.1	78.0
		0.1	42.7	89.9
Example 24	49.6	0.1	2.6	76.8
		0.3	32.0	88.9

From the above, the compound according to the invention is believed to be useful as an antitumor agent since it exhibits not only excellent cell growth inhibitory action based on Aurora A

selective inhibitory activity, but also a synergistic action in combined use with other antitumor agent. Thus, it is believed that a pharmaceutical composition or Aurora A selective inhibitor containing the novel aminopyridine derivative according to the invention or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, or an antitumor agent containing the compound according to the invention or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof is effective in the treatment of cancer patients.

The above-mentioned pharmaceutical composition and inhibitor, and the above-mentioned antitumor agent may contain a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. Here, the "pharmaceutically acceptable carrier or diluent" refers to excipients [e.g., fats, beeswax, semi-solid and liquid polyols, natural or hydrogenated oils, etc.]; water (e.g., distilled water, particularly distilled water for injection, etc.), physiological saline, alcohol (e.g., ethanol), glycerol, polyols, aqueous glucose solution, mannitol, plant oils, etc.); additives [e.g., extending agent, disintegrating agent, binder, lubricant, wetting agent, stabilizer, emulsifier, dispersant, preservative, sweetener, colorant, seasoning agent or aromatizer, concentrating agent, diluent, buffer substance, solvent or solubilizing agent, chemical for achieving storage effect, salt for modifying osmotic pressure, coating agent or antioxidant], and the like.

A suitable tumor for which the therapeutic effect of the compound according to the invention is expected may be exemplified by human solid cancer. Examples of human solid cancer include brain cancer, head and neck cancer, esophageal cancer, thyroid cancer, small cell carcinoma, non-small cell carcinoma, breast cancer, stomach cancer, gallbladder and bile duct cancer, liver cancer, pancreas cancer, colon cancer, rectal cancer, ovarian cancer, chorioepithelioma, uterine cancer, cervical cancer, renal pelvic and ureteral cancer, bladder cancer, prostate cancer, penile cancer, testicular cancer, embryonal cancer, Wilms' tumor, skin cancer, malignant melanoma, neuroblastoma, osteosarcoma, Ewing's tumor, soft tissue sarcoma, and the like.

Next, the above-described "pharmaceutically acceptable salt or ester" will be explained below.

When the compound according to the invention is used as an antitumor agent or the like, it may be also used in a form of pharmaceutically acceptable salt. Typical examples of the pharmaceutically acceptable salt include a salt with an alkali metal such as sodium and potassium; a salt with an inorganic acid, such as hydrochloride, sulfate, nitrate, phosphate, carbonate, hydrogen carbonate, and perchlorate; a salt with an organic acid, such as acetate, propionate, lactate, maleate, fumarate, tartrate, malate, citrate, and ascorbate; a salt with sulfonic acid, such as methanesulfonate, isethionate, benzenesulfonate, and toluenesulfonate; a salt with acidic amino acid, such as aspartate and glutamate; and the like. A pharmaceutically acceptable salt of the Compound (I) is preferably a salt with an inorganic acid, such as hydrochloride, sulfate, nitrate, phosphate, carbonate, hydrogen carbonate, and perchlorate; more preferably hydrochloride.

The process for preparation of a pharmaceutically acceptable salt of the compound according to the invention may be carried out by an appropriate combination of those methods that are conventionally used in the field of organic synthetic chemistry. A specific example thereof is a method

in which a solution of the compound according to the invention in its free form is subjected to neutralization titration with an alkaline solution or an acidic solution.

Examples of the ester of the compound according to the invention include methyl ester and ethyl ester. Such esters can be prepared by esterification of a free carboxyl group according to a conventional method.

With regard to each preparation of the combined preparation according to the invention, various preparation forms can be selected, and examples thereof include oral preparations such as tablets, capsules, powders, granules or liquids, or sterilized liquid parenteral preparations such as solutions or suspensions, suppositories, ointments and the like.

Solid preparations can be prepared in the forms of tablet, capsule, granule and powder without any additives, or prepared using appropriate carriers (additives). Examples of such carriers (additives) may include saccharides such as lactose or glucose; starch of corn, wheat or rice; fatty acids such as stearic acid; inorganic salts such as magnesium metasilicate aluminate or anhydrous calcium phosphate; synthetic polymers such as polyvinylpyrrolidone or polyalkylene glycol; alcohols such as stearyl alcohol or benzyl alcohol; synthetic cellulose derivatives such as methylcellulose, carboxymethylcellulose, ethylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose; and other conventionally used additives such as gelatin, talc, plant oil and gum arabic.

These solid preparations such as tablets, capsules, granules and powders may generally contain, for example, 0.1 to 100% by weight, and preferably 5 to 98% by weight, of the compound of the above Formula (I) as an active ingredient, based on the total weight of the preparation.

Liquid preparations are produced in the forms of suspension, syrup, injection and drip infusion (intravenous fluid) using appropriate additives that are conventionally used in liquid preparations, such as water, alcohol or a plant-derived oil such as soybean oil, peanut oil and sesame oil.

In particular, when the preparation is administered parenterally in a form of intramuscular injection, intravenous injection or subcutaneous injection, appropriate solvent or diluent may be exemplified by distilled water for injection, an aqueous solution of lidocaine hydrochloride (for intramuscular injection), physiological saline, aqueous glucose solution, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, liquid for intravenous injection (e.g., an aqueous solution of citric acid, sodium citrate and the like) or an electrolytic solution (for intravenous drip infusion and intravenous injection), or a mixed solution thereof.

Such injection may be in a form of a preliminarily dissolved solution, or in a form of powder *per se* or powder associated with a suitable carrier (additive) which is dissolved at the time of use. The injection liquid may contain, for example, 0.1 to 10% by weight of an active ingredient based on the total weight of the preparation.

Liquid preparations such as suspension or syrup for oral administration may contain, for example, 0.1 to 10% by weight of an active ingredient based on the total weight of the preparation.

Each preparation of the combined preparation according to the invention can be prepared by a person having ordinary skill in the art according to conventional methods or common techniques. For

example, a preparation containing another antitumor agent that is used in combination with the compound represented by the above General Formula (I), can be prepared, if the preparation is an oral preparation, for example, by mixing an appropriate amount of the antitumor agent with an appropriate amount of lactose and filling this mixture into hard gelatin capsules which are suitable for oral administration. On the other hand, preparation can be carried out, if the preparation containing the antitumor agent is an injection, for example, by mixing an appropriate amount of the antitumor agent with an appropriate amount of 0.9% physiological saline and filling this mixture in vials for injection.

Also, in the case of a combination preparation containing the compound represented by the above General Formula (I) according to the invention and another antitumor agent, a person having ordinary skill in the art can easily prepare the preparation according to conventional methods or common techniques.

In the process according to the invention, preferred therapeutic unit may vary in accordance with, for example, the administration route of the compound represented by the General Formula (I), the type of the compound represented by the General Formula (I) used, and the dosage form of the compound represented by the General Formula (I) used; the type, administration route and dosage form of the other antitumor agent used in combination; and the type of cells to be treated, the condition of patient, and the like. The optimal treatment under the given conditions can be determined by a person skilled in the art, based on the set conventional therapeutic unit and/or based on the content of the present specification.

In the process according to the invention, the therapeutic unit for the compound represented by the above General Formula (I) may vary in accordance with, specifically, the type of compound used, the type of compounded composition, application frequency and the specific site to be treated, seriousness of the disease, age of the patient, doctor's diagnosis, the type of cancer, or the like. However, as an exemplary reference, the daily dose for an adult may be within a range of, for example, 1 to 1,000 mg in the case of oral administration. In the case of parenteral administration, preferably intravenous administration, and more preferably intravenous drip infusion, the daily dose may be within a range of, for example, 1 to 100 mg/m² (body surface area). Here, in the case of intravenous drip infusion, administration may be continuously carried out for, for example, 1 to 48 hours. Moreover, the administration frequency may vary depending on the administering method and symptoms, but it is, for example, once to five times a day. Alternatively, periodically intermittent administration such as administration every other day, administration every two days or the like may be employed as well in the administering method. The period of withdraw from medication in the case of parenteral administration is, for example, 1 to 6 weeks.

Although the therapeutic unit for the other antitumor agent used in combination with the compound represented by the General Formula (I) is not particularly limited, it can be determined, if needed, by those skilled in the art according to known literatures. Examples may be as follows.

The therapeutic unit of 5-fluorouracil (5-FU) is such that, in the case of oral administration, for example, 200 to 300 mg per day is administered in once to three times consecutively, and in the case of

injection, for example, 5 to 15 mg/kg per day is administered once a day for the first 5 consecutive days by intravenous injection or intravenous drip infusion, and then 5 to 7.5 mg/kg is administered once a day every other day by intravenous injection or intravenous drip infusion (the dose may be appropriately increased or decreased).

5 The therapeutic unit of S-1 (Tegafur, Gimestat and Ostat potassium) is such that, for example, the initial dose (single dose) is set to the following standard amount in accordance with the body surface area, and it is orally administered twice a day, after breakfast and after dinner, for 28 consecutive days, followed by withdrawal from medication for 14 days. This is set as one course of administration, which is repeated. The initial standard amount per unit body surface area (Tegafur equivalent) is 40 mg in one administration for an area less than 1.25 m²; 50 mg in one administration for an area of 1.25 m² to less than 1.5 m²; 60 mg in one administration for an area of 1.5 m² or more. This dose is appropriately increased or decreased depending on the condition of the patient.

10 The therapeutic unit for gemcitabine is, for example, 1 g as gemcitabine/m² in one administration, which is administered by intravenous drip infusion over a period of 30 minutes, and one administration per week is continued for 3 weeks, followed by withdrawal from medication on the fourth week. This is set as one course of administration, which is repeated. The dose is appropriately decreased in accordance with age, symptom or development of side-effects.

15 The therapeutic unit for doxorubicin (e.g., doxorubicin hydrochloride) is such that, for example, in the case of intravenous injection, 10 mg (0.2 mg/kg) (titer) is administered once a day by intravenous one-shot administration for 4 to 6 consecutive days, followed by withdrawal from medication for 7 to 10 days. This is set as one course of administration, which is repeated two or three times. Here, the total dose is preferably 500 mg (titer)/m² (body surface area) or less, and it may be appropriately increased or decreased within the range.

20 The therapeutic unit for etoposide is such that, for example, in the case of intravenous injection, 60 to 100 mg/m² (body surface area) per day is administered for 5 consecutive days, followed by withdrawal from medication for three weeks (the dose may be appropriately increased or decreased). This is set as one course of administration, which is repeated. Meanwhile, in the case of oral administration, for example, 175 to 200 mg per day is administered for 5 consecutive days, followed by withdrawal from medication for three weeks (the dose may be appropriately increased or decreased). This is set as one course of administration, which is repeated.

25 The therapeutic unit for docetaxel (docetaxel hydrate) is such that, for example, 60 mg as docetaxel/m² (body surface area) is administered once a day by intravenous drip infusion over a period of 1 hour or longer at an interval of 3 to 4 weeks (the dose may be appropriately increased or decreased).

30 The therapeutic unit of paclitaxel is such that, for example, 210 mg/m² (body surface area) is administered once a day by intravenous drip infusion over a period of 3 hours, followed by withdrawal from medication for at least 3 weeks. This is set as one course of administration, which is repeated. The dose may be appropriately increased or decreased.

The therapeutic unit for cisplatin is such that, for example, in the case of intravenous injection, 50 to 70 mg/m² (body surface area) is administered once a day, followed by withdrawal from medication for 3 weeks or longer (the dose may be appropriately increased or decreased). This is set as one course of administration, which is repeated.

5 The therapeutic unit for carboplatin is such that, for example, 300 to 400 mg/m² is administered once a day by intravenous drip infusion over a period of 30 minutes or longer, followed by withdrawal from medication for at least 4 weeks (the dose may be appropriately increased or decreased). This is set as one course of administration, which is repeated.

10 The therapeutic unit for oxaliplatin is such that 85 mg/m² is administered once a day by intravenous injection, followed by withdrawal from medication for two weeks. This is set as one course of administration, which is repeated.

The therapeutic unit for irinotecan (e.g., irinotecan hydrochloride) is such that, for example, 100 mg/m² is administered once a day by intravenous drip infusion for 3 or 4 times at an interval of one week, followed by withdrawal from medication for at least two weeks.

15 The therapeutic unit for topotecan is such that, for example, 1.5 mg/m² is administered once a day by intravenous drip infusion for 5 days, followed by withdrawal from medication for at least 3 weeks.

20 The therapeutic unit for cyclophosphamide is such that, for example, in the case of intravenous injection, 100 mg is administered once a day by intravenous injection for consecutive days. If the patient can tolerate, the daily dose may be increased to 200 mg. The total dose is 3,000 to 8,000 mg, which may be appropriately increased or decreased. If necessary, it may be injected or infused intramuscularly, intrathoracically or intratumorally. On the other hand, in the case of oral administration, for example, 100 to 200 mg is administered a day.

The therapeutic unit for gefitinib is such that 250 mg is orally administered once a day.

25 The therapeutic unit for cetuximab is such that, for example, 400 mg/m² is administered on the first day by intravenous drip infusion, and then 250 mg/m² is administered every week by intravenous drip infusion.

The therapeutic unit for bevacizumab is such that, for example, 3 mg/kg is administered every week by intravenous drip infusion.

30 The therapeutic unit for trastuzumab is such that, for example, typically for an adult, once a day, 4 mg as trastuzumab/kg (body weight) is administered initially, followed by intravenous drip infusion of 2 mg/kg over a period of 90 minutes or longer every week from the second administration.

The therapeutic unit for exemestane is such that, for example, typically for an adult, 25 mg is orally administered once a day after meal.

35 The therapeutic unit for leuprorelin (e.g., leuprorelin acetate) is such that, for example, typically for an adult, 11.25 mg is subcutaneously administered once in 12 weeks.

The therapeutic unit for imatinib is such that, for example, typically for an adult in the chronic phase of chronic myelogenous leukemia, 400 mg is orally administered once a day after meal.

The therapeutic unit for a combination of 5-FU and leucovorin is such that, for example, 425 mg/m² of 5-FU and 200 mg/m² of leucovorin are administered from the first day to the fifth day by intravenous drip infusion, and this course is repeated at an interval of 4 weeks.

5 The therapeutic unit for sorafenib is such that, for example, 200 mg is orally administered twice a day (400 mg per day) at least 1 hour before or 2 hours after eating.

The therapeutic unit for sunitinib is such that, for example, 50 mg is orally administered once a day for four weeks, followed by 2 weeks off.

Working Examples

10 In a thin-layer chromatography of Examples and Referential Examples, Silica gel_{60F₂₅₄} (Merck) was used as a plate and a UV detector was used as a detecting method. As silica gel for the column, Biotage FLASH column (SI, NH) was used. In a reversed phase preparative liquid chromatography, XBridge Prep C18 (Waters) was used as a column and a 0.1% aqueous trifluoroacetic acid solution and a 0.1% solution of trifluoroacetic acid in acetonitrile were used in a mobile phase.
15 MS spectra were measured using Waters micromass ZQ2000 (ESI, ESCi). NMR spectra were measured using a spectrometer in the type of JEOL JNM-AL400 (400MHz) or Varian MERCURY400 (400MHz) and all δ values are represented in ppm. Melting points were measured under a 1°C/min raise condition using a combination of Mettler Toledo FP82HT Hot Stage and NIKON Eclipse E600 POL.

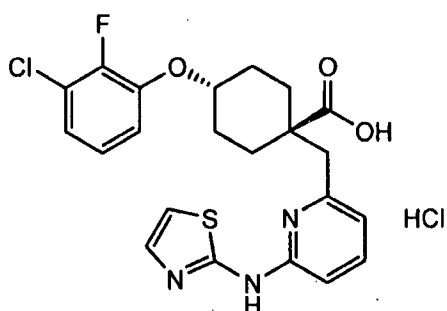
20 Meanings of abbreviations are as follows.

- s: singlet
- d: doublet
- dd: double doublet
- 25 t: triplet
- dt: double triplet
- q: quartet
- qui: quintet
- m: multiplet
- 30 br: broad
- J: coupling constant
- Hz: Hertz
- DMSO-*d*₆: dimethylsulfoxide-*d*₆
- TBS: *tert*-butyl(dimethyl)silyl group
- 35 MOM: methoxymethyl group
- TBDPS: *tert*-butyl(diphenyl)silyl group
- TsOH: *p*-toluenesulfonic acid
- SEM: (2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl group

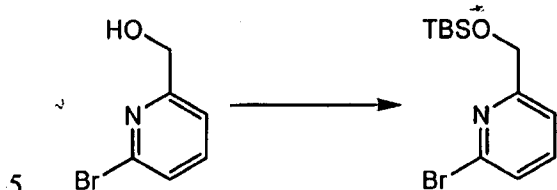
40 Example 1

45

Synthesis of *trans*-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride

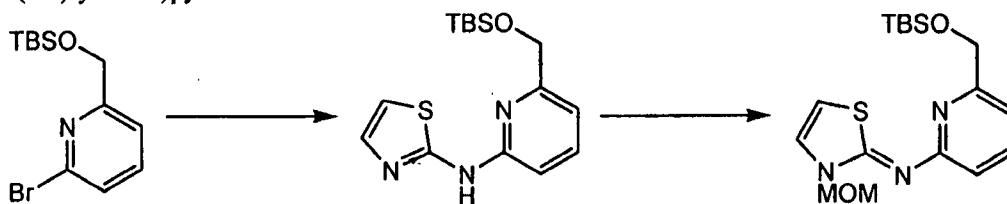


(1) Synthesis of 2-bromo-6-(((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)methyl)pyridine



To a solution of 10 g of (6-bromo-pyridin-2-yl)methanol in 50 ml of *N,N*-dimethylformamide were successively added 4 g of imidazole and 8.4 g of *tert*-butyldimethylsilyl chloride at room temperature, followed by stirring the reaction mixture at room temperature for 2 hours. After adding water to the reaction mixture, the mixture was extracted with *n*-hexane. The resulting hexane solution was dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the title compound as colorless oil.

(2) Synthesis of 6-(((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)methyl)-*N*-((2*Z*)-3-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-2(3*H*)-ylidene)pyridin-2-amine

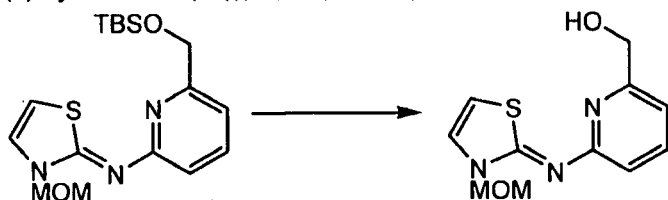


A mixture of 15.92 g of 2-bromo-6-(((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)methyl)pyridine, 5.53 g of 2-aminothiazole, 3.04 g of 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene, 2.72 g of tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)-chloroform complex, 18.86 g of cesium carbonate and 100 ml of toluene was stirred at 120°C overnight, followed by cooling down to room temperature and an insoluble matter was filtered off using Celite. The resulting toluene solution was washed with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the crude product.

The resulting crude product was suspended in 100 ml of chloroform, and then, under cooling with ice, 13.7 ml of *N,N*-diisopropylethylamine and 4.8 ml of chloromethylmethylether were added successively, followed by stirring the reaction mixture at room temperature overnight. The chloroform

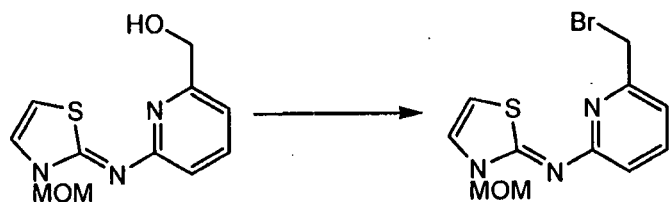
was removed *in vacuo* and water was added to the residue, followed by extraction with ethyl acetate. The resulting ethyl acetate solution was dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane to hexane/ethyl acetate = 5/1) to give the title compound as a pale yellow solid.

(3) Synthesis of 6-(((2Z)-3-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene)amino)pyridin-2-yl)methanol



To a solution of 14.28g of 6-(((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)methyl)-*N*-((2Z)-3-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene)pyridin-2-amine in 30 ml of chloroform and 30 ml of methanol was added 30 ml of trifluoroacetic acid under cooling with ice, followed by stirring the reaction mixture at room temperature overnight. The reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The resulting residue was neutralized with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The resulting ethyl acetate solution was dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane to hexane/ethyl acetate = 1/1) to give the title compound as a pale yellow solid.

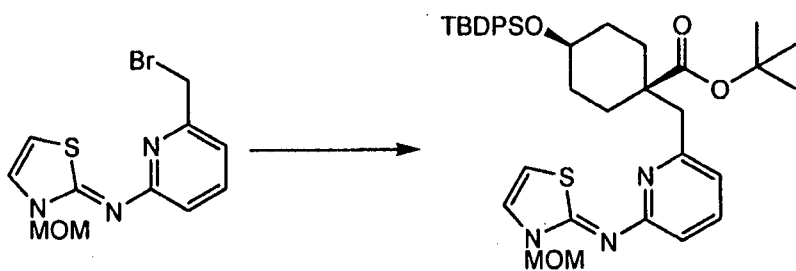
(4) Synthesis of 6-(bromomethyl)-*N*-((2Z)-3-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene)pyridin-2-amine



To a solution of 4.43 g of 6-(((2Z)-3-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene)amino)pyridin-2-yl)methanol in 40 ml of tetrahydrofuran were successively added 3.2 ml of triethylamine and 1.5 ml of methylsulfonyl chloride under cooling with ice, followed by stirring the reaction mixture at room temperature for 1 hour. 0.74 ml of triethylamine and 0.27 ml of methylsulfonyl chloride were successively added at room temperature, followed by stirring the reaction mixture at room temperature for 1 hour. A precipitate was filtered off and washed with tetrahydrofuran, and then the filtrate was concentrated *in vacuo*. To a solution of the resulting residue in 30 ml of *N,N*-dimethylformamide was added 4.58 g of lithium bromide under cooling with ice, followed by stirring the reaction mixture at room temperature overnight. To the reaction mixture was added water and extracted with ethyl acetate. The resulting ethyl acetate solution was successively washed with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*.

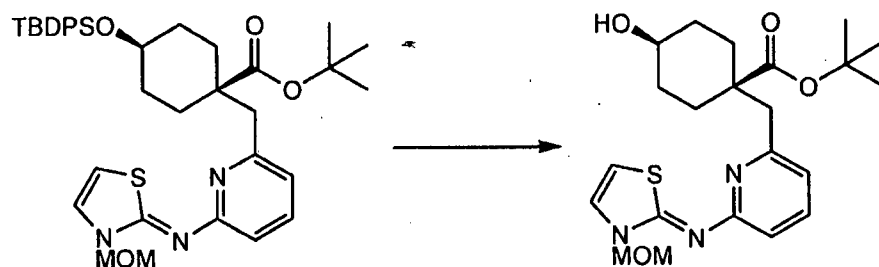
The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: chloroform to chloroform/ethyl acetate = 10/1) to give the title compound as a pale yellow solid.

(5) Synthesis of *tert*-butyl *cis*-4-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)-1-((6-(((2*Z*)-3-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-2(3*H*)-ylidene)amino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylate



To a solution of 3.8 ml of diisopropylamine in tetrahydrofuran was added 17.3 ml of a hexane solution containing 1.58M *n*-butyl lithium under cooling with ice, followed by stirring the reaction mixture for 30 minutes. After cooling down to -78°C, 12 g of *tert*-butyl 4-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)cyclohexanecarboxylate as obtained in Reference 1 in 30 ml of tetrahydrofuran was added to the solution, and the resultant solution was stirred for 2 hours at -78°C. To the reaction mixture were added a solution of 2.87 g of 6-(bromomethyl)-*N*-((2*Z*)-3-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-2(3*H*)-ylidene)pyridin-2-amine and 7.9 ml of hexamethylphosphoramide in 20 ml tetrahydrofuran, followed by gradually warming up the reaction mixture to room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added saturated aqueous ammonium chloride solution, followed by extraction with ethyl acetate. The resulting ethyl acetate layer was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane to hexane/ethyl acetate = 10/1 - 4/1) to give the title compound as a pale yellow oil.

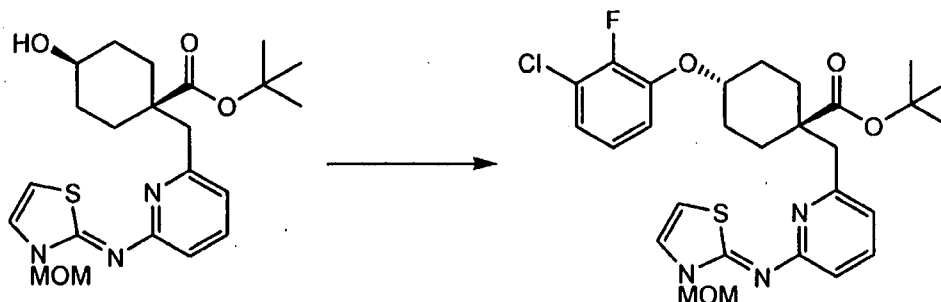
(6) Synthesis of *tert*-butyl *cis*-4-hydroxy-1-((6-(((2*Z*)-3-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-2(3*H*)-ylidene)amino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylate



To a solution of 5.56 g of *tert*-butyl *cis*-4-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)-1-((6-(((2*Z*)-3-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-2(3*H*)-ylidene)amino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylate in 100 ml of tetrahydrofuran was added 49.6 ml of 1 M tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran at room temperature, followed by stirring the reaction mixture at 60°C overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, followed by dilution with ethyl acetate. The resulting solution was

successively washed with a pH 6.8 phosphate buffer solution and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane to hexane/ethyl acetate = 1/2) to give the title compound as a pale yellow oil.

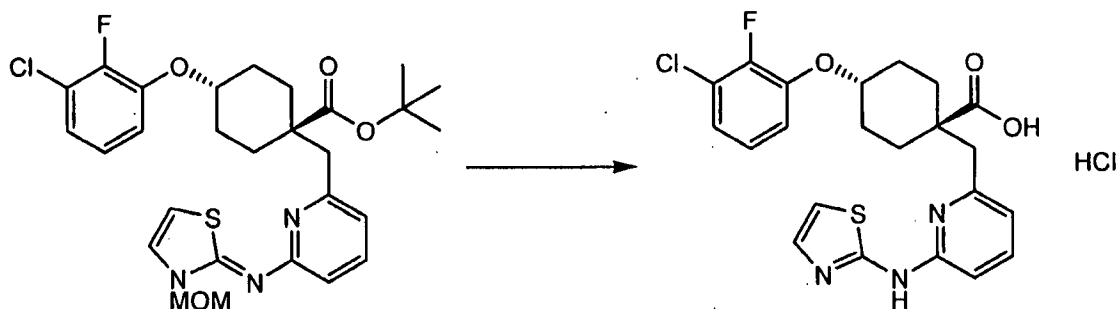
- 5 (7) Synthesis of *tert*-butyl *trans*-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(((2*Z*)-3-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-2(3*H*)-ylidene)amino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylate



- 10 To a solution mixture of 4.34 g of *tert*-butyl *cis*-4-hydroxy-1-((6-(((2*Z*)-3-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-2(3*H*)-ylidene)amino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylate, 2.93 g of 3-chloro-2-fluorophenol and 5.24g of triphenylphosphine in 70 ml of tetrahydrofuran was added 3.94 ml of diisopropyl azodicarboxylate under cooling with ice, followed by stirring the reaction mixture at room temperature for 1 hour. To the reaction mixture was added water and extracted with ethyl acetate. The resulting ethyl acetate layer was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane to hexane/ethyl acetate = 3/1) to give the title compound as a pale yellow oil.

- 15

(8) Synthesis of *trans*-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-(6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride



- 20 To a 3.9 g of *tert*-butyl *trans*-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(((2*Z*)-3-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-2(3*H*)-ylidene)amino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylate was added 100 ml of 4 M hydrogen chloride in 1,4-dioxane, followed by stirring the reaction mixture at 90°C for 5 hours. After cooling the reaction mixture to room temperature, 100 ml of *tert*-butylmethylether was added to the mixture. The resulting precipitate was collected by filtration and washed with *tert*-butylmethylether to give a colorless solid.

- 25

The resulting colorless solid was dissolved in 1.2 l of ethanol at 80°C. The ethanol was distilled away to reduce to about one-third of the solution volume. The resulting solution was cooled to

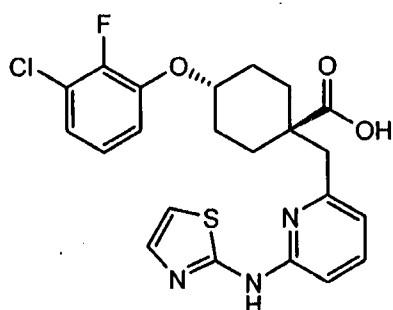
49

room temperature, followed by stirring at room temperature overnight. The resulting solid was collected by filtration and washed with cooled ethanol to obtain the title compound as a colorless crystal.

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ : 1.60-1.92(8H,m), 3.03(2H,s), 4.62(1H,brs), 6.90(1H,d,*J*=7.4Hz), 7.05-7.22(5H,m), 7.53(1H,d,*J*=4.1Hz), 7.74(1H,t,*J*=7.8Hz).
Mass : 462,464(M+1)⁺

Example 2

Synthesis of *trans*-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-(6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methylcyclohexanecarboxylic acid



[Method A]

To a 47.9 mg of *trans*-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-(6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methylcyclohexanecarboxylic acid hydrochloride as obtained in Example 1 were successively added 4 ml of water and 4 ml of ethanol, followed by stirring the reaction mixture at room temperature for 12 hours. The resulting precipitate was collected by filtration and washed with water to give the title compound as a colorless needle (mp: 202-222°C).

¹H-NMR(DMSO-*d*₆)δ: 1.60-1.92(8H,m), 2.98(2H,s), 4.61(1H,brs), 6.71(1H,d,*J*=7.2Hz), 6.90(1H,d,*J*=8.2Hz), 6.98(1H,d,*J*=3.5Hz), 7.10-7.22(3H,m), 7.38(1H,d,*J*=3.5Hz), 7.60(1H,t,*J*=7.6Hz).
Mass : 462,464(M+1)⁺

[Method B]

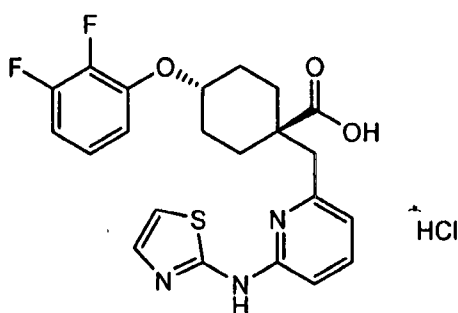
To 460 mg of *trans*-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-(6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methylcyclohexanecarboxylic acid hydrochloride as obtained in Example 1 were successively added 40 ml of water and 40 ml of ethanol, followed by stirring the reaction mixture at room temperature for 4 days. The resulting precipitate was collected by filtration and washed with water to give the title compound as a colorless plate (mp: 224-242°C).

¹H-NMR(DMSO-*d*₆)δ: 1.60-1.92(8H,m), 2.98(2H,s), 4.61(1H,brs), 6.71(1H,d,*J*=7.2Hz), 6.90(1H,d,*J*=8.2Hz), 6.98(1H,d,*J*=3.5Hz), 7.10-7.22(3H,m), 7.38(1H,d,*J*=3.5Hz), 7.60(1H,t,*J*=7.6Hz).
Mass : 462,464(M+1)⁺

Example 3

Synthesis of *trans*-4-(2,3-difluorophenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride

50



The title compound was obtained as a white solid in the same manner as in Example 1 using 2,3-difluorophenol, instead of 3-chloro-2-fluorophenol as used in the step of Example 1(7).

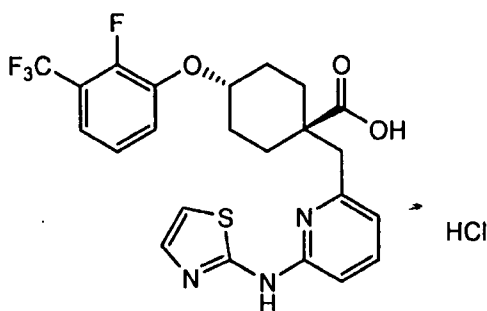
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 1.60-1.92(8H,m), 3.02(2H,s), 4.62(1H,brs), 6.84(1H,d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.97-

5 7.15(5H,m), 7.49(1H,d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.70(1H,t, $J=7.8\text{Hz}$).

mass:446(M+1) $^+$

Example 4

10 Synthesis of *trans*-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride



The title compound was obtained as a white solid in the same manner as in Example 1 using 2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenol, instead of 3-chloro-2-fluorophenol as used in the step of Example 1(7).

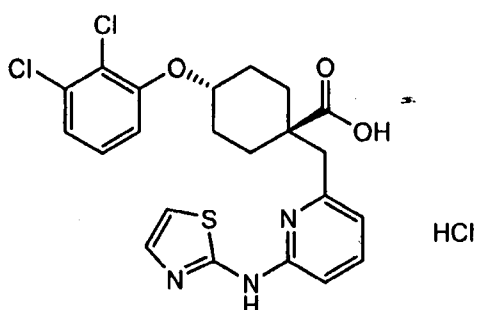
15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 1.62-

1.95(8H,m), 3.03(2H,s), 4.68(1H,brs), 6.89(1H,d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.07(1H,d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.15(1H,d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.2-7.35(2H,m), 7.52(1H,d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.56(1H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 7.73(1H,t, $J=7.8\text{Hz}$).

mass:496(M+1) $^+$

20 Example 5

Synthesis of *trans*-4-(2,3-dichlorophenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride

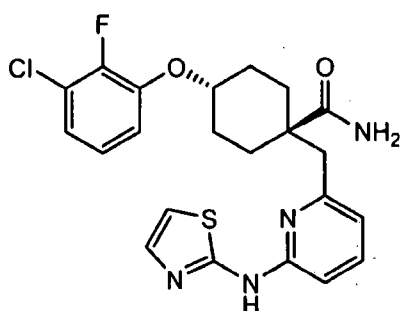


The title compound was obtained as a white solid in the same manner as in Example 1 using 2,3-dichlorophenol instead of 3-chloro-2-fluorophenol as used in the step of Example 1(7).

¹H-NMR(DMSO-*d*₆)δ: 1.51-1.66(2H,m), 1.69-1.89(6H,m), 2.97(2H,s), 4.72(1H,brs), 6.75-6.85(1H,m), 6.95-7.10(2H,m), 7.10-7.16(2H,m), 7.25(1H,t, *J*=8.2Hz), 7.42-7.49(1H,m), 7.62-7.72(1H,m).
mass: 478, 480(M+1)⁺

Example 6

Synthesis of *trans*-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxamide



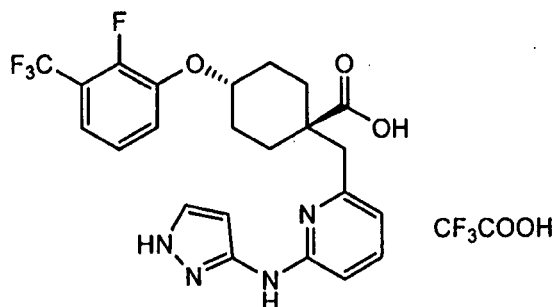
To a solution of 20 mg of *trans*-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride as obtained in Example 1 in 3 ml of chloroform were successively added 21 mg of ammonium chloride, 0.056 ml of triethylamine, 31 mg of hydroxybenzotriazole hydrate and 38 mg of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride at room temperature, followed by stirring the reaction mixture at room temperature overnight. After adding saturated aqueous sodium bicarbonate solution to the reaction mixture, the mixture was extracted with ethyl acetate. The resulting ethyl acetate solution was dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by a preparative thin-layer chromatography (KieselgelTM 60F₂₅₄, Art5744 (Merck), chloroform/methanol = 10/1) to give the title compound as a white solid.

¹H-NMR(DMSO-*d*₆)δ: 1.63-1.93(8H,m), 2.92(2H,s), 4.55(1H,brs), 6.68(1H,d, *J*=7.4Hz), 6.85(1H,d, *J*=8.4Hz), 6.94(2H,d, *J*=3.1Hz), 7.05-7.20(3H,m), 7.25(1H,s), 7.35(1H,d, *J*=3.5Hz), 7.55(1H,t, *J*=7.8Hz), 11.13(1H,s).

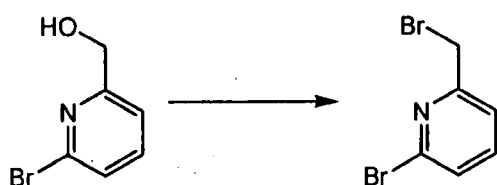
mass: 461, 463(M+1)⁺

Example 7

Synthesis of *trans*-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate



5 (1) Synthesis of 2-bromo-6-(bromomethyl)pyridine



To a solution of 498 mg of (6-bromo-pyridin-2-yl)methanol in 6 ml of *N,N*-dimethylformamide were successively added 1.15 ml of diisopropylethylamine and a solution of 695 mg of methanesulfonic anhydride in 2 ml of *N,N*-dimethylformamide under cooling with ice, followed by stirring the reaction mixture at room temperature for 20 minutes. Then 693 mg of lithium bromide was added to the solution, followed by stirring the reaction mixture at room temperature for 1 hour. After adding saturated aqueous sodium bicarbonate solution to the reaction mixture, the mixture was extracted with ethyl acetate. The resulting ethyl acetate solution was dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 20/1 - 3/2) to give the title compound as a pale yellow solid.

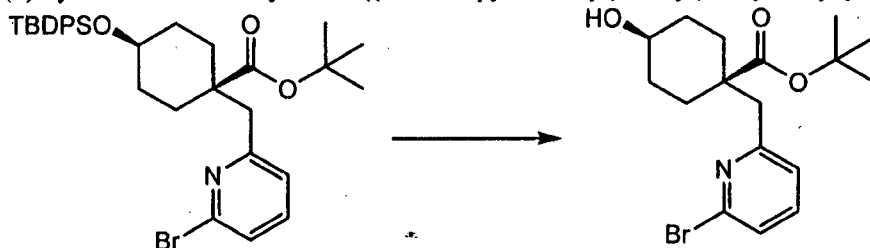
15 (2) Synthesis of *tert*-butyl *cis*-1-((6-bromopyridin-2-yl)methyl)-4-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)cyclohexanecarboxylate

To a solution of 0.82 ml of diisopropylamine in 20 ml of tetrahydrofuran was added 3.7 ml of a hexane solution containing 1.58M *n*-butyl lithium under cooling with ice, followed by stirring the reaction mixture for 30 minutes. After cooling down the reaction mixture to -78°C, a solution of 2.67 g of *tert*-butyl 4-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)cyclohexanecarboxylate as obtained in Reference 1 in 10

ml of tetrahydrofuran was added to the solution, and the resultant solution was stirred for 1 hour at -78°C. To the reaction mixture were added a solution of 980 mg of 2-bromo-6-(bromomethyl)pyridine and 2.7 ml of hexamethylphosphoramide in 5 ml of tetrahydrofuran, followed by gradually warming up the reaction mixture to room temperature, and then the reaction mixture was stirred at room

5 temperature overnight. To the reaction mixture was added saturated aqueous ammonium chloride solution, followed by extraction with chloroform. The resulting chloroform solution was dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 100/1 - 9/1) to give the title compound as a pale yellow oil.

10 (3) Synthesis of *tert*-butyl *cis*-1-((6-bromopyridin-2-yl)methyl)-4-hydroxycyclohexanecarboxylate

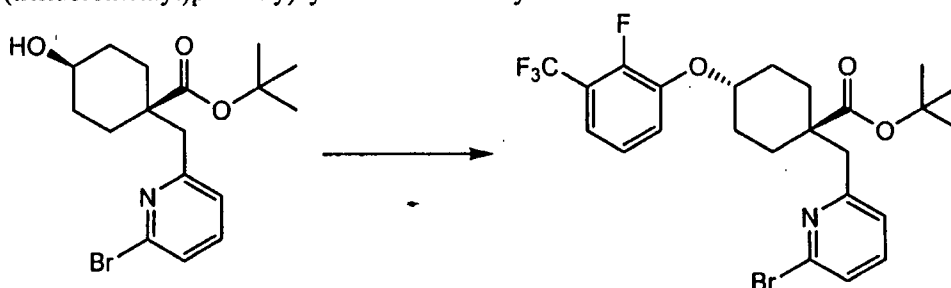


To a solution of 1.6 g of *tert*-butyl *cis*-1-((6-bromopyridin-2-yl)methyl)-4-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)cyclohexanecarboxylate in 30 ml of tetrahydrofuran was added 16 ml of tetrahydrofuran solution containing 1 M tetrabutylammonium fluoride at room temperature, followed

15 by stirring the reaction mixture at 60°C overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, followed by dilution with chloroform. The resulting solution was successively washed with a pH 6.8 phosphate buffer solution and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 8/1 to ethyl acetate) to give the title compound

20 as a pale yellow solid.

(4) Synthesis of *tert*-butyl *trans*-1-((6-bromopyridin-2-yl)methyl)-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexanecarboxylate

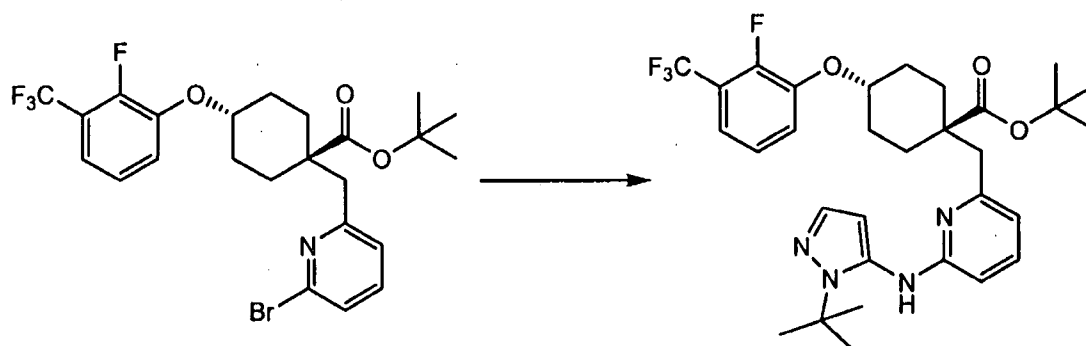


To a solution of 150 mg of *tert*-butyl *cis*-1-((6-bromopyridin-2-yl)methyl)-4-hydroxycyclohexanecarboxylate, 219 mg of 2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenol and 320 mg of triphenylphosphine in 2.5 ml of tetrahydrofuran was added 0.24 ml of diisopropyl azodicarboxylate under cooling with ice, followed by stirring the reaction mixture at room temperature for 15 minutes. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and the resulting residue was purified by a silica gel

25

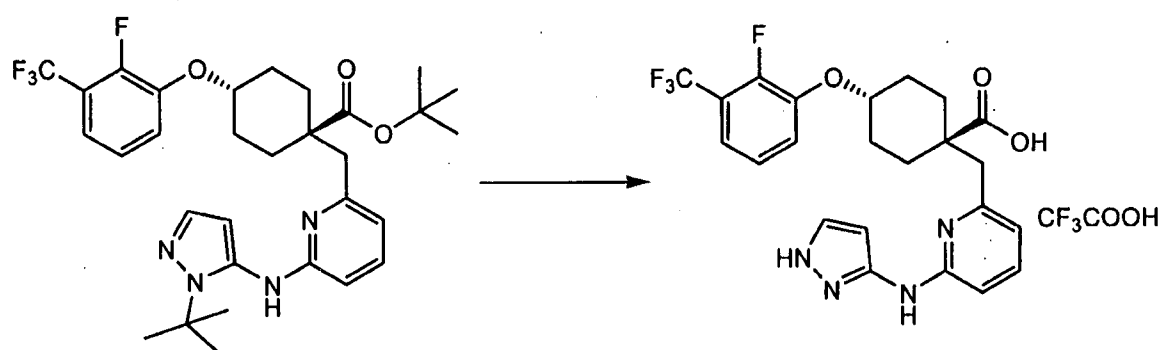
column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 50/1 - 4/1) to give the title compound as a pale yellow oil.

(5) Synthesis of *tert*-butyl *trans*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexanecarboxylate



A mixture of 140 mg of *tert*-butyl *trans*-1-((6-bromopyridin-2-yl)methyl)-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexanecarboxylate, 102 mg of 1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-amine *p*-toluenesulfonate as obtained in Reference 4, 25.4 mg of 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene, 21.6 mg of tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)-chloroform complex, 139 mg of potassium phosphate and 4 ml of 1,4-dioxane was stirred at 100°C overnight, followed by cooling down to room temperature. An insoluble matter was filtered off using Celite and washed with ethyl acetate. The resulting ethyl acetate solution was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 20/1 - 3/2) to give the title compound as a pale yellow oil.

(6) Synthesis of *trans*-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate



A solution of 88.8 mg of *tert*-butyl *trans*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexanecarboxylate of 1 ml of formic acid was stirring at 110°C for 1 hour. The reaction mixture was cooled to room temperature, followed by concentration *in vacuo*. The resulting residue was purified by a reversed phase preparative liquid

chromatography, followed by concentrating the obtained fraction *in vacuo* to give the title compound as a pale yellow solid.

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 1.82-

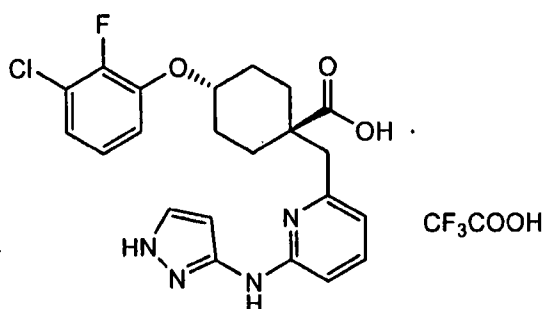
2.17(8H,m), 3.24(2H,s), 4.70(1H,s), 6.18(1H,d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.05(1H,d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.19-

5 7.31(3H,m), 7.45(1H,dt, $J=8.4, 2.8\text{Hz}$), 7.78(1H,d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.06(1H,dd, $J=8.8, 7.2\text{Hz}$).

mass: 479(M+1) $^+$

Example 8

Synthesis of *trans*-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate



The title compound was obtained as a white solid in the same manner as in Example 7 using 3-chloro-2-fluorophenol, instead of 2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenol as used in the step of Example 7(4).

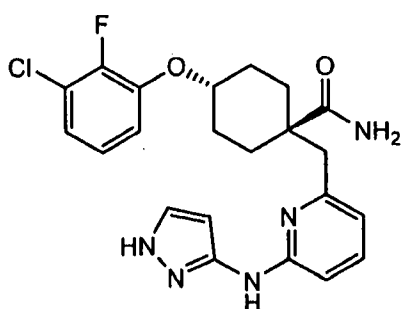
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 1.79-2.15(8H,m), 3.20(2H,s), 4.62(1H,s), 6.18(1H,d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.01-

7.15(4H,m), 7.20(1H,d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.79(1H,d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.04(1H,dd, $J=8.8, 7.2\text{Hz}$).

mass: 445, 447(M+1) $^+$

Example 9

Synthesis of *trans*-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxamide



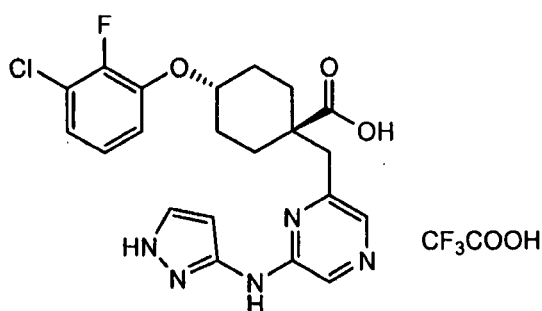
To a solution of 32.1 mg of *trans*-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate as obtained in Example 8 in 1 ml of dimethylsulfoxide were successively added 7.5 mg of ammonium chloride, 0.038 ml of triethylamine, 20.2 mg of hydroxybenzotriazole hydrate and 24.6 mg of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-

ethylcarbodiimide hydrochloride at room temperature, followed by stirring the reaction mixture at room temperature overnight. The reaction mixture was purified by a reversed phase preparative liquid chromatography, followed by a preparative thin-layer chromatography (NH-PLC05 (FUJI SILYSIA CHEMICAL), chloroform/methanol = 20/1) to give the title compound as a white solid.

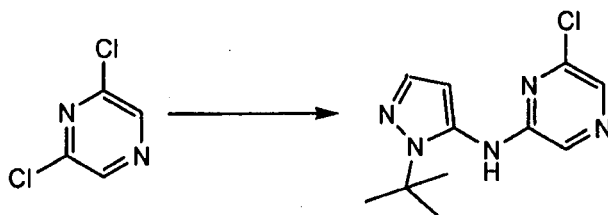
- 5 ¹H-NMR(CD₃OD)δ: 1.82-2.00(8H,m), 3.04(2H,s), 4.55(1H,s), 5.75(1H,brs), 6.60-6.80(2H,m), 7.00-7.10(3H,m), 7.44(1H,brs), 7.50(1H,t, *J*=8.0Hz).
mass: 444, 446(M+1)⁺

Example 10

- 10 Synthesis of *trans*-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrazin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate

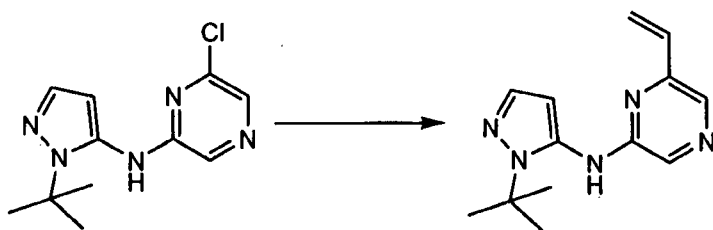


- (1) Synthesis of *N*-(1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-6-chloropyrazin-2-amine



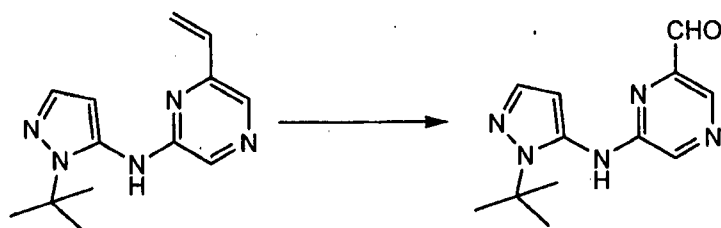
- 15 A mixture of 60.6 g of 2,6-dichloropyrazine, 62.2 g of 1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-amine as obtained in Reference 3, 23.5 g of 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene, 21.0 g of tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)-chloroform complex, 172.6 g of potassium phosphate and 1.17 l of 1,4-dioxane was stirred at 100°C overnight, followed by cooling down to room temperature. An insoluble matter was filtered off using Celite and washed with ethyl acetate. The resulting ethyl acetate solution was washed with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered.
- 20 The filtrate was concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 4/1 - 2/1) to give the title compound as a yellow solid.
- (2) Synthesis of *N*-(1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-6-vinylpyrazin-2-amine

57



A mixture of 65.04 g of *N*-(1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-6-chloropyrazin-2-amine, 41.6 g of potassium vinyltrifluoroborate, 4.22 g of (1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene)dichloropalladium(II) dichloromethane complex, 72 ml of triethylamine and 685 ml of 1-propanol was stirred at 110°C overnight, followed by cooling down to room temperature and concentrated *in vacuo*. The obtained residue was diluted with ethyl acetate, and an insoluble matter was filtered off using Celite. The resulting ethyl acetate solution was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The obtained residue was suspended in 100 ml of ethyl acetate, and 400 ml of diisopropylether was added to the mixture. The obtained precipitate was collected to give the title compound as a pale brown solid.

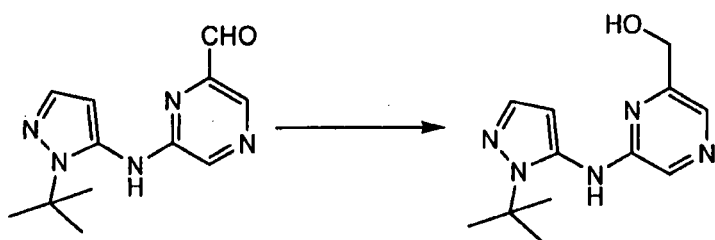
(3) Synthesis of 6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyrazin-2-carbaldehyde



To a solution of 56.36 g of *N*-(1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-6-vinylpyrazin-2-amine in 570 ml of acetonitrile were successively added 48.9 g of *N*-methylmorpholine *N*-oxide and 215 ml of 0.1M aqueous osmium tetroxide solution at room temperature, followed by stirring the reaction mixture at room temperature overnight. After adding 73 g of sodium sulfite and 580 ml of water to the reaction mixture, the mixture was extracted with ethyl acetate. The resulting ethyl acetate solution was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the crude product.

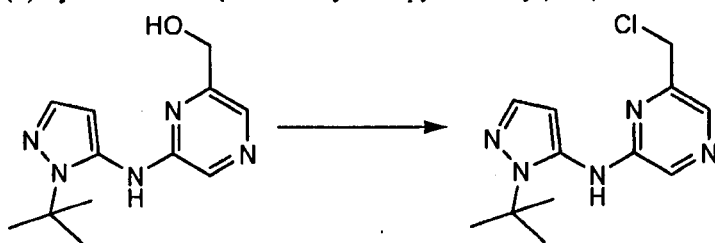
To a solution of the obtained residue in 572 ml of acetonitrile and 858 ml of water was added 62.8 g of sodium periodate under cooling with ice, followed by stirring the reaction mixture at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was diluted with water, and extracted with ethyl acetate. The resulting ethyl acetate solution was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: chloroform to chloroform/methanol = 20/1) to give the title compound as a dark brown oil.

(4) Synthesis of 6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyrazin-2-yl)methanol



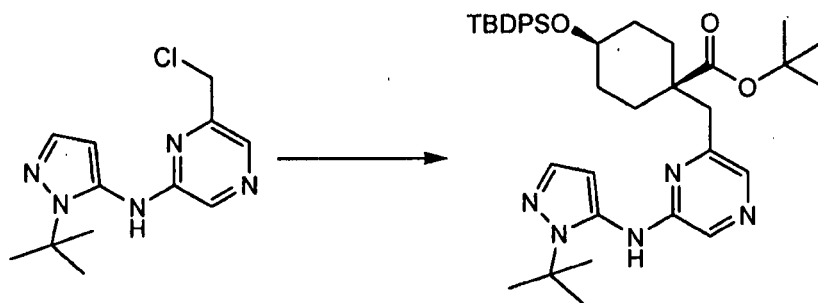
To a solution of 14.99 g of 6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyrazin-2-carbaldehyde in 235 ml of ethanol was added 2.31 g of sodium borohydride under cooling with ice, followed by stirring the reaction mixture for 1 hour. After slowly adding 61 ml of 1M hydrochloric acid to the reaction mixture under cooling with ice, ethanol was concentrated *in vacuo*. The obtained residue was diluted with water, and extracted with chloroform. The resulting chloroform solution was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: chloroform to chloroform/methanol = 20/1) to give the title compound as a brown solid.

10 (5) Synthesis of *N*-(1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-6-(chloromethyl)pyrazin-2-amine



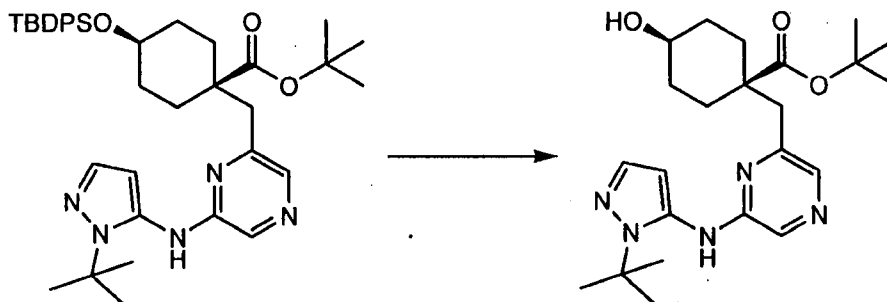
To a solution of 507.3 mg of (6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyrazin-2-yl)methanol in 6.8 ml of chloroform were successively added 1.08 ml of diisopropylethylamine and 0.24 ml of methylsulfonyl chloride under cooling with ice, followed by stirring the reaction mixture at room temperature for 1.5 hours. To the reaction mixture were successively added 442.9 mg of lithium chloride and 6.8 ml of *N,N*-dimethylformamide, followed by stirring the reaction mixture at room temperature for 2 hours. After diluting the reaction mixture with ethyl acetate, the ethyl acetate solution was successively washed with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 20/1 - 1/4) to give the title compound as a yellow solid.

20 (6) Synthesis of *tert*-butyl *cis*-4-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)-1-((6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyrazin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylate



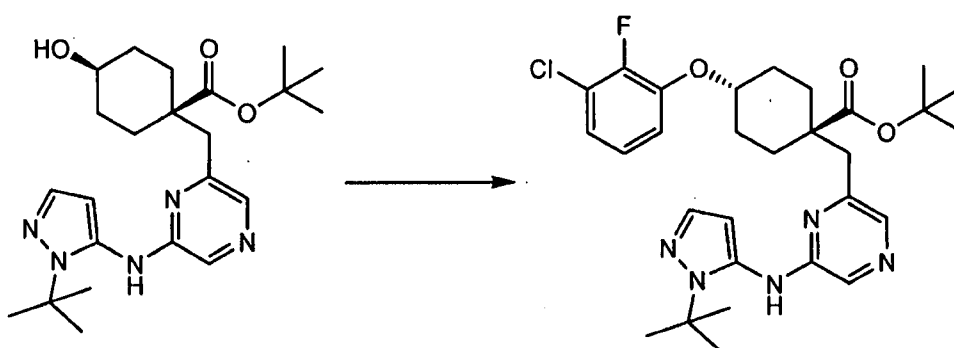
To a solution of 0.15 ml of diisopropylamine in 4.2 ml of tetrahydrofuran was added 0.7 ml of a hexane solution containing 1.58M *n*-butyl lithium under cooling with ice, followed by stirring the reaction mixture for 30 minutes. After cooling down to -78°C, a solution of 488 mg of *tert*-butyl 4-(((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)cyclohexanecarboxylate as obtained in Reference 1 in 2 ml of tetrahydrofuran was added to the solution. The resultant solution was stirred for 1 hour at -78°C. To the reaction mixture were added a solution of 115 mg of *N*-(1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-6-(chloromethyl)pyrazin-2-amine and 0.5 ml of hexamethylphosphoramide in 1.5 ml of tetrahydrofuran, followed by gradually warming up the reaction mixture to room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added saturated aqueous ammonium chloride solution, followed by extraction with chloroform. The resulting chloroform solution was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane to hexane/ethyl acetate = 1/4) to give the title compound as a yellow oil.

(7) Synthesis of *tert*-butyl *cis*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyrazin-2-yl)methyl)-4-hydroxycyclohexanecarboxylate



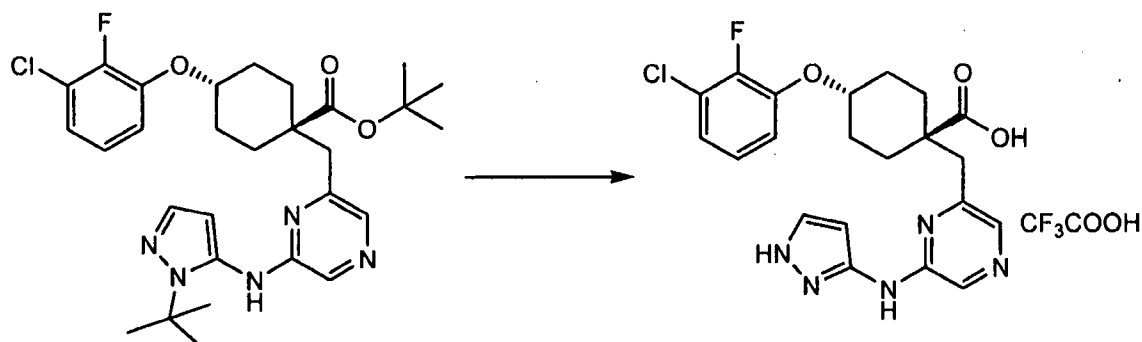
To a solution of 60.5 mg of *tert*-butyl *cis*-4-(((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)-1-((6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyrazin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylate in 1 ml of tetrahydrofuran was added 0.36 ml of tetrahydrofuran solution containing 1 M tetrabutylammonium fluoride at room temperature, followed by stirring the reaction mixture at 60°C overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, followed by dilution with chloroform. The resulting solution was successively washed with a pH 6.8 phosphate buffer solution and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 50/1 - 4/1) to give the title compound as a yellow oil.

(8) Synthesis of *tert*-butyl *trans*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyrazin-2-yl)methyl)-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)cyclohexanecarboxylate



To a solution of 28.9 mg of *tert*-butyl *cis*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyrazin-2-yl)methyl)-4-hydroxycyclohexanecarboxylate, 30 mg of 3-chloro-2-fluorophenol and 52.2 mg of triphenylphosphine in 0.5 ml of tetrahydrofuran was added 0.04 ml of diisopropyl azodicarboxylate under cooling with ice, followed by stirring the reaction mixture at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and the resulting residue was purified by a preparative thin-layer chromatography (NH-PLC05 (FUJI SILYSIA CHEMICAL), hexane/ethyl acetate = 1/1) to give the title compound as a yellow oil.

(9) Synthesis of *trans*-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrazin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate



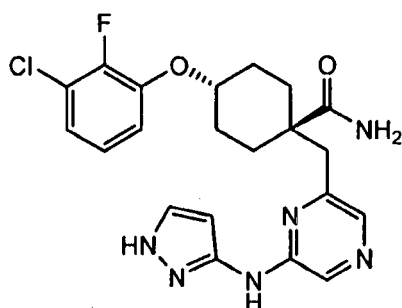
A solution of 16.2 mg of *tert*-butyl *trans*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyrazin-2-yl)methyl)-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)cyclohexanecarboxylate in 0.5 ml of formic acid was stirred at 100°C for 1.5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, followed by concentration *in vacuo*. The resulting residue was purified by a reversed phase preparative liquid chromatography, followed by concentrating the obtained fraction *in vacuo* to give the title compound as a pale yellow solid.

¹H-NMR(CD₃OD)δ: 1.75-2.04(8H,m), 3.05(2H,s), 4.53-4.59(1H,m), 6.39(1H,d, *J*=2.4Hz), 6.98-7.09(3H,m), 7.62(1H,d, *J*=2.4Hz), 7.84(1H,s), 8.17(1H,s).

mass: 446, 448(M+)⁺

Example 11

Synthesis of *trans*-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrazin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxamide

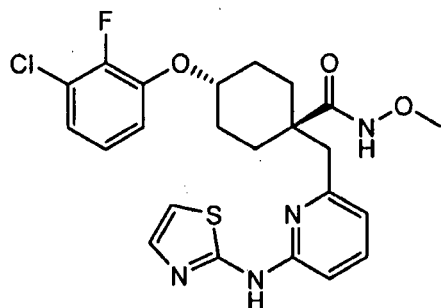


The title compound was obtained as a pale yellow solid in the same manner as in Example 9 using *trans*-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrazin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate as obtained in Example 10, instead of *trans*-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate as used in Example 9.

¹H-NMR(DMSO-*d*₆)δ: 1.62-1.93(8H,m), 2.82(2H,s), 4.54(1H,brs), 6.50(1H,brs), 6.93(1H,brs), 7.06-7.22(3H,m), 7.26(1H,brs), 7.55(1H,brs), 7.67(1H,s), 8.28(1H,brs), 9.60(1H,brs).
mass: 445, 447(M+1)⁺

Example 12

Synthesis of *trans*-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-*N*-methoxy-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxamide

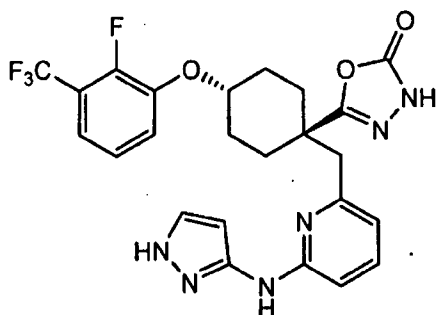


The title compound was obtained as a pale yellow solid in the same manner as in Example 6 using *O*-methylhydroxylamine hydrochloride, instead of ammonium chloride as used in Example 6.

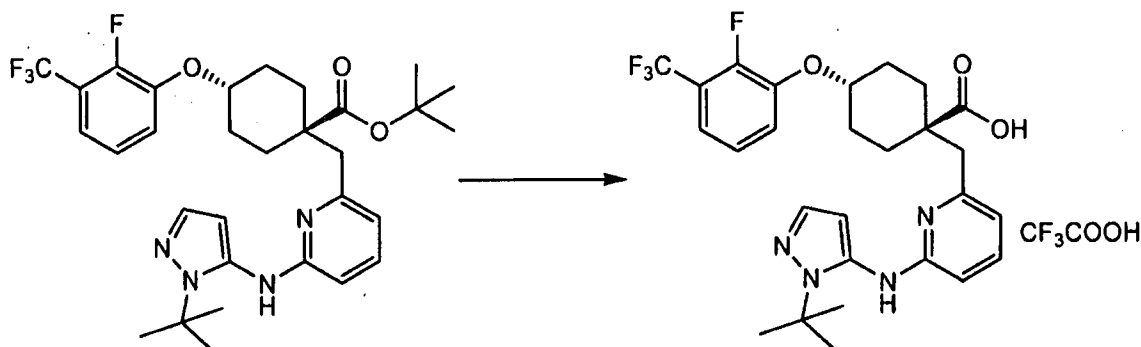
¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.80-2.15(8H,m), 3.07(2H,s), 3.64(3H,s), 4.46(1H,brs), 6.60(1H,s), 6.70-7.03(5H,m), 7.31(1H,s), 7.47(1H,t, J=7.6Hz), 9.39(1H,brs).
mass: 491, 493(M+1)⁺

Example 13

Synthesis of 5-(*trans*-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-one

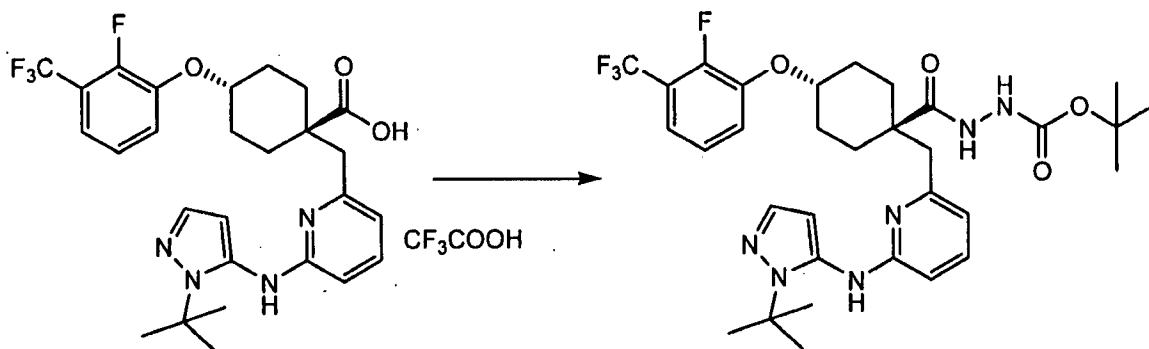


(1) Synthesis of *trans*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate



5 To a solution of 2.51 g of *tert*-butyl *trans*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexanecarboxylate as obtained in the step of Example 7(5) in 39 ml of chloroform was added 19 ml of trifluoroacetic acid at 0°C, followed by stirring the reaction mixture at room temperature overnight. The resulting solution was concentrated in vacuo to give the title compound as yellow oil.

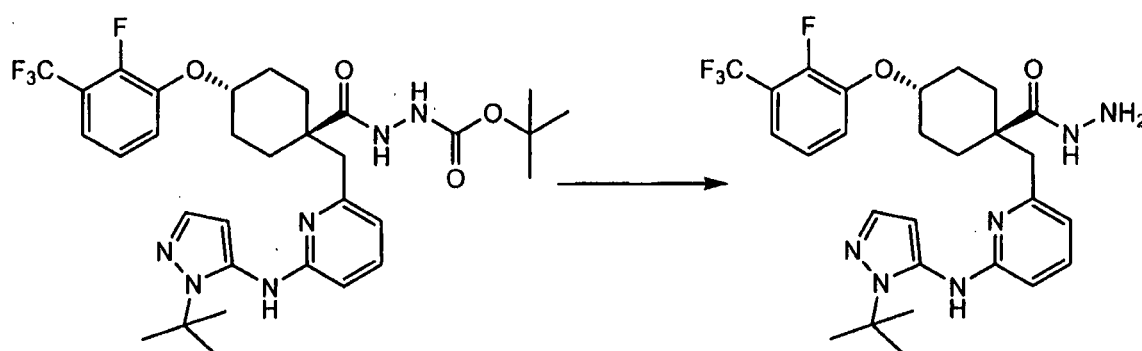
10 (2) Synthesis of *tert*-butyl 2-((*trans*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)carbonyl)hydrazinecarboxylate



15 To a solution of 3.2 g of *trans*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate in 14.1 ml of chloroform were successively added 5.62 g of *tert*-butyl carbazate, 3.27 g of 1-hydroxybenzotriazole hydrate and 4.13 g of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride at room temperature, followed by stirring at room temperature for 8 hours. After adding ethyl acetate to the reaction mixture, the organic layer was successively washed with water and brine,

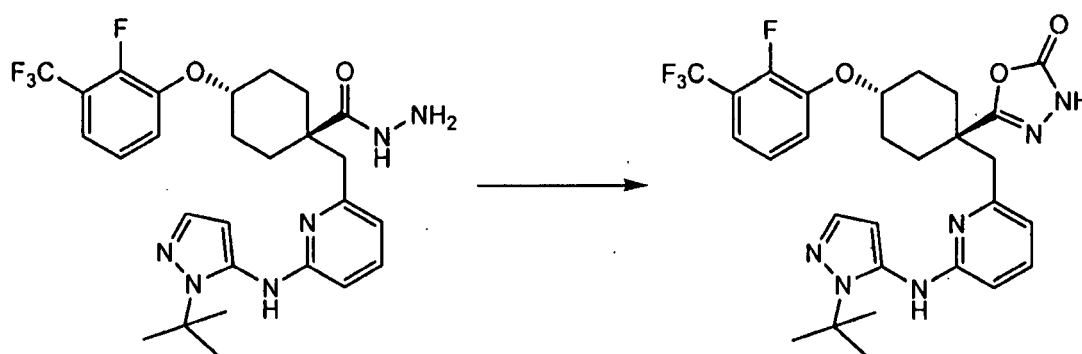
dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane to hexane/ethyl acetate = 1/4) to give the title compound as a pale yellow solid.

(3) Synthesis of *trans*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexanecarbohydrazide



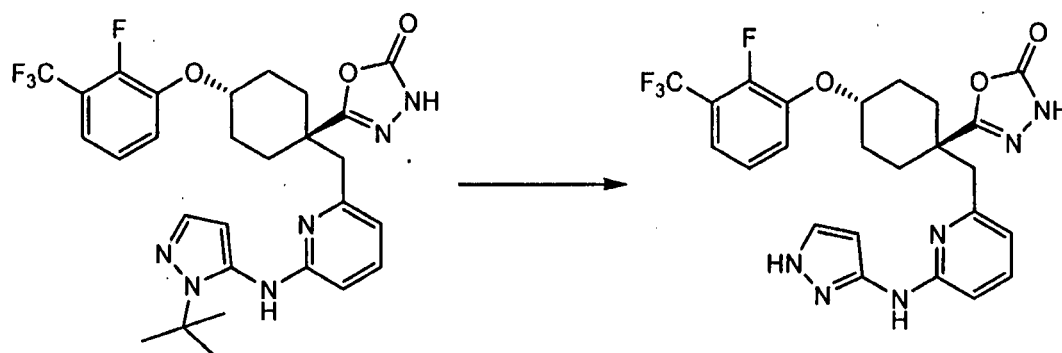
To a solution of 2.93 g of *tert*-butyl 2-((*trans*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)carbonyl)hydrazinecarboxylate in 30 ml of chloroform was added 15 ml of trifluoroacetic acid at room temperature, followed by stirring at room temperature for 1 hour. After concentrating the reaction mixture in vacuo, the resulting residue was dissolved in chloroform. The chloroform solution was successively washed with saturated sodium bicarbonate and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: chloroform to chloroform/methanol = 10/1) to give the title compound as a pale yellow solid.

(4) Synthesis of 5-(*trans*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-one



To a solution of 1.9 g of *trans*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexanecarbohydrazide in 35 ml of tetrahydrofuran were added 3.05 ml of *N,N'*-diisopropylethylamine and 1.70 g of 1,1'-carbonyldiimidazole at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours, followed by concentrating the resulting solution in vacuo. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: chloroform to chloroform/methanol = 10/1) to give the title compound as a pale yellow solid.

(5) Synthesis of 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one



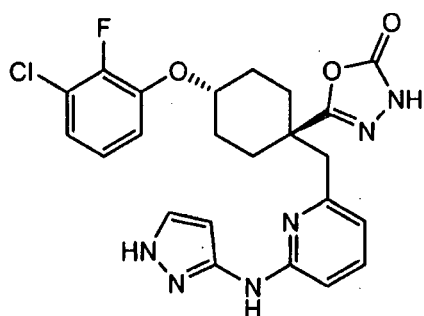
A solution of 2.11 g of 5-(trans-1-((6-((1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one in 37 ml of formic acid was stirring at 95°C for 1.5 hours. After concentrating the reaction mixture in vacuo, the resulting residue was basified with saturated sodium bicarbonate and extracted with chloroform. The chloroform solution was successively washed with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: chloroform to chloroform/methanol = 4/1) to give the title compound as a white solid.

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.63-1.80(2H,m), 1.89-2.07(6H,m), 3.02(2H,s), 4.47-4.53(1H,m), 6.23(1H,brs), 6.50(1H,d,J=8.0Hz), 6.61(1H,d,J=7.2Hz), 7.06(1H,brs), 7.10-7.22(3H,m), 7.35-7.42(2H,m).

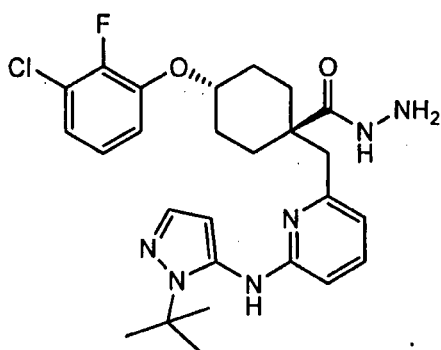
mass: 519 (M+)⁺

Example 14

Synthesis of 5-(trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one

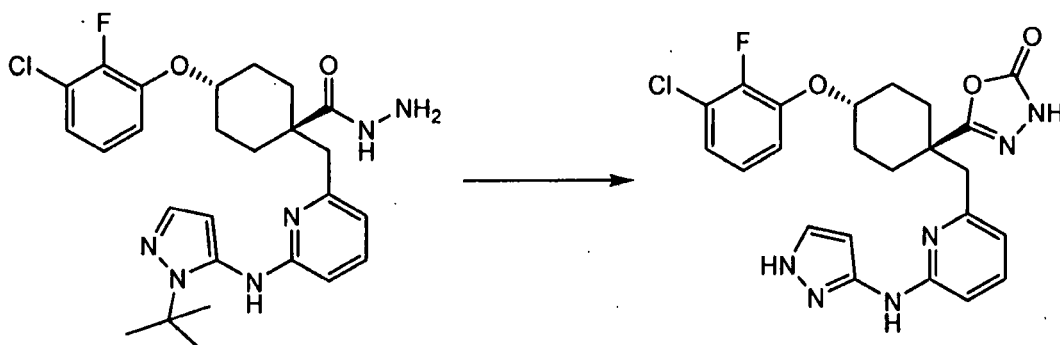


(1) Synthesis of *trans*-1-((6-((1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)cyclohexanecarbohydrazide



The title compound was obtained as a pale yellow oil in the same manner as in the steps of Example 7(4),(5), and Example 13(1) to 13 (3) using 3-chloro-2-fluorophenol instead of 2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenol as used in Example 7(4).

- 5 (2) Synthesis of 5-(trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one



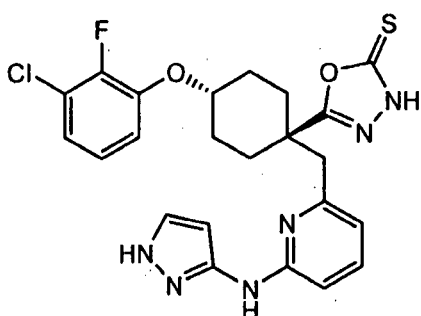
The title compound was obtained as a white solid in the same manner as in the steps of Example 13(4) and 13(5) using *trans*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)cyclohexanecarbohydrazide instead of *trans*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexanecarbohydrazide as used in Example 13(4).

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ: 1.65-2.00(8H,m), 2.97(2H,s), 4.63(1H,brs), 6.30-6.45(2H,m), 6.95-7.30(4H,m), 7.46(1H,t,J=8.0Hz), 7.48-7.56(1H,m), 9.15(1H,s), 12.02(1H,s), 12.07(1H,brs).

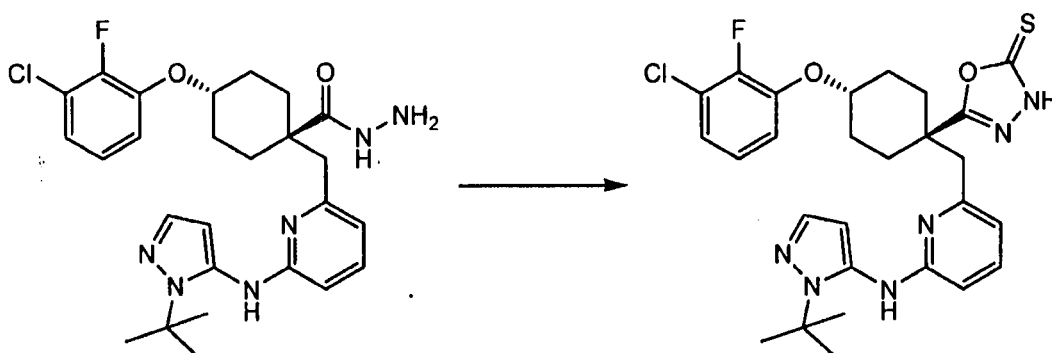
mass: 485, 487(M+)⁺

Example 15

Synthesis of 5-(trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-thione



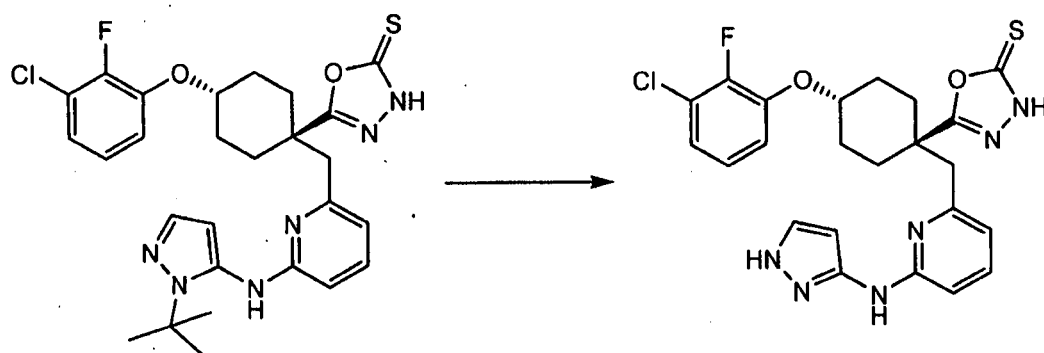
(1) Synthesis of 5-(trans-1-((6-((1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-thione



5 To a solution of 97 mg of *trans*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)cyclohexanecarbohydrazide as obtained in the step of Example 14(1) in 3 ml of ethanol were added 0.078 ml of carbon disulfide and 0.432 ml of an ethanol solution containing 0.87 M potassium hydroxide at room temperature. The reaction mixture was stirred at 80°C for 3 hours, acidified with 2 M hydrochloric acid, and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate solution was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane to hexane/ethyl acetate = 2/3) to give the title compound as a pale yellow oil.

10

(2) Synthesis of 5-(trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-thione



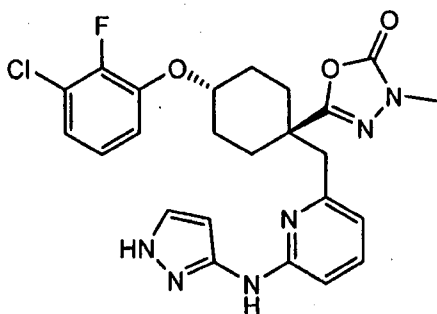
15

The title compound was obtained as a pale yellow solid in the same manner as in the step of Example 13(5) using 5-(trans-1-((6-((1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-thione instead of 5-(trans-1-((6-((1-tert-

- butyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one as used in Example 13(5).
¹H-NMR(DMSO-d₆)δ:1.61-1.74(2H,m),1.85-2.01(6H,m),2.96(2H,s),4.56(1H,brs),6.24(1H,s),6.33(1H,d,J=7.2Hz),6.90-7.00(1H,m),7.09-7.24(3H,m),7.37(1H,t,J=7.6Hz),7.48(1H,s),9.01(1H,brs).
mass:501,503(M+1)⁺

Example 16

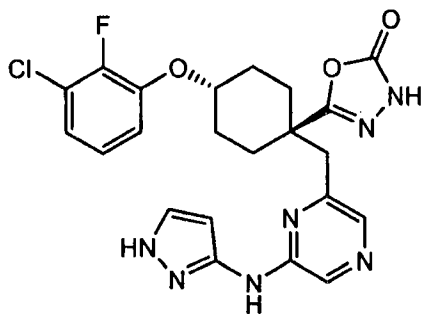
- Synthesis of 5-(trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-3-methyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one



- The title compound was obtained as a pale yellow solid in the same manner as in Example 14 using tert-butyl 1-methylhydrazinecarboxylate instead of tert-butyl carbazate as used in Example 14.
¹H-NMR(CDCl₃)δ:1.58-1.75(2H,m),1.96-2.05(6H,m),2.99(2H,s),3.20(3H,s),4.46(1H,brs),6.09(1H,s),6.55(1H,d,J=6.8Hz),6.77(1H,d,J=8.0Hz),6.80-7.20(4H,m),7.42(1H,t,J=7.6Hz),7.46(1H,s).
mass:499,501(M+1)⁺

Example 17

- Synthesis of 5-(trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyrazin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one

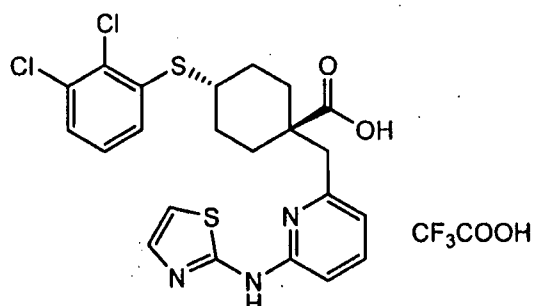


- The title compound was obtained as a white solid in the same manner as in Example 13 using tert-butyl trans-1-((6-((1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrazin-2-yl)methyl)-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)cyclohexanecarboxylate as obtained in the step of Example 10(8).
¹H-NMR(DMSO-d₆)δ:1.60-1.95(8H,m),2.92(2H,s),4.57(1H,brs),6.38(1H,s),7.10-7.25(3H,m),7.52(1H,s),7.62(1H,s),8.27(1H,s),9.66(1H,s),11.98(1H,s),12.16(1H,s).

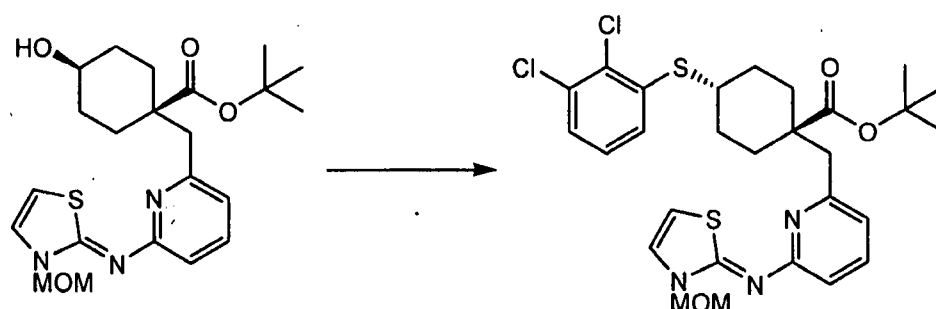
mass:486,488(M+1)⁺

Example 18

Synthesis of trans-4-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1-(((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate



(1) Synthesis of tert-butyl trans-4-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1-(((6-((2Z)-3-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene)amino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylate

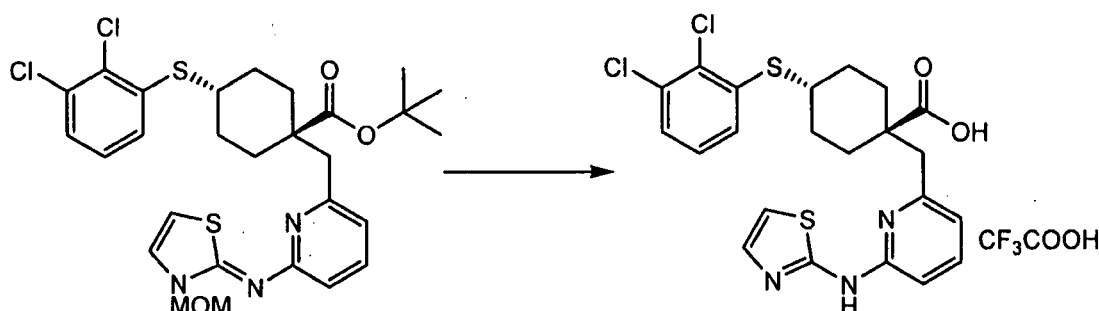


- 10 To a solution of 107.4 mg of *tert*-butyl *cis*-4-hydroxy-1-(((6-((2Z)-3-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene)amino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylate as obtained in the step of Example 1(6) in 0.83 ml of tetrahydrofuran were added 0.070 ml of triethylamine and 0.029 ml of methanesulfonyl chloride at 0°C, followed by stirring the reaction mixture at room temperature for 30 minutes. The precipitate was filtered off and washed with tetrahydrofuran, and the filtrate was
- 15 concentrated in vacuo. The obtained residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane to hexane/ethyl acetate = 4/1) to give *tert*-butyl *cis*-1-(((6-((2Z)-3-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-((methylsulfonyl)oxy)cyclohexanecarboxylate.

- To a solution of 110 mg of *tert*-butyl *cis*-1-(((6-((2Z)-3-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-((methylsulfonyl)oxy)cyclohexanecarboxylate in 0.72 ml of *N*-methyl-2-pyrrolidinone were added 62.8 mg of potassium carbonate and 78.0 mg of 2,3-dichlorobenzenethiol at room temperature, followed by stirring the reaction mixture at 80°C overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, and to the reaction mixture was added water and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by a silica
- 20 gel column chromatography (eluent: hexane to hexane/ethyl acetate = 1/4) to give the title compound as a yellow oil.

69

(2) Synthesis of trans-4-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate



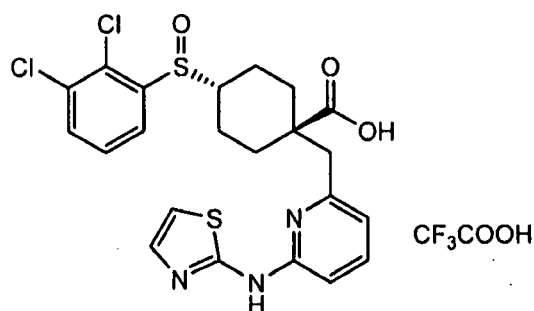
To a 39.0 mg of tert-butyl trans-4-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1-((6-(((2Z)-3-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene)amino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylate was added 1 ml of 4 M hydrogen chloride in 1,4-dioxane, followed by stirring the reaction mixture at 95°C for 2.5 hours. After cooling the reaction mixture to room temperature, the reaction mixture was concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by a reversed phase preparative liquid chromatography, followed by concentrating the obtained fraction *in vacuo* to give the title compound as a white solid.

¹H-NMR(DMSO-*d*₆)δ: 1.71-

1.96(8H,m),3.00(2H,s),3.64(1H,brs),6.74(1H,d,J=7.6Hz),6.91(1H,d,J=8.0Hz),7.03(1H,d,J=4.0Hz),7.31(1H,t,J=8.0Hz),7.40(1H,d,J=4.0Hz),7.41-7.47(2H,m),7.60(1H,dd,J=8.0,7.6Hz),11.40(1H,brs).
mass:494,496 (M+1)⁺

Example 19

Synthesis of trans-4-((2,3-dichlorophenyl)sulfinyl)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate



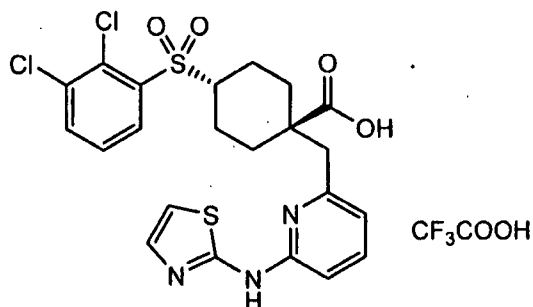
To a suspension of 8.0 mg of trans-4-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate as obtained in Example 18 in 0.24 ml of acetonitrile and 0.12 ml of water was added a solution of 8.6 mg of OXONE® (potassium peroxymonosulfate, purchased from Aldrich) in 0.12 ml of water at room temperature, followed by stirring the reaction mixture at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by a reversed phase preparative liquid chromatography, followed by concentrating the obtained fraction *in vacuo* to give the title compound as a white solid.

¹H-NMR(CD₃OD)δ: 1.26-1.41(1H,m), 1.73-1.82(1H,m), 1.85-2.21(6H,m), 3.05-3.15(1H,m), 3.29(2H,s), 7.07(1H,d,J=8.0Hz), 7.11(1H,d,J=7.6Hz), 7.28(1H,d,J=4.0Hz), 7.59(1H,d,J=4.0Hz), 7.59(1H,t,J=8.0Hz), 7.71-7.78(2H,m), 7.83(1H,t,J=8.0Hz).
mass: 510, 512 (M+1)⁺

5

Example 20

Synthesis of trans-4-((2,3-dichlorophenyl)sulfonyl)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate



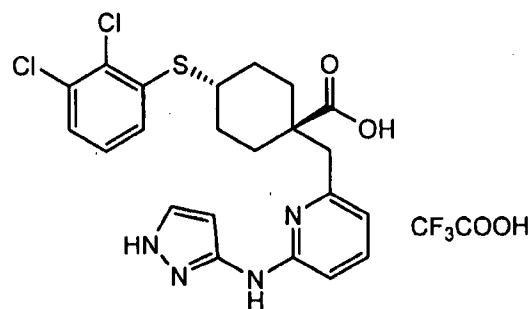
To a suspension of 6.60 mg of trans-4-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate as obtained in Example 18 in 0.24 ml of acetonitrile and 0.12 ml of water was added a solution of 14.7 mg of OXONE® (potassium peroxymonosulfate) in 0.12 ml of water at room temperature, followed by stirring the reaction mixture at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by a reversed phase preparative liquid chromatography, followed by concentrating the obtained fraction *in vacuo* to give the title compound as a white solid.

¹H-NMR(DMSO-*d*₆)δ: 1.59-1.76(4H,m), 1.85-1.92(2H,m), 1.98-2.11(2H,m), 3.02(2H,s), 3.61-3.70(1H,m), 6.65(1H,d,J=8.0Hz), 6.86(1H,d,J=8.0Hz), 7.01(1H,J=3.6Hz), 7.38(1H,d,J=3.6Hz), 7.56(1H,t,J=8.0Hz), 7.65(1H,t,J=8.0Hz), 8.03(2H,d,J=8.0Hz), 11.15(1H,brs).
mass: 526, 528 (M+1)⁺

20

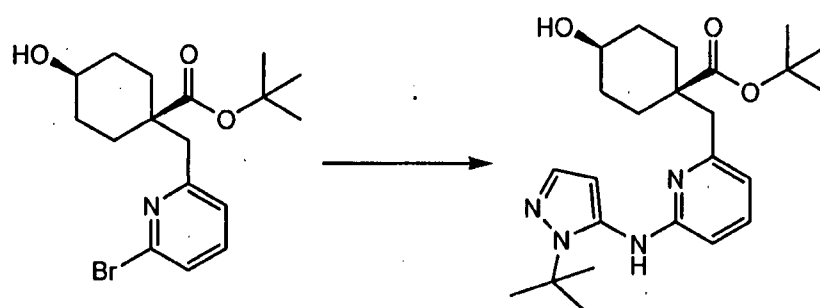
Example 21

Synthesis of trans-4-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate

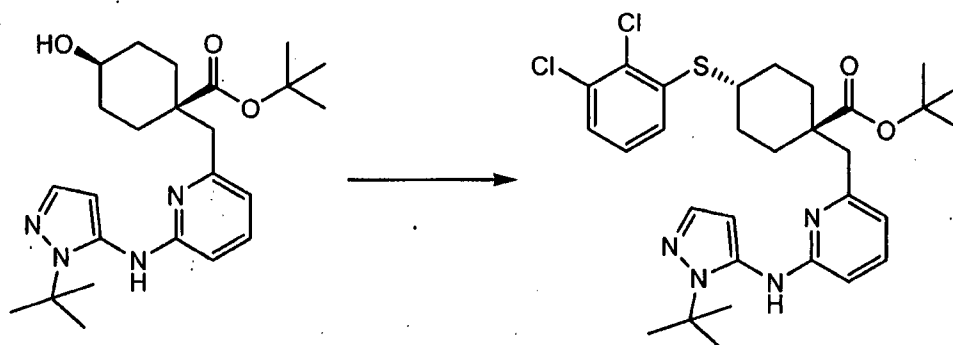


25

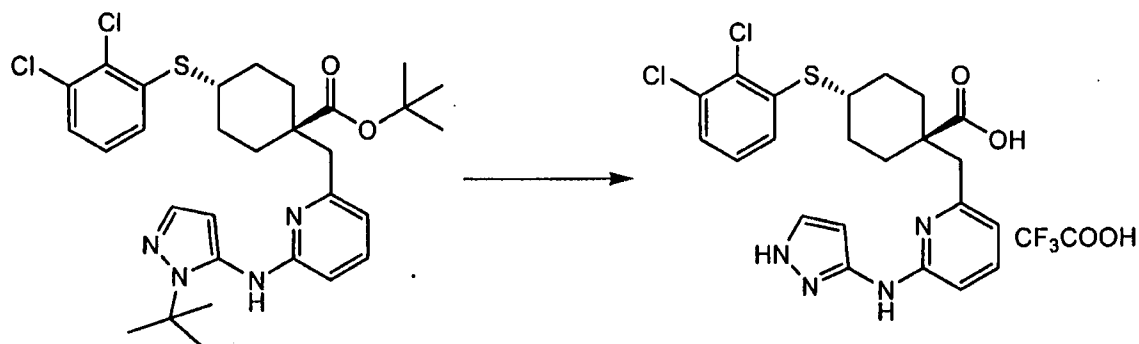
(1) Synthesis of tert-butyl cis-1-((6-((1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-hydroxycyclohexanecarboxylate



- The title compound was obtained as a yellow solid in the same manner as in the step of Example 7(5) using *tert*-butyl *cis*-1-((6-bromopyridin-2-yl)methyl)-4-hydroxycyclohexanecarboxylate as obtained in the step of Example 7(3) instead of *tert*-butyl *trans*-1-((6-bromopyridin-2-yl)methyl)-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexanecarboxylate as used in Example 7(5).
- 5 (2) Synthesis of *tert*-butyl *trans*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-((2,3-dichlorophenyl)thio)cyclohexanecarboxylate



- The title compound was obtained as an off-white solid in the same manner as in the step of Example 18(1) using *tert*-butyl *cis*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-hydroxycyclohexanecarboxylate instead of *tert*-butyl *cis*-4-hydroxy-1-((6-(((2*Z*)-3-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-2(3*H*)-ylidene)amino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylate as used in the step of Example 18(1).
- 10 (3) Synthesis of *trans*-4-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate
- 15



The title compound was obtained as a white solid in the same manner as in the step of Example 7(6) using *tert*-butyl *trans*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-((2,3-

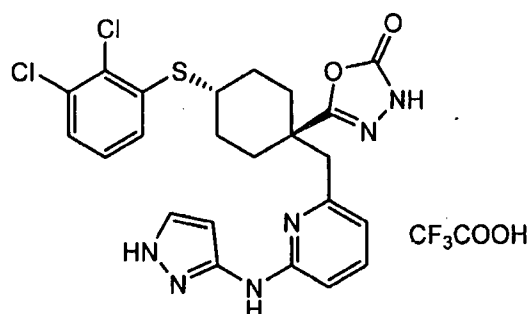
dichlorophenyl)thio)cyclohexanecarboxylate instead of *tert*-butyl *trans*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexanecarboxylate as used in the step of Example 7(6).

¹H-NMR(CD₃OD)δ: 1.77-2.12(8H,m), 3.22(2H,s), 3.60-

- 5 3.70(1H,m), 6.13(1H,d,J=2.4Hz), 6.99(1H,d,J=8.0Hz), 7.14(1H,d,J=8.0Hz), 7.24(1H,t,J=8.0Hz), 7.37(1H, dd,J=8.0,1.2Hz), 7.40(1H,dd,J=7.6,1.2Hz), 7.75(1H,d,J=2.4Hz), 8.01(1H,dd,J=8.0,7.6Hz).
mass:477,479 (M+1)⁺

Example 22

- 10 Synthesis of 5-(*trans*-4-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1-((6-(1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-one trifluoroacetate

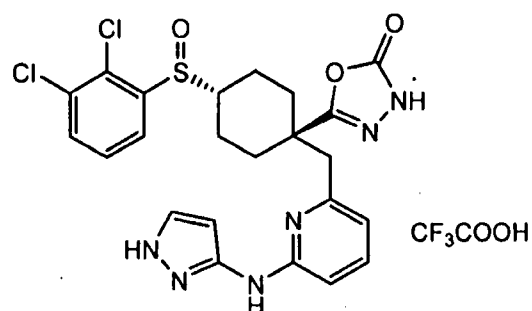


The title compound was obtained as a white solid in the same manner as in the steps of Example 13(2) to 13 (4) using *trans*-4-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1-((6-(1*H*-pyrazol-3-

- 15 ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate as obtained in Example 21, instead of *trans*-1-((6-((1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate as used in Example 13(2).
¹H-NMR(CD₃OD)δ: 1.82-1.92(2H,m), 1.96-2.17(6H,m), 3.29(2H,s), 3.66-
3.72(1H,m), 6.14(1H,d,J=2.8Hz), 6.99(1H,d,J=7.6Hz), 7.17(1H,d,J=8.8Hz), 7.25(1H,t,J=8.0Hz), 7.38(1H,
20 dd,J=8.0,1.6Hz), 7.41(1H,dd,J=8.0,1.6Hz), 7.75(1H,d,J=2.8Hz), 8.02(1H,dd,J=8.8,7.6Hz).
mass:517,519 (M+1)⁺

Example 23

- 25 Synthesis of 5-(*trans*-4-((2,3-dichlorophenyl)sulfinyl)-1-((6-(1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-one trifluoroacetate

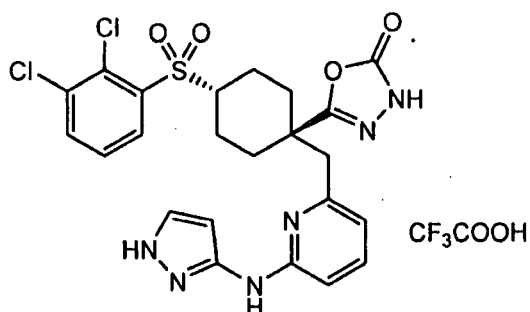


The title compound was obtained as a white solid in the same manner as in Example 19 using 5-(trans-4-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one trifluoroacetate as obtained in Example 22, instead of trans-4-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate as used in Example 19.

¹H-NMR(CD₃OD)δ: 1.45-1.56(1H,m), 1.86-1.99(1H,m), 2.00-2.23(6H,m), 3.12-3.23(1H,m), 3.36(1H,d,J=14.4Hz), 3.42(1H,d,J=14.4Hz), 6.15(1H,d,J=2.8Hz), 6.97(1H,d,J=7.2Hz), 7.17(1H,d,J=8.8Hz), 7.62(1H,dd,J=8.0,7.2Hz), 7.76-7.80(3H,m), 8.03(1H,dd,J=8.8,7.2Hz).
mass: 533, 535 (M+1)⁺

Example 24

Synthesis of 5-(trans-4-((2,3-dichlorophenyl)sulfonyl)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one trifluoroacetate

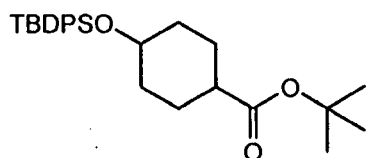


The title compound was obtained as a yellow solid in the same manner as in Example 20 using 5-(trans-4-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one trifluoroacetate as obtained in Example 22, instead of trans-4-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid trifluoroacetate as used in Example 20.

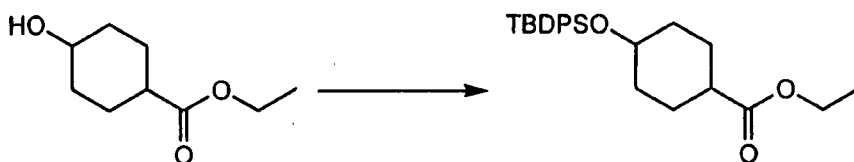
¹H-NMR(CD₃OD)δ: 1.90-2.25(8H,m), 3.34(2H,s), 3.73-3.83(1H,m), 6.15(1H,d,J=2.8Hz), 6.97(1H,d,J=7.2Hz), 7.17(1H,d,J=8.8Hz), 7.58(1H,t,J=8.0Hz), 7.77(1H,d,J=2.8Hz), 7.93(1H,dd,J=8.0,1.6Hz), 8.02(1H,dd,J=8.8,7.2Hz), 8.09(1H,dd,J=8.0,1.6Hz).
mass: 549, 551 (M+1)⁺

Reference 1

Synthesis of *tert*-butyl 4-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)cyclohexanecarboxylate

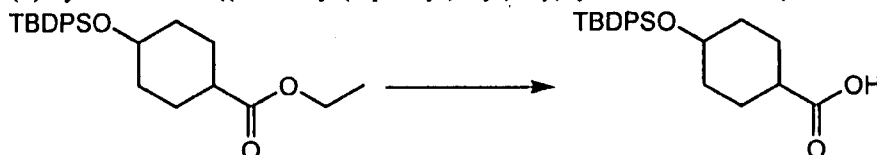


(1) Synthesis of ethyl 4-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)cyclohexanecarboxylate



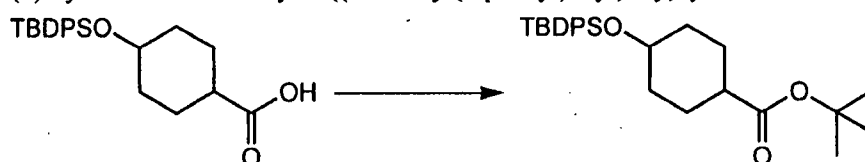
To a solution of 25 g of 4-hydroxycyclohexanecarboxylic acid in 125 ml of *N,N*-dimethylformamide were sequentially added 21.7 g of imidazole and 39.6 ml of *tert*-butyl (diphenyl)silyl chloride under cooling with ice, followed by stirring the reaction mixture at room temperature for 3 hours. To the reaction mixture was added water and extracted with hexane. The resulting hexane solution was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the title compound.

(2) Synthesis of 4-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)cyclohexanecarboxylic acid



To a solution of 64.2 g of ethyl 4-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)cyclohexanecarboxylate in 200 ml of methanol and 200 ml of tetrahydrofuran was added 58 ml of 5 M aqueous sodium hydroxide solution, followed by stirring at room temperature overnight. The reaction mixture was neutralized with 5 M aqueous hydrochloride solution, followed by removal of the methanol and tetrahydrofuran *in vacuo*, and the resulting residue was extracted with ethyl acetate. The obtained ethyl acetate solution was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the title compound.

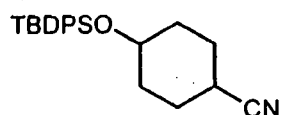
(3) Synthesis of *tert*-butyl 4-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)cyclohexanecarboxylate

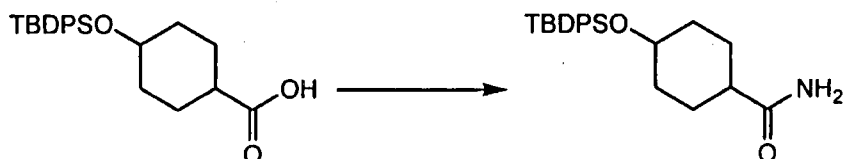


To a solution of 62.8 g of 4-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)cyclohexanecarboxylic acid in 270 ml of *tert*-butyl alcohol were successively added 63.3 g of di-*tert*-butyl dicarbonate and 5.31 g of 4-dimethylaminopyridine in room temperature, followed by stirring the reaction mixture at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to remove *tert*-butylalcohol, and the resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane to hexane/ethyl acetate = 19/1) to give the title compound as a pale yellow oil.

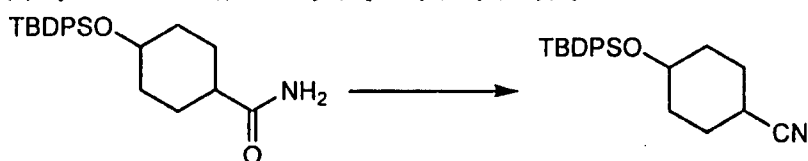
Reference 2

Synthesis of 4-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)cyclohexanecarbonitrile



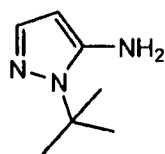
(1) Synthesis of 4-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)cyclohexanecarboxamide

To a solution of 6.64 g of 4-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)cyclohexanecarboxylic acid as obtained in the step of Reference 1(2) in 100 ml of chloroform were successively added 4.65 g of ammonium chloride, 30.3 ml of diisopropylethylamine, 8.0 g of hydroxybenzotriazole hydrate and 10.0 g of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride at room temperature, followed by stirring the reaction mixture at room temperature overnight. The reaction mixture was washed with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 10/1 to ethyl acetate) to give the title compound.

(2) Synthesis of 4-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)cyclohexanecarbonitrile

To a solution of 6.42 g of 4-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)cyclohexanecarboxamide and 2.39 ml of dimethylsulfoxide in 90 ml of methylene chloride was added a solution of 2.06 ml of oxalyl chloride in 10 ml of methylene chloride at -78°C, followed by stirring the reaction mixture at -78°C for 15 minutes. To the reaction mixture was added 7.05 ml of triethylamine at -78°C, followed by stirring the reaction mixture at -78°C for 30 minutes and then stirring at room temperature for 1.5 hours. The reaction mixture was washed with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane to hexane/ethyl acetate = 4/1) to give the title compound as a pale yellow oil.

Reference 3

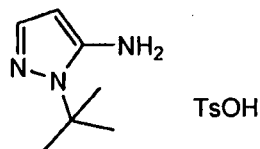
Synthesis of 1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-amine

To 600 ml of ethanol were successively added 59.94 g of *tert*-butylhydrazine hydrochloride, 79.3 g of sodium acetate and 50 ml of 2-chloroacrylonitrile at room temperature, followed by stirring the reaction mixture at 80°C for 12 hours. After removing the solvent *in vacuo*, water was added to the residue. The mixture was neutralized with sodium hydrogencarbonate, and extracted with ethyl acetate. The obtained ethyl acetate solution was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate

and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 2/1 - 1/2) to give the title compound as a pale yellow oil.

5 Reference 4

Synthesis of 1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-5-amine *p*-toluenesulfonate



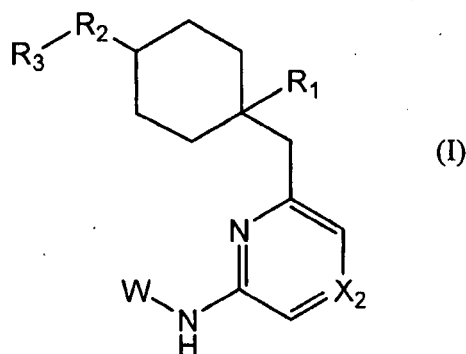
To 850 ml of ethanol were successively added 85.64 g of *tert*-butylhydrazine hydrochloride, 112.54 g of sodium acetate and 72 ml of 2-chloroacrylonitrile at room temperature, followed by
10 stirring the reaction mixture at 80°C for 12 hours. After removing the solvent *in vacuo*, water was added to the residue. The mixture was neutralized with sodium hydrogencarbonate, and extracted with ethyl acetate. The obtained ethyl acetate solution was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. To a solution of the obtained residue in 700 ml of ethyl acetate was added a solution of 96.16 g of *p*-toluenesulfonic acid
15 hydrate in 140 ml of ethanol under stirring, followed by leaving the resultant mixture as it is overnight. The obtained precipitate was collected and washed with ethyl acetate to give the title compound as a white solid.

Industrial Applicability

20 The compound of the invention is characterized in that it has cell growth inhibitory action as well as synergistic action with other antitumor agents, based on excellent Aurora A selective inhibitory action, and thus it is expected as a useful antitumor agent in the field of pharmaceuticals.

CLAIMS

1. A compound of general formula I:



5 wherein:

R_1 is a hydrogen atom, F, CN, COOR_{a1} , $\text{CONR}_{a2}\text{R}_{a2}'$, $\text{NR}_{a3}\text{COR}_{a3}'$, $\text{CONR}_{a4}\text{OR}_{a4}'$, $\text{NR}_{a5}\text{CONR}_{a5}'$, R_{a5}'' , $\text{NR}_{a6}\text{COOR}_{a6}'$, $\text{SO}_2\text{NR}_{a7}\text{R}_{a7}'$, $\text{NR}_{a8}\text{SO}_2\text{R}_{a8}'$, COR_{a9} , $\text{SO}_2\text{R}_{a10}$, NO_2 , OR_{a11} , or $\text{NR}_{a12}\text{R}_{a12}'$,

wherein:

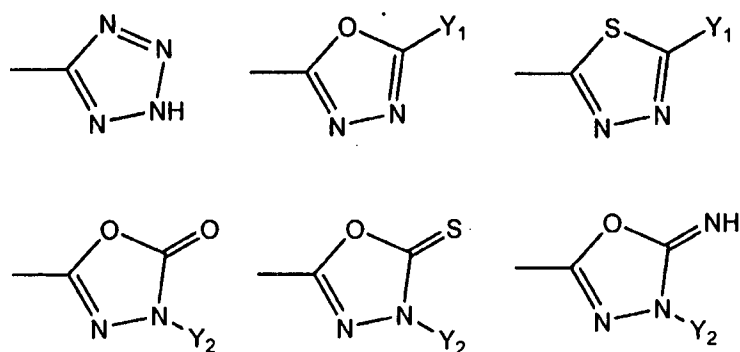
R_{a1} , R_{a3} , R_{a4} , R_{a5} , R_{a6} , and R_{a8} are each independently a hydrogen atom or lower alkyl;

10 R_{a2} , R_{a2}' , R_{a5}' , R_{a5}'' , R_{a7} , R_{a7}' , R_{a12} , and R_{a12}' are each independently a hydrogen atom or lower alkyl which may be substituted with one or more of the same or different substituents selected from <substituent group L_1 >, wherein <substituent group L_1 > is a halogen atom, hydroxy, nitro, cyano, amino, carbamoyl, aminosulfonyl, imino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonylamino, lower alkoxy, lower alkoxycarbonyl, lower alkoxycarbonylamino, lower alkanoyl, lower alkanoyloxy, lower alkylthio, and carboxyl; provided, however, that R_{a2} and R_{a2}' ; R_{a5}' and R_{a5}'' ; R_{a7} and R_{a7}' ; R_{a12} and R_{a12}' each independently, together with the nitrogen atom which they bind to, may form a 5-membered or 6-membered aromatic or aliphatic heterocyclic group which may be substituted with one or more of the same or different substituents selected from <substituent group L_2 >, wherein <substituent group L_2 > is a halogen atom, hydroxy, amino, and hydroxymethyl;

20 R_{a3}' , R_{a4}' , R_{a6}' , R_{a8}' , R_{a9} , R_{a10} and R_{a11} are each independently a hydrogen atom or lower alkyl which may be substituted with one or more of the same or different substituents selected from <substituent group L_1 >; or

R_1 is a lower alkyl which may be substituted with one or more of the same or different substituents selected from <substituent group M >, wherein <substituent group M > is a halogen atom, hydroxy, nitro, cyano, amino, carbamoyl, aminosulfonyl, imino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonylamino, lower alkoxy, lower alkoxycarbonyl, lower alkoxycarbonylamino, lower alkanoyl, lower alkanoyloxy, lower alkylthio, and carboxyl; or

R_1 is a heterocyclic group selected from the following, wherein Y_1 and Y_2 are the same and different, and each a hydrogen atom or lower alkyl which may be substituted:



R_2 is O, S, SO, SO₂, NH, NR_b, or CR_{c1}R_{c2} wherein R_b is a lower alkyl which may be substituted, and R_{c1} and R_{c2}, which may be the same or different, are a hydrogen atom or lower alkyl;

R₃ is a phenyl which may be substituted;

5 X_2 is CH, CX_{2a}, or N wherein:

X_{2a} is a lower alkyl; or

X_{2a} is a substituent selected from <substituent group A₁>, or lower alkyl which is substituted with one or more of the same or different substituents selected from <substituent group A₁>, wherein <substituent group A₁> is halogen atom; cyano; hydroxy; lower alkylamino; di-lower alkylamino;

10 lower alkoxy which may be substituted with one or more hydroxy groups; lower alkylthio; and lower alkylsulfonyl; or

X_{2a} is COOR_{x1}, CONR_{x2}R_{x3}, NHCOR_{x1}, NHCONR_{x2}R_{x3}, NHSO₂NR_{x2}R_{x3}, NR_{x4}R_{x5}, or CH₂NR_{x4}R_{x5}, wherein:

R_{x1} is a hydrogen atom or lower alkyl which may be substituted;

15 R_{x2} and R_{x3}, which may be the same or different, are each a hydrogen atom, lower alkyl which may be substituted, or cycloalkyl which may be substituted; or alternatively R_{x2} and R_{x3}, together with the nitrogen atom to which they bond, form a 5- or 6-membered aliphatic heterocyclic group which contains at least one atom selected from N, O and S and which may be substituted; and

20 R_{x4} and R_{x5}, which may be the same or different, are a hydrogen atom, lower alkyl that may be substituted, or cycloalkyl that may be substituted; or

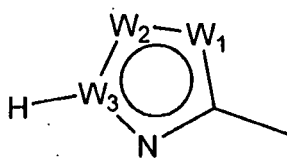
X_{2a} is a 5- to 6-membered aliphatic heterocyclic group which contains at least one atom selected from N, O and S and which may be substituted, wherein two hydrogen atoms that are bonded to the same carbon atom of the aliphatic heterocyclic group may be substituted with oxo and neighboring two carbon atoms constituting the aliphatic heterocyclic ring may form a double-bond; or

25 a lower alkyl which is substituted with the aliphatic heterocyclic group; or

X_{2a} is a 5- to 6-membered aromatic heterocyclic group which contains at least one atom selected from N, O and S and which may be substituted; or a lower alkyl which is substituted with the aromatic heterocyclic group;

W is the following residue:

79



wherein:

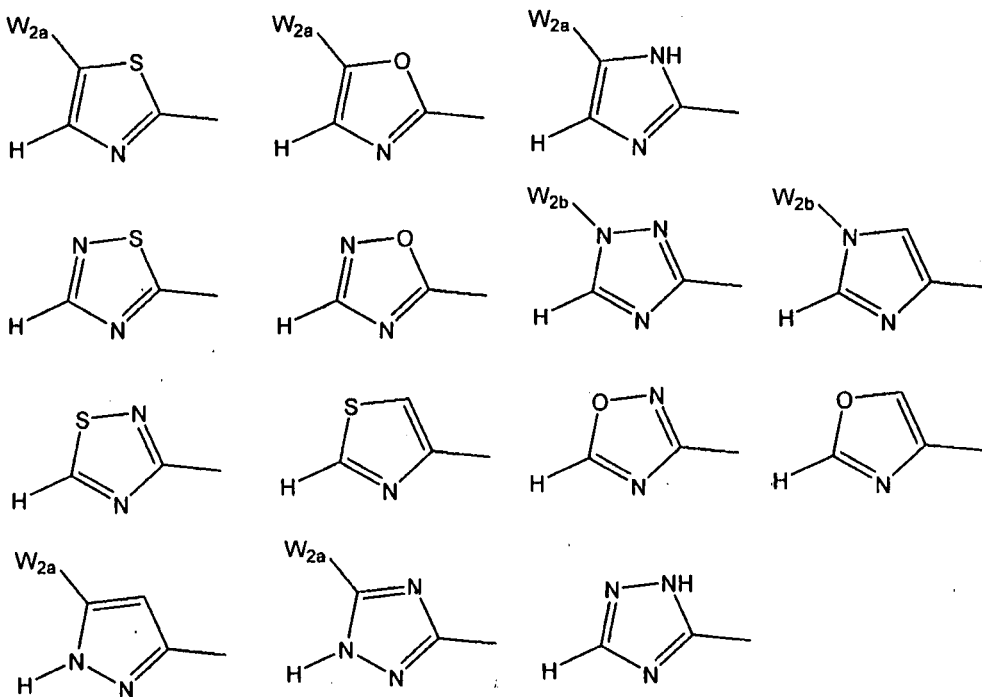
W₁ is CH, N, NH, O, or S;

W₂ is CH, CW_{2a}, N, NW_{2b}, O or S, wherein W_{2a} and W_{2b} are each independently a hydrogen atom, halogen atom, cyano, lower alkyl having one to two carbon atoms, cycloalkyl having three to five carbon atoms, or lower alkyl having one to two carbon atoms which may be substituted with one or more halogen atoms;

W₃ is C or N; and

at least one of W₁, W₂, and W₃ is carbon atom; however, two of W₁, W₂, and W₃ are not simultaneously O and S, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

2. The compound according to Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein W is selected from:



3. The compound according to Claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein R₃ is a phenyl of which 2nd and 3rd positions are substituted with the same or different two substituents selected from F, Cl, CF₃, and CN.

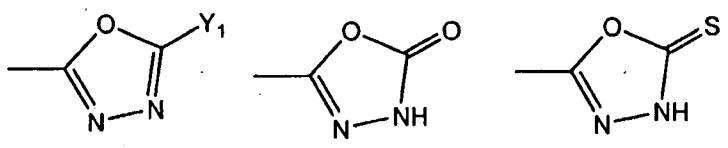
86

4. The compound according to Claim 3 or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein <substituent group L₁> is a halogen atom, hydroxy, amino, carbamoyl, lower alkylamino, di-lower alkylamino, and lower alkoxy; and <substituent group M> is a hydroxy, carbamoyl, aminosulfonyl, lower alkylsulfonylamino, and carboxyl.

5

5. The compound according to Claim 4 or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein X₂ is CH or N.

6. The compound according to Claim 5 or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein R₁ is OH, COOH, or CONR_{a2}R_{a2}' wherein R_{a2} and R_{a2}' are the same or different, and each a hydrogen atom or lower alkyl having one to three carbon atoms; or R₁ is selected from the following:

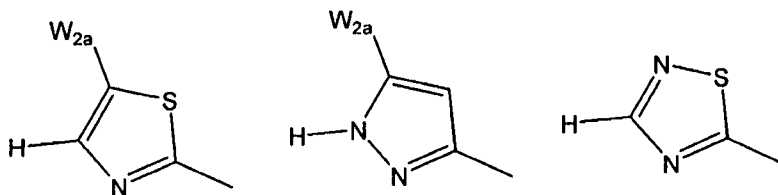


and R₂ is O, S, SO, or SO₂.

15

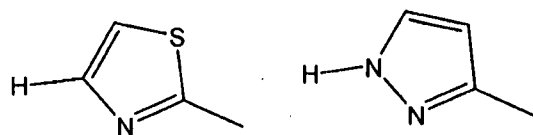
7. The compound according to Claim 6 or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein:

W is selected from:



20 wherein W_{2a} is a hydrogen atom, halogen atom, cyano, or methyl which may be substituted with one to three fluorine atoms.

8. The compound according to Claim 7 or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein W is any one of the following:



25

9. A compound which is:

(a) trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid;

- 81
- (b) trans-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid;
- (c) trans-4-(2,3-dichlorophenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid;
- 5 (d) trans-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid;
- (e) trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyrazin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxamide;
- (f) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one;
- 10 (g) 5-(trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one;
- (h) 5-(trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyrazin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one; or
- 15 (i) 5-(trans-4-((2,3-dichlorophenyl)sulfonyl)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one;
- or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.
10. A pharmaceutical composition comprising, together with pharmaceutically acceptable carrier or diluent, at least one compound according to Claim 1 as active ingredient.
11. An Aurora A selective inhibitor comprising, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, at least one compound according to Claim 1 as active ingredient.
- 25 12. An antitumor agent comprising, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, at least one compound according to Claim 1 as active ingredient.
13. A combined preparation for simultaneous, separate, or sequential administration in the treatment of cancer, comprising two separate preparations:
- 30 *a preparation comprising, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, a compound according to Claim 1; and
- *a preparation comprising, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, one antitumor agent selected from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum-complex
- 35 compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, interferons, biological response modifiers, and other antitumor agents or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

82

the antitumor alkylating agents are nitrogen mustard N-oxide, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, busulfan, mitobronitol, carboquone, thiotepa, ranimustine, nimustine, temozolomide, and carmustine;

5 the antitumor antimetabolites are methotrexate, 6-mercaptopurine riboside, mercaptopurine, 5-fluorouracil, tegafur, doxifluridine, carmofur, cytarabine, cytarabine ocfosphate, enocitabine, S-1, gemcitabine, fludarabine, and pemetrexed disodium;

the antitumor antibiotics are actinomycin D, doxorubicin, daunorubicin, neocarzinostatin, bleomycin, peplomycin, mitomycin C, aclarubicin, pirarubicin, epirubicin, zinostatin stimalamer, idarubicin, sirolimus, and valrubicin;

10 the plant-derived antitumor agents are vincristine, vinblastine, vindesine, etoposide, sobuzoxane, docetaxel, paclitaxel, and vinorelbine;

the antitumor platinum-complex compounds are cisplatin, carboplatin, nedaplatin, and oxaliplatin;

the antitumor camptothecin derivatives are irinotecan, topotecan, and camptothecin;

15 the antitumor tyrosine kinase inhibitors are gefitinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, dasatinib, and erlotinib;

the monoclonal antibodies are cetuximab, rituximab, bevacizumab, alemtuzumab, and trastuzumab;

20 the interferons are interferon α , interferon α -2a, interferon α -2b, interferon β , interferon γ -1a, and interferon γ -n1,

the biological response modifiers are krestin, lentinan, sizofiran, picibanil, or ubenimex, and

the other antitumor agents are mitoxantrone, L-asparaginase, procarbazine, dacarbazine, hydroxycarbamide, pentostatin, tretinoin, alefacept, darbepoetin alfa, anastrozole, exemestane, bicalutamide, leuprorelin, flutamide, fulvestrant, pegaptanib octasodium, denileukin diftitox, 25 aldesleukin, thyrotropin alfa, arsenic trioxide, bortezomib, capecitabine, and goserelin.

14. The combined preparation according to Claim 13 wherein one of or both of the two separate preparations is/are oral preparation(s).

30 15. The combined preparation according to Claim 13 which is further combined with at least one preparation comprising, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, an antitumor agent selected from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum-complex compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal 35 antibodies, interferons, biological response modifiers, and other antitumor agents, wherein the definition of each antitumor agent is the same as defined in Claim 13, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

83

16. The combined preparation according to Claim 13 wherein:

among the combined preparation,

*one is a preparation which comprises, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent,

- (a) trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid;
- (b) trans-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid;
- (c) trans-4-(2,3-dichlorophenoxy)-1-((6-(1,3-thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid;
- (d) trans-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxylic acid;
- (e) trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyrazin-2-yl)methyl)cyclohexanecarboxamide;
- (f) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one;
- (g) 5-(trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one;
- (h) 5-(trans-4-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyrazin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one; or
- (i) 5-(trans-4-((2,3-dichlorophenyl)sulfonyl)-1-((6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)methyl)cyclohexyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one;

or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof; and

*the other is a preparation which comprises, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, paclitaxel or docetaxel.

17. A pharmaceutical composition comprising, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, a compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and an antitumor agent selected from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum-complex compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, biological response modifiers, and other antitumor agents, wherein the definition of each antitumor agent is the same as defined in Claim 13, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. The pharmaceutical composition according to Claim 17, comprising a compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof; and paclitaxel or docetaxel.

89

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/067250

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int.Cl. See extra sheet		
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)		
Int.Cl. C07D401/12, A61K31/4439, A61K31/497, A61K45/00, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00, C07D403/12, C07D417/12		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2007 Registered utility model specifications of Japan 1996-2007 Published registered utility model applications of Japan 1994-2007		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CAplus (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2006/046734 A1 (BANYU PHARM CO LTD) 2006.05.04, whole document (No Family)	1-5, 10-15, 17, 18 6-9, 16
Y A	JP 2004-517927 A (VERTEX PHARM INC) 2004.06.17, (see claim 1, especially Q-R1, T-(Ring D), V-Z-R5, -OR) & WO 2002/59112 A2 & US 2003/004164 A1 & EP 1345929 A2 & AU 2002246754 A1 & US 2004/157893 A1 & MX 2003005612 A1 & NZ 526475 A & EP 1345929 B1 & DE 60119777 E & AU 2002246754 B2	1-5, 10-15, 17, 18 6-9, 16
☒ 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 application or patent but published on or after the international filing date "I" 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		Date of mailing of the international search report
01.11.2007		13.11.2007
Name and mailing address of the ISA/JP		Authorized officer
Japan Patent Office		4P 9837
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Michiyo ANDO
		Telephone No. +81-3-3581-1101 Ext. 3492

85

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/067250

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2004-518743 A (VERTEX PHARM INC) 2004.06.24, (see claim 1, especially Q-R1, T-(Ring D), V-Z-R5, -OR) & WO 2002/66461 A1 & US 2003/105090 A1 & EP 1345922 A1 & AU 2002255452 A1 & MX 2003005610 A1 & NZ 526473 A & EP 1345922 B1 & DE 60120219 E & AU 2002255452 B2 & ES 2266095 T3	1-5,10-15,17,18 6-9,16
A	JP 2004-516292 A (VERTEX PHARM INC) 2004.06.03, & WO 2002/50066 A2 & AU 200231166 A & EP 1345928 A2 & US 2003/022885 A1 & US 2004/167141 A1 & MX 2003005611 A1 & NZ 526474 A & EP 1345928 B1 & DE 60126658 E	1-18
A	JP 2004-519479 A (VERTEX PHARM INC) 2004.07.02, & WO 2002/68415 A1 & US 2003/004161 A1 & NO 200302704 A & EP 1355905 A1 & AU 2001297619 A1 & NZ 526472 A & HU 200400842 A2 & MX 2003005609 A1 & IN 200300795 P2 & AU 2001297619 B2 & EP 1355905 B1 & DE 60126828 E	1-18
A	JP 2003-509342 A (MERCK & CO INC) 2003.03.11, & WO 2001/17995 A1 & AU 200073517 A & NO 200201166 A & EP 1218376 A1 & CZ 200200861 A3 & KR 2002027635 A & US 2002/147203 A1 & SK 200200477 A3 & US 2003/064996 A1 & HU 200202682 A2 & CN 1390215 A & ZA 200201898 A & US 6586423 B2 & US 6586424 B2 & BR 200013899 A	1-18
A	WO 2006/008874 A1 (BANYU PHARM CO LTD) 2006.01.26, & EP 1754706 A1 & AU 2005264213 A1	1-18
PY PA	WO 2006/118231 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORP) 2006.11.09, (No Family)	1-5,10-15,17,18 6-9,16
PY PA	WO 2006/129842 A1 (BANYU PHARM CO LTD) 2006.12.07, (No Family)	1-5,10-15,17,18 6-9,16
PY PA	WO 2007/071348 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2007.06.28, (No Family)	1-5,10-15,17,18 6-9,16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/067250

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/12(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i,
A61K45/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i

BY0216YS Seqlist.txt

SEQUENCE LISTING

<110> Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> NOVEL AMINOPYRIDINE DERIVATIVES HAVING AURORA A SELECTIVE INHIBITORY ACTION

<130> BY0216YS

<150> JP2006-236472

<151> 2006-08-31

<150> US60/926086

<151> 2007-4-25

<160> 2

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Completely Synthetic Amino Acid Sequence

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = 5-FAM-gamma-aminobutyric acid

5-FAM = 5-carboxyfluorescein

AMIDATION

<400> 1

Xaa Ala Leu Arg Arg Ala Ser Leu Gly

1

5

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Completely Synthetic Amino Acid Sequence

<400> 2

Leu Arg Arg Ala Ser Leu Gly

1

5

MEMORIA DESCRIPTIVA

DERIVADOS NOVEDOSOS DE AMINOPIRIDINA QUE TIENEN ACCIÓN INHIBIDORA SELECTIVA SOBRE AURORA A

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a derivados novedosos de aminopiridina que son útiles en el campo farmacéutico, y más particularmente, a aquellos que inhiben el crecimiento de células tumorales en base a una acción inhibidora selectiva de la Aurora A y muestran efecto antitumoral, y también a un inhibidor selectivo de Aurora A y a un agente antitumoral que los contienen.

10

Antecedentes de la técnica

La Aurora quinasa es una serin/treonin quinasa implicada en la división celular. Con respecto a la Aurora quinasa, a día de hoy se conocen tres subtipos A, B y C, y tienen una homología muy elevada entre ellos. La Aurora A participa en la maduración y distribución del centrosoma o en la formación del cuerpo del huso. Por otro lado, se cree que la Aurora B participa en la agregación y apareamiento del cromosoma, un punto de control del huso y en la división del citoplasma [*Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, nº. 4, páginas 842-854]. También se cree que la Aurora C actúa de forma similar como resultado de la interacción con Aurora B [*J. Biol. Chem.*, referencia publicada (2004)]. Partiendo del hecho de que hasta la fecha se ha confirmado una elevada expresión de Aurora A en muchas células cancerígenas, esa elevada expresión de Aurora A en células normales conduce a una transformación de cepas de células normales de roedor; además, siendo Aurora A uno de los oncogenes, es reconocida por ser una diana adecuada para un agente antitumoral [*EMBO J.*, nº. 17, páginas 3052-3065 (1998)].

Existe otro informe que explica que las células cancerígenas en las que hay una elevada expresión de Aurora A tienen resistencia a paclitaxel [*Cáncer Cell*, Vol. 3, páginas 51-62 (2003)]. Mientras tanto, con respecto al inhibidor de la Aurora quinasa, se ha pensado que el desarrollo de fármacos selectivos de subtipos es difícil en vista de la elevada homología entre subtipos, análisis de estructura proteica y similares; y aunque se ha tenido conocimiento de informes sobre fármacos como por ejemplo ZM447439 que inhibe Aurora A y Aurora B al mismo tiempo [*J. Cell Biol.*, nº. 161, páginas 267-280 (2003); *J. Cell Biol.*, nº. 161, páginas 281-294, (2003); *Nat. Med.*, nº. 10, páginas 262-267, (2004)], no se ha tenido conocimiento de ningún informe referente a fármacos selectivos de Aurora A. Por lo tanto, en aquellos informes, se describe el efecto antitumoral solamente para el caso en el que se administre solamente un fármaco que inhibe Aurora A y Aurora B al mismo tiempo. Además, se ha informado también acerca de un resultado que en un fármaco que inhibe Aurora A y Aurora B al mismo tiempo, la acción inhibidora de la Aurora quinasa atenúa la acción de paclitaxel [*J. Cell Biol.*, Nº. 161, páginas 281-294, (2003)].

Ahora se han publicado previamente las solicitudes de patente que se refieren a compuestos que tienen acción inhibidora sobre Aurora quinasa (WO 02/057259, Patente de los EE.UU. nº 6.664.247, etc.), y también se han publicado las solicitudes de patente que se refieren a derivados de aminopiridina

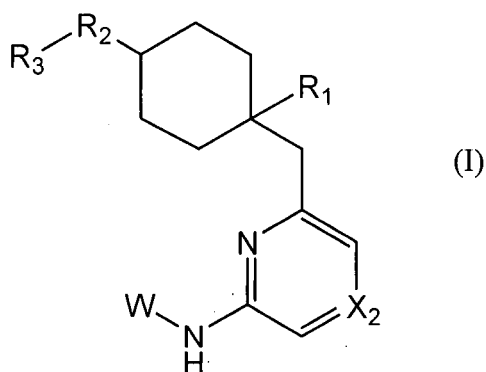
(Patente de los EE.UU. n° 6.586.424, etc.). Bajo estas circunstancias, los presentes inventores publicaron una solicitud de patente dirigida a un derivado de aminopiridina que tiene una excelente acción inhibidora selectiva sobre Aurora A (WO2006/046734).

5 Descripción de la invención

Los problemas que la presente invención debería de resolver son crear derivados novedosos de aminopiridina que muestren una excelente acción inhibidora selectiva sobre Aurora A y una acción inhibidora del crecimiento celular en base a la anterior, así como alcanzar una acción sinérgica mediante un uso combinado con otro(s) agente(s) antitumoral(es). Además, otro problema que la presente invención debería de resolver es crear, en el caso de administración oral, derivados novedosos de aminopiridina que muestren una excelente acción inhibidora selectiva sobre Aurora A.

Con el fin de resolver los problemas anteriores, los presentes inventores han sintetizado una serie de derivados novedosos de aminopiridina y han encontrado que el compuesto representado por la siguiente Fórmula (I) muestra una excelente acción inhibidora selectiva sobre Aurora A y una acción inhibidora del crecimiento celular en base a la anterior, y también logra una acción sinérgica mediante un uso combinado con otros agentes antitumorales, completando de esta forma la invención. Con respecto a aquellos cánceres que se ha sido incapaz de tratar en su totalidad con agentes antitumorales conocidos como por ejemplo paclitaxel, porque ha resultado imposible usar una cantidad suficiente de los agentes debido a los efectos secundarios o a la resistencia a fármacos de los mismos, se espera que la administración oral del compuesto según la invención o la administración combinada del compuesto según la invención con otro agente antitumoral muestre un excelente efecto antitumoral (incluyendo potenciamiento de la acción debido a otro agente antitumoral) y un efecto de atenuar los efectos secundarios.

De esta forma, la invención se refiere a un compuesto de formula general I:



en la que:

R_1 es a un átomo de hidrógeno, F, CN, COOR_{a1} , $\text{CONR}_{a2}\text{R}_{a2}'$, $\text{NR}_{a3}\text{COR}_{a3}'$, $\text{CONR}_{a4}\text{OR}_{a4}'$, $\text{NR}_{a5}\text{CONR}_{a5}'\text{R}_{a5}''$, $\text{NR}_{a6}\text{COOR}_{a6}'$, $\text{SO}_2\text{NR}_{a7}\text{R}_{a7}'$, $\text{NR}_{a8}\text{SO}_2\text{R}_{a8}'$, COR_{a9} , $\text{SO}_2\text{R}_{a10}$, NO_2 , OR_{a11} , o $\text{NR}_{a12}\text{R}_{a12}'$, en los que:

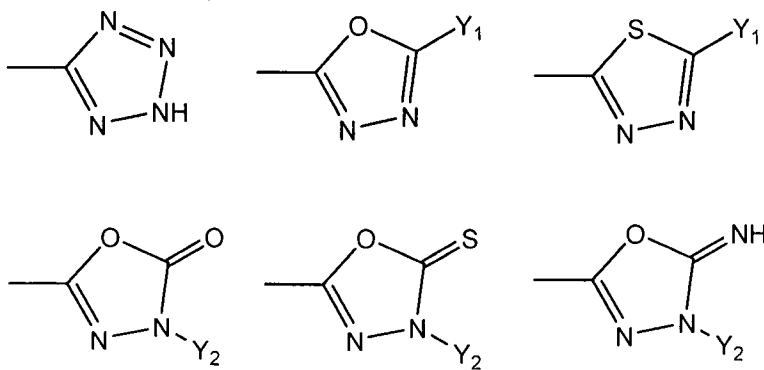
R_{a1} , R_{a3} , R_{a4} , R_{a5} , R_{a6} y R_{a8} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

R_{a2} , R_{a2}' , R_{a5}' , R_{a5}'' , R_{a7} , R_{a7}' , R_{a12} y R_{a12}' son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo <grupo de sustituyentes L_1 >, en el que <grupo de sustituyentes L_1 > es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilamino inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, alcoxycarbonilamino inferior, alcanoilo inferior, alcanoiloxi inferior, alquiltio inferior y carboxilo; con tal de, sin embargo, que R_{a2} y R_{a2}' ; R_{a5}' y R_{a5}'' ; R_{a7} y R_{a7}' ; R_{a12} y R_{a12}' cada uno independientemente, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, pueda formar un grupo heterocíclico aromático o alifático de 5 ó 6 miembros que puede estar sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del <grupo de sustituyentes L_2 >, en el que <grupo de sustituyentes L_2 > es un átomo de halógeno, hidroxilo, amino e hidroximetilo;

R_{a3}' , R_{a4}' , R_{a6}' , R_{a8}' , R_{a9} , R_{a10} y R_{a11} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo <grupo de sustituyentes L_1 >; o

R_1 es un alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados de <grupo de sustituyentes M >, en el que <grupo de sustituyentes M > es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilamino inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, alcoxycarbonilamino inferior, alcanoilo inferior, alcanoiloxi inferior, alquiltio inferior y carboxilo; o

R_1 es un grupo heterocíclico seleccionado de los siguientes, en los que Y_1 e Y_2 son iguales y diferentes, y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido:



R_2 es O, S, SO, SO₂, NH, NR_b, o CR_{c1}R_{c2}, en los que R_b es alquilo inferior que puede estar sustituido y R_{c1} y R_{c2}, los cuales pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

R_3 es un fenilo que puede estar sustituido;

X_2 es CH, CX_{2a}, o N, siendo:

X_{2a} un alquilo inferior; o

X_{2a} un sustituyente seleccionado de <grupo de sustituyentes A_1 >, o alquilo inferior que está sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados de <grupo de sustituyentes A_1 >, en el que <grupo de sustituyentes A_1 > es un átomo de halógeno; ciano; hidroxi; alquilamino inferior; dialquilamino inferior; alcoxi inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxi; alquiltio inferior; y alquilsulfonilo inferior; o

X_{2a} es COOR_{x1} , $\text{CONR}_{x2}\text{R}_{x3}$, NHCO_{x1} , $\text{NHCONR}_{x2}\text{R}_{x3}$, $\text{NHSO}_2\text{NR}_{x2}\text{R}_{x3}$, $\text{NR}_{x4}\text{R}_{x5}$, o $\text{CH}_2\text{NR}_{x4}\text{R}_{x5}$, en los que:

R_{x1} es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido;

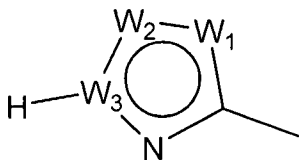
R_{x2} y R_{x3} , los cuales pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido o cicloalquilo que puede estar sustituido; o de forma alternativa R_{x2} y R_{x3} , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, pueden formar un grupo heterocíclico aromático o alifático de 5 ó 6 miembros que contenga al menos un átomo seleccionado de N, O y S y que pueda estar sustituido; y

R_{x4} y R_{x5} , los cuales pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido o cicloalquilo que puede estar sustituido; o

X_{2a} es un grupo heterocíclico alifático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado de N, O y S y que pueda estar sustituido, en el que dos átomos de hidrógeno que están unidos al mismo átomo de carbono del grupo heterocíclico alifático pueden estar sustituidos con oxo y la proximidad de dos átomos de carbono que constituyen el anillo heterocíclico alifático puede formar un doble enlace; o alquilo inferior que está sustituido con el grupo heterocíclico alifático; o

X_{2a} es un grupo heterocíclico alifático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado de N, O y S y que pueda estar sustituido; o alquilo inferior que está sustituido con el grupo heterocíclico aromático.

W es el siguiente resto:



en el que:

W_1 es CH, N, NH, O o S;

W_2 es CH, CW_{2a} , N, NW_{2b} , O o S, en los que W_{2a} y W_{2b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, alquilo inferior que tiene uno o dos átomos de carbono, cicloalquilo que tiene tres a cinco átomos de carbono o alquilo inferior que tiene uno a dos átomos de carbono que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

W_3 es C o N; y

al menos uno de W_1 , W_2 y W_3 es un átomo de carbono; sin embargo, dos de W_1 , W_2 y W_3 no son simultáneamente O y S,

o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere también a una preparación combinada para administración simultánea, por separado o secuencial en el tratamiento de cáncer, que comprende dos preparaciones por separado que son

- 5 *una preparación que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un compuesto según la Reivindicación 1; y
- * una preparación que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un agente antitumoral seleccionado del grupo compuesto por agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales de origen vegetal,
- 10 compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores antitumorales de tirosin quinasa, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en los que:
 - el agente alquilante antitumoral es *N*-óxido de nitrógeno mostaza, ciclofosfamida, ifosfamida,
 - 15 melfalán, busulfán, mitobronitol, carboquona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida o carmustina;
 - el antimetabolito antitumoral es metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina o pemetrexed disódico;
 - 20 el antibiótico antitumoral es actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, neocarcinostatina, bleomicina, peplomicina, mitomicina C, aclarubicina, pirarubicina, epirubicina, cinostatina estimalamer, idarubicina, sirolimo o valrubicina;
 - el agente antitumoral de origen vegetal es vincristina, vinblastina, vindesina, etoposida, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel o vinorelbina;
 - 25 el compuesto de coordinación de platino antitumoral es cisplatino, carboplatino, nedaplatino o oxaliplatino;
 - el derivado de camptotecina antitumoral es irinotecán, topotecán o camptotecina;
 - el inhibidor antitumoral de tirosin quinasa es gefitinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, dasatinib o erlotinib;
 - 30 el anticuerpo monoclonal es cetuximab, rituximab, bevacizumab, alemtuzumab o trastuzumab;
 - el interferón es interferón α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón β , interferón γ -1a o interferón γ -n1;
 - el modificador de la respuesta biológica es krestina, lentinán, sizofirán, picibanil o ubenimex; y
 - el otroagente antitumoral es mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina,
 - 35 hidroxycarbamida, pentostatina, tretinoína, alefacept, darbepoetina alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuprorelina, flutamida, fulvestrant, pegaptanib octasódico, denileuquina diftotox, aldesleuquina, tiotropina alfa, trióxido de arsénico, bortezomib, capecitabina o goserelina.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un compuesto representado por la Fórmula (i) anteriormente descrita o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptable, y un agente antitumoral seleccionado del grupo compuesto por agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales de origen vegetal, compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores antitumorales de tirosin quinasa, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales (aquí, la definición de cada agente antitumoral es la misma que la definida anteriormente) o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

La invención incluso se refiere adicionalmente a un procedimiento para el tratamiento del cáncer, que comprende administrar simultáneamente, por separado o secuencialmente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la Fórmula (I) anteriormente descrita o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo constituido por agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales de origen vegetal, compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores antitumorales de tirosin quinasa, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales (aquí la definición de cada agente antitumoral es la misma que aquella definida anteriormente en la presente memoria descriptiva) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Además, la invención se refiere al uso de un inhibidor selectivo de Aurora A para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer; y el uso de un inhibidor selectivo de Aurora A en combinación con un agente antitumoral para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer; y también se refiere a un procedimiento para tratar cáncer en un mamífero (en particular seres humanos) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor selectivo de Aurora A; procedimiento para tratar cáncer en un mamífero (en particular seres humanos) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor selectivo de Aurora A en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antitumoral.

La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un inhibidor selectivo de Aurora A; y una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un inhibidor selectivo de Aurora A junto con un agente antitumoral.

A continuación se explicarán los símbolos y términos usados en la presente especificación.

El término "alquilo inferior" en la Fórmula (I) anterior indica un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo y hexilo, siendo metilo preferido entre estos.

El término "cicloalquilo" en la Fórmula (I) anterior indica un grupo cíclico alifático de 3 a 8 miembros tal y como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El "grupo heterocíclico" en la Fórmula (I) se refiere a "grupo heterocíclico aromático" o a "grupo heterocíclico alifático". En la presente memoria descriptiva, el "grupo heterocíclico aromático" se refiere a un grupo heterocíclico aromático que contiene, además de un(os) átomo(s) de carbono, al menos un heteroátomo como por ejemplo un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o similares, y ejemplos de los mismos incluyen grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, un grupo heterocíclico condensado con un anillo formado por bicondensación del anillo de 3 a 8 miembros al grupo heterocíclico monocíclico y similares. Específicamente, Specificalli, se puede mencionar un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo tiazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo isoxazolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo indolilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo benzofuranilo y similares. Por otro lado, el "grupo heterocíclico alifático" se refiere a un grupo heterocíclico alifático saturado o insaturado que contiene, además de un(os) átomo(s) de carbono, al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de los átomos de carbono, y que tiene un anillo monocíclico o un anillo bicíclico o tricíclico condensado. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo azetidilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolino, un grupo tetrahydrofuranilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo tiomorfolino, un grupo tetrahydroquinolilo, un grupo tetrahydroisoquinolilo y similares.

El término "grupo heterocíclico alifático de 5 a 6 miembros" en la Fórmula (I) anterior indica un grupo cíclico alifático que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de los átomos de carbono, y ejemplos de los mismos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tetrahydrofuranilo, imidazolidinilo y tiomorfolino. Además, para el grupo heterocíclico alifático, pueden sustituirse dos átomos de hidrógeno que están unidos a mismo átomo de carbono con un grupo oxo, y también pueden formar dobles enlaces átomos de carbono adyacentes que constituyen el anillo del grupo heterocíclico alifático.

El término "grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros" en la Fórmula (I) anterior indica un grupo cíclico alifático que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de átomos de carbono, y ejemplos del mismo incluyen tienilo, pirrolilo, furilo, tiazolilo, imidazolilo y oxazolilo.

El término "átomo de halógeno" en la Fórmula (I) anterior es, por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo. De entre ellos, se prefiere por ejemplo el átomo de flúor, el átomo de cloro o el átomo de bromo.

El término "alquiloamino inferior" en la Fórmula (I) anterior indica un grupo en el que amino está sustituido en N con el "alquilo inferior" anteriormente descrito, y ejemplos de los mismos incluyen N-

metiloamino, *N*-etiloamino, *N*-propiloamino, *N*-isopropiloamino, *N*-butiloamino, *N*-isobutiloamino, *N*-*terc*-butiloamino, *N*-pentiloamino y *N*-hexiloamino.

El término "di-alquilamino inferior" en la Fórmula (I) anterior indica un grupo en el que amino está sustituido en *N,N* con el "alquilo inferior" anteriormente descrito, y ejemplos de los mismos incluyen *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N,N*-dipropilamino, *N,N*-diisopropilamino, *N,N*-dibutilamino, *N,N*-diisobutilamino, *N,N*-di-*terc*-butilamino, *N,N*-dipentiloamino, *N,N*-dihexilamino, *N*-etil-*N*-metilamino y *N*-metil-*N*-propilamino.

El término "alquilsulfonilo inferior" en la Fórmula (I) anterior indica un grupo en el que el "alquilo inferior" anteriormente descrito está unido a sulfonilo, y ejemplos de los mismos incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo y butilsulfonilo.

El término "alquilsulfoniloamino inferior" en la Fórmula (I) anterior indica un grupo en el que el "alquilsulfonilo inferior" anteriormente descrito está unido a amino, y ejemplos de los mismos incluyen metilsulfonilamino, etilsulfonilamino y butilsulfonilamino.

El término "alcoxi inferior" en la Fórmula (I) anterior indica un grupo en el que "alquilo inferior" está unido a un átomo de oxígeno, y ejemplos de los mismos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi e isohexiloxi.

El término "alcoxycarbonilo inferior" en la Fórmula (I) anterior indica un grupo en el que "alcoxi inferior" está unido a carbonilo, y ejemplos de los mismos incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, *sec*-butoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo, pentiloxycarbonilo, neopentiloxycarbonilo, hexiloxycarbonilo y isohexiloxycarbonilo.

El término "alcoxycarbonilamino inferior" en la Fórmula (I) anterior indica un grupo en el que "alcoxycarbonilo inferior" está unido a amino, y ejemplos de los mismos incluyen metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino, isopropoxycarbonilamino, butoxycarbonilamino, isobutoxycarbonilamino, *sec*-butoxycarbonilamino, *terc*-butoxycarbonilamino, pentiloxycarbonilamino, neopentiloxycarbonilamino, hexiloxycarbonilamino e isohexiloxycarbonilamino.

El término "alcanoilo inferior" en la Fórmula (I) anterior indica un grupo en el "alquilo inferior" anteriormente descrito está unido a carbonilo, y ejemplos de los mismos incluyen acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo y pentanoilo.

El término "alcanoiloxi inferior" en la Fórmula (I) anterior indica un grupo en el "alcanoilo inferior" anteriormente descrito está unido a un átomo de oxígeno, y ejemplos de los mismos incluyen acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, valeriloxi, isovaleriloxi, pivaloiloxi y pentanoiloxi.

El término "alquiltio inferior" en la Fórmula (I) anterior indica un grupo en el "alquilo inferior" anteriormente descrito está unido a un átomo de azufre, y ejemplos de los mismos incluyen metiltio, etiltio y butiltio.

El término "inhibidor selectivo de Aurora A" usado en la presente especificación es un compuesto o un fármaco que inhibe de forma selectiva Aurora A en comparación con Aurora B. El "inhibidor selectivo de Aurora A" es preferiblemente un compuesto o un fármaco cuyas actividades inhibitoras sobre Aurora A son al menos diez veces las actividades inhibitoras sobre Aurora B; y más

preferiblemente un compuesto o un fármaco cuyas actividades inhibitoras sobre Aurora A son al menos cien veces las actividades sobre Aurora B.

La explicación para el término "sal o éster farmacéuticamente aceptable del/de los mismo(s)" o el término "vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable del/de los mismo(s)" usados en la especificación serán proporcionados más tarde.

El término "tratamiento de cáncer" tal y como se usa en la especificación quiere decir inhibición del crecimiento de células cancerígenas por administración de un agente antitumoral a un paciente con cáncer. Preferiblemente, este tratamiento permite el retroceso del avance del cáncer, es decir, reducción en el tamaño medible del cáncer. Más preferiblemente, tal tratamiento elimina completamente el cáncer.

El término "cáncer" tal y como se usa en la especificación se refiere a cáncer sólido y a cáncer hematopoyético. En la presente memoria descriptiva, ejemplos de cáncer sólido incluyen tumor cerebral, cáncer en cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer tiroide, cáncer pulmonar de célula pequeña, cáncer pulmonar de célula no pequeña, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de vejiga y conducto biliar, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de ovario, corioepitelioma, cáncer de útero, cáncer cervical, cáncer pélvico renal y ureteral, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer embrional, tumor de Wilms, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de Ewing y sarcoma de tejido blando. Por otro lado, ejemplos de cáncer hematopoyético incluyen leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mielocítica crónica, policitemia vera, linfoma maligno, mieloma múltiple y linfoma de no Hodgkin.

El término "preparación" tal y como se usa en la especificación incluye preparaciones orales y preparaciones parenterales. Ejemplos de preparaciones orales incluyen comprimidos cápsulas, polvos y gránulos, mientras que los ejemplos de preparaciones parenterales incluyen preparaciones líquidas esterilizadas como por ejemplo soluciones o suspensiones, específicamente inyecciones o infusiones por goteo. Preferiblemente, son inyecciones intravenosas o infusiones por goteo intravenosas, y más preferiblemente infusiones por goteo intravenosas.

El término "preparación combinada" tal y como se usa en la especificación se refiere a aquellas que comprenden dos o más preparaciones para administración simultánea, por separada o secuencial en el tratamiento, y tal preparación puede llamarse también preparación de tipo kit o composición farmacéutica. El término "preparación combinada" incluye también aquellas que tienen una o más preparaciones combinadas adicionalmente con la preparación combinada que comprende dos preparaciones por separado usadas en el tratamiento de cáncer.

Las dos preparaciones por separado descritas anteriormente pueden combinarse además con, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, al menos una preparación que contenga al menos un agente antitumoral seleccionado del grupo compuesto por agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales de origen vegetal, compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores antitumorales de tirosin quinasa, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales (aquí la definición de cada agente antitumoral es la

misma que aquella definida anteriormente en la presente memoria descriptiva) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos. En este caso, la anteriormente mencionada al menos una preparación que se ha combinado adicionalmente puede administrarse simultáneamente, por separada o secuencialmente con respecto a las dos preparaciones por separado. Por ejemplo, una preparación combinada que comprende tres preparaciones puede incluir aquellas que está compuesta por una preparación que incluye una preparación que contiene el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior, una preparación que contiene 5-fluorouracilo y una preparación que contiene leucovorina.

En la presente memoria descriptiva, en la anteriormente mencionada preparación combinada, cada una o ambas de las dos preparaciones por separado puede ser una preparación oral; y también una puede ser una preparación oral, mientras que la otra puede ser una preparación parenteral (inyecciones o infusiones por goteo).

El término "preparación" según la invención, puede comprender habitualmente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Se considera que esta técnica de formulación es de conocimiento general para los expertos en la materia en la técnica pertinente y se conoce perfectamente. Preferiblemente, pueden prepararse preparaciones orales, infusiones por goteo o inyecciones intravenosas en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable mediante varios procedimientos que se conocen perfectamente en la técnica.

En el caso de usar la preparación combinada según la invención, el término "administración" tal y como se usa en la presente especificación se refiere a administración parenteral y/o administración oral, y preferiblemente administración oral. De esta forma, cuyo se administra una preparación combinada, ambas administraciones pueden ser parenterales; una administración puede ser parenteral mientras que la otra puede ser oral; o ambas administraciones pueden ser orales. Preferiblemente, ambas preparaciones en la preparación combinada se administran por vía oral. En la presente memoria descriptiva, el término "administración parenteral" es, por ejemplo, administración intravenosa, administración subcutánea o administración intramuscular, y preferiblemente es administración intravenosa. Incluso cuyo tres o más preparaciones se combinan y administran, cada preparación puede administrarse por vía oral.

En la realización de la presente invención puede administrarse un compuesto representado por la Fórmula (I) anterior de forma simultánea con otros(s) agente(s) antitumoral(es). Además, es posible administrar en primer lugar el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior y después otro agente antitumoral de forma consecutiva, o alternativamente es posible administrar en primer lugar otro agente antitumoral y después el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior de forma consecutiva. Además también es posible administrar en primer lugar el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior y después administrar por separado otro agente antitumoral después de un rato, o alternativamente es posible administrar en primer lugar otro agente antitumoral y después el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior después de un rato. Un experto en la técnica puede seleccionar apropiadamente el orden y el intervalo de tiempo para la administración según, por ejemplo, una preparación que contiene el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior usado y una preparación que contiene un agente

antitumoral que se usa en combinación con aquel, el tipo de células cancerígenas que se van a tratar y la afección del paciente. Por ejemplo, en el caso de administrar el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior y paclitaxel o docetaxel, preferiblemente se administra en primer lugar paclitaxel o docetaxel y después se administra secuencialmente o por separado el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior después de un rato.

El término "simultáneamente" tal y como se usa en la especificación se refiere al uso de preparaciones para el tratamiento sustancialmente al mismo tiempo, mientras que el término "por separado" se refiere al uso por separado de preparaciones para el tratamiento a diferentes tiempos tal que, por ejemplo, un agente se usa en el primer día y otro agente se usa en el segundo día de tratamiento. El término "secuencialmente" se refiere al uso de preparaciones en un orden tal que, por ejemplo, un agente se usa primero y otros agentes se usa después de un período de tiempo predeterminado para el tratamiento.

El término "agente alquilante antitumoral" tal y como se usa en la presente especificación se refiere a un agente alquilante que tiene actividad antitumoral, y el término "agente alquilante" se refiere generalmente en la presente memoria descriptiva a un agente que proporciona un grupo alquilo en la reacción de alquilación en la que un átomo de hidrógeno de un compuesto inorgánico está sustituido con un grupo alquilo. Pueden servir a modo de ejemplo como término "agente alquilante antitumoral" N-óxido, de nitrógeno mostaza ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, mitobronitol, carbocina, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida o carmustina.

El término "antimetabolito antitumoral" tal y como se usa en la especificación se refiere a un antimetabolito que tiene actividad antitumoral, y el término "antimetabolito" incluye en la presente memoria descriptiva, en un amplio sentido, sustancias que perturban el metabolismo normal y sustancias que inhiben el sistema de transferencia de electrones para prevenir la producción de intermedios ricos en energía, debido a sus similitudes estructurales y funcionales a metabolitos que son importantes para organismos vivos (como por ejemplo vitaminas, coenzimas, aminoácidos y sacáridos). Pueden servir a modo de ejemplo como término "agente alquilante antitumoral" metotrexato, ribósido 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, cytarabine, ocfosfato citarabina, enocitabine, S-1, gemcitabina, fludarabina o pemetrexed disódico, y se prefieren 5-fluorouracil, S-1, gemcitabina y similares.

El término "antibiótico antitumoral" tal y como se usa en la especificación se refiere a un antibiótico que tiene actividad antitumoral, y "antibiótico" incluye en la presente memoria descriptiva sustancias que son producidas por microorganismos o por síntesis orgánica e inhiben crecimiento celular y otras funciones de microorganismos y de otros organismos vivos. Pueden servir de ejemplos para el término "antibiótico antitumoral" actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomycin, mitomicina C, aclarubicina, pirarubicina, epirubicina, zinostatina estimalamer, idarubicina, sirolimo o valrubicina.

El término "agente antitumoral de origen vegetal" tal y como se usa en la especificación incluye compuestos que tienen actividades antitumorales que se originan a partir de plantas, o compuestos preparados por aplicación de una modificación química a los compuestos anteriores. Pueden servir de

ejemplos para el término "agente antitumoral de origen vegetal" vincristina, vinblastina, vindesina, etoposida, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel y vinorelbina, y son preferidos docetaxel y paclitaxel.

El término "derivado de camptotecina antitumoral" tal y como se usa en la especificación se refiere a compuestos que están relacionados estructuralmente con camptotecina e inhiben el crecimiento de células cancerígenas, incluyendo camptotecina *per se*. El término "derivado de camptotecina antitumoral" no se limita particularmente a, pero puede ser ejemplificado por camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, topotecán, irinotecán o 9-aminocamptotecina, siendo preferidos camptotecina, topotecán e irinotecán. Además, el irinotecán se metaboliza *in vivo* y muestra efecto antitumoral como SN-38. Se cree que el mecanismo de acción y la actividad de los derivados de camptotecina son virtualmente los mismos que aquellos de la camptotecina (por ejemplo Nitta, y cols., *Gan to Kagaku Ryoho*, 14, 850-857 (1987)).

El término "compuesto de coordinación de platino antitumoral" tal y como se usa en la especificación se refiere a un compuesto de coordinación de platino que tiene actividad antitumoral, y el término "compuesto de coordinación de platino" se refiere en la presente memoria descriptiva a un compuesto de coordinación de platino que proporciona platino en forma iónica. Los compuestos de platino preferidos incluyen cisplatino; ión cis-diaminodiacuoplatino (II); cloruro de cloro(dietilenetriamina)-platino (II); dicloro(etilendiamina)-platino (II); diamina(1,1-ciclobutanodicarboxilato)platino (II) (carboplatino); espiroplatino; ioproplatino; diamina(2-etilmalonato)platino (II); etilendiaminomalonatoplatino (II); acua(1,2-diaminodiciclohexano)sulfatoplatino (II); acua(1,2-diaminodiciclohexano)malonatoplatino (II); (1,2-diaminociclohexano)malonatoplatino (II); (4-carboxifalato)(1,2-diaminociclohexano) platino (II); (1,2-diaminociclohexano)-(isocitrato)platino (II); (1,2-diaminociclohexano)oxalatoplatino (II); ormaplatino; tetraplatino; carboplatino, nedaplatino y oxaliplatino, y se prefieren carboplatino u oxaliplatino. Además se conocen otros compuestos de coordinación de platino antitumorales mencionados en la especificación y están disponibles en el mercado y/o son producibles por un experto en la técnica mediante técnicas convencionales.

El término "inhibidor de tirosin quinasa antitumoral" tal y como se usa en la especificación se refiere a un inhibidor de tirosin quinasa que tiene actividad antitumoral, y el término "inhibidor de tirosin quinasa" se refiere en esta memoria descriptiva a una sustancia química que inhibe "tirosin quinasa", la cual transfiere un grupo γ -fosfato de ATP a un grupo hidroxilo de una tirosina específica en proteína. Pueden servir de ejemplo para el término "inhibidor de tirosin quinasa antitumoral" gefitinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, dasatinib o erlotinib.

El término "anticuerpo monoclonal" tal y como se usa en la especificación, el cual se conoce también como anticuerpo clonal individual, se refiere a un anticuerpo producido por una célula que produce anticuerpos monoclonales, y ejemplos de los mismos incluyen cetuximab, bevacizumab, rituximab, alemtuzumab y trastuzumab.

El término "interferón" tal y como se usa en la especificación se refiere a un interferón que tiene actividad antitumoral, y es una glicoproteína que tiene un peso molecular de aproximadamente 20.000

que es producida y segregada por la mayoría de las células animales tras infección vírica. No solamente tiene el efecto de inhibir el crecimiento vírico sino también varios mecanismos efectores inmunes, incluyendo la inhibición del crecimiento de células (en particular células tumorales) y el potenciamiento de la actividad celular matadora natural, designándose de esta forma como un tipo de citoquina. Ejemplos de "interferón" incluyen interferón α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón β , interferón γ -1a e interferón γ -n1.

El término "modificador de la respuesta biológica" tal y como se usa en la especificación es el así llamado modificador de la respuesta biológica o BRM (biological response modifier), y es generalmente el término genérico para sustancias o fármacos para modificar los mecanismos de defensa de organismos vivos o respuestas biológicas como por ejemplo supervivencia, crecimiento o diferenciación de células de tejido con el fin de hacerlas útiles para un individuo contra un tumor, infección u otras enfermedades. Ejemplos del "modificador de la respuesta biológica" incluyen krestina, lentinán, sizofirán, picibanil y ubenimex.

El término "otro agente antitumoral" tal y como se usa en la especificación se refiere a un agente antitumoral que no pertenece a ninguno de los agentes anteriormente descritos que tienen actividades antitumorales. Ejemplos del "otro agente antitumoral" incluyen mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina, tretinoína, alefacept, darbepoetina alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuprorelina, flutamida, fulvestrant, pegaptanib octasódico, denileuquina diftotox, aldesleuquina, tirotropina alfa, trióxido de arsénico, bortezomib, capecitabina o goserelina.

Los términos anteriormente descritos "agente alquilante antitumoral", "antimetabolito antitumoral", "antibiótico antitumoral", "agente antitumoral de origen vegetal", "compuesto de coordinación de platino antitumoral", "derivado de camptotecina antitumoral", "inhibidor de tirosin quinasa antitumoral", "anticuerpo monoclonal", "interferón", "modificador de la respuesta biológica" y "otro agente antitumoral" se conocen perfectamente y cada uno está disponible o son producibles por un experto en la materia mediante procedimientos conocidos *per se* o mediante procedimientos perfectamente conocidos o convencionales. El procedimiento para la preparación de gefitinib se describe, por ejemplo, en el documento USP nº. 5.770.599; el proceso para la preparación de cetuximab se describe, por ejemplo, en el documento WO 96/40210; el proceso para la preparación de bevacizumab se describe, por ejemplo, en el documento WO 94/10202; el proceso para la preparación de oxaliplatino el documento se describe, por ejemplo, en los documentos USP nºs 5.420.319 y 5,959,133; el proceso para la preparación de gemcitabina se describe, por ejemplo, en los documentos USP nºs 5.434.254 y 5.223.608; y el proceso para la preparación de camptotecina se describe en los documentos USP nºs 5.162.532, 5.247.089, 5.191.082, 5.200.524, 5.243.050 y 5.321.140; el proceso para la preparación de irinotecán se describe, por ejemplo, en el documento USP nº 4.604.463; el proceso para la preparación de topotecán se describe, por ejemplo, en el documento USP nº 5.734.056; el proceso para la preparación de temozolomida se describe, por ejemplo, en el documento JP-B nº 4-5029; y el proceso para la preparación de rituximab se describe, por ejemplo, en el documento JP-W nº 2-503143.

Los agentes alquilantes antitumorales anteriormente mencionados están disponibles comercialmente, tal y como muestran los siguientes ejemplos: *N*-óxido de nitrógeno mostaza de Mitsubishi Pharma Corp. como Nitromin (nombre comercial); ciclofosfamida de Shionogi & Co., Ltd. como Endoxan (nombre comercial); ifosfamida de Shionogi & Co., Ltd. como Ifomide (nombre comercial); melfalán de GlaxoSmithKline Corp. como Alkeran (nombre comercial); busulfán de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Mablin (nombre comercial); mitobronitol de Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. como Myebrol (nombre comercial); carbocina de Sankyo Co., Ltd. como Esquinon (nombre comercial); tiotepa de Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd. como Tespamin (nombre comercial); ranimustina de Mitsubishi Pharma Corp. como Cymerin (nombre comercial); nimustina de Sankyo Co., Ltd. como Nidran (nombre comercial); temozolomida de Schering Corp. como Temodar (nombre comercial); y carmustina de Guilford Pharmaceuticals Inc. como Gliadel Wafer (nombre comercial).

Los antimetabolitos antitumorales anteriormente mencionados están disponibles comercialmente, tal y como muestran los siguientes ejemplos: metotrexato de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Methotrexate (nombre comercial); 6-mercaptopurina riboside de Aventis Corp. como Thioinosine (nombre comercial); mercaptopurina de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Leukerin (nombre comercial); 5-fluorouracilo de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como 5-FU (nombre comercial); tegafur de Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. como Futraful (nombre comercial); doxifluridina de Nippon Roche Co., Ltd. como Furutulon (nombre comercial); carmofur de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Yamafur (nombre comercial); citarabina de Nippon Shinyaku Co., Ltd. como Cylocide (nombre comercial); ocfosfato de citarabina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Strasid (nombre comercial); enocitabina de Asahi Kasei Corp. como Sanrabin (nombre comercial); S-1 de Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. como TS-1 (nombre comercial); gemcitabina de Eli Lilly & Co. como Gemzar (nombre comercial); fludarabina de Nippon Schering Co., Ltd. como Fludara (nombre comercial); y pemetrexed disódico de Eli Lilly & Co. como Alimta (nombre comercial).

Los antibióticos antitumorales anteriormente mencionados están disponibles comercialmente, tal y como muestran los siguientes ejemplos: actinomicina D de Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. como Cosmegen (nombre comercial); doxorubicina de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Adriacin (nombre comercial); daunorubicina de Meiji Seika Kaisha Ltd. como Daunomycin; neocarcinostatina de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Neocarczinostatin (nombre comercial); bleomicina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Bleo (nombre comercial); pepromicina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Peppo (nombre comercial); mitomicina C de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Mitomycin (nombre comercial); aclarubicina de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Aclacinon (nombre comercial); pirarubicina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Pinorubicin (nombre comercial); epirubicina de Pharmacia Corp. como Pharmorubicin (nombre comercial); zinostatina estimalamer de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Smanes (nombre comercial); idarubicina de Pharmacia Corp. como Idamycin (nombre comercial); sirolimo de Wyeth Corp. como Rapamune (nombre comercial); y valrubicina de Anthra Pharmaceuticals Inc. como Valstar (nombre comercial).

Los agentes antitumorales de origen vegetal anteriormente mencionados están disponibles comercialmente, tal y como muestran los siguientes ejemplos: vincristina de Shionogi & Co., Ltd. como Oncovin (nombre comercial); vinblastina de Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. como Vinblastine (nombre comercial); vindesina de Shionogi & Co., Ltd. como Fildesin (nombre comercial); etopósido de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Lastet (nombre comercial); sobuzoxano de Zenyaku Kogyo Co., Ltd. como Perazolin (nombre comercial); docetaxel de Aventis Corp. como Taxotere (tadename); paclitaxel de Bristol-Myers Squibb Co. como Taxol (nombre comercial); y vinorelbina de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Navelbine (nombre comercial).

Los compuestos de coordinación de platino antitumorales anteriormente mencionados están disponibles comercialmente, tal y como muestran los siguientes ejemplos: cisplatino de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Rya (nombre comercial); carboplatino de Bristol-Myers Squibb Co. como Paraplatino (nombre comercial); nedaplatino de Shionogi & Co., Ltd. como Aqupla (nombre comercial); y oxaliplatino de Sanofi-Synthelabo Co. como Eloxatin (nombre comercial).

Los derivados de camptotecina antitumorales anteriormente mencionados están disponibles comercialmente, tal y como muestran los siguientes ejemplos: irinotecán de Yakult Honsha Co., Ltd. como Campto (nombre comercial); topotecan de GlaxoSmithKline Corp. como Hycamtin (nombre comercial); y camptotecina de Aldrich Chemical Co., Inc., U.S.A.

Los inhibidores de tirosin quinasa antitumorales anteriormente mencionados están disponibles comercialmente, tal y como muestran los siguientes ejemplos: gefitinib de AstraZeneca Corp. como Iressa (nombre comercial); imatinib de Novartis AG como Gleevec (nombre comercial); sorafenib de Bayer como Nexavar (nombre comercial); sunitinib de Pfizer como Sutent (nombre comercial); dasatinib de Bristol Myers Squibb como Sprycel (nombre comercial); y erlotinib de OSI Pharmaceuticals Inc. como Tarceva (nombre comercial).

Los anticuerpos monoclonales anteriormente mencionados están disponibles comercialmente, tal y como muestran los siguientes ejemplos: cetuximab de Bristol-Myers Squibb Co. como Erbitux (nombre comercial); bevacizumab de Genentech, Inc. como Avastin (nombre comercial); rituximab de Biogen Idec Inc. como Rituxan (nombre comercial); alemtuzumab de Berlex Inc. como Campath (nombre comercial); y trastuzumab de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. como Herceptin (nombre comercial).

Los interferones anteriormente mencionados están disponibles comercialmente, tal y como muestran los siguientes ejemplos: interferón α de Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd. como Sumiferon (nombre comercial); interferón α -2a de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Canferon-A (nombre comercial); interferón α -2b de Schering-Plough Corp. como Intron A (nombre comercial); interferón β de Mochida Pharmaceutical Co., Ltd. como IFN β (nombre comercial); interferón γ -1a de Shionogi & Co., Ltd. como Imunomax- γ (nombre comercial); y interferón γ -n1 de Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. como Ogamma (nombre comercial).

Los modificadores de la respuesta biológica anteriormente mencionados están disponibles comercialmente, tal y como muestran los siguientes ejemplos: krestina de Sankyo Co., Ltd. como krestin (nombre comercial); lentinan de Aventis Corp. como Lentinan (nombre comercial); sizofiran de Kaken

Seiyaku Co., Ltd. como Sonifiran (nombre comercial); picibanil de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. como Picibanil (nombre comercial); y ubenimex de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Bestatin (nombre comercial).

Los otros agentes antitumorales anteriormente mencionados están disponibles comercialmente, tal y como muestran los siguientes ejemplos: mitoxantrona de Wyeth Lederle Japan, Ltd. como Novantrone (nombre comercial); L-asparaginasa de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Leunase (nombre comercial); procarbazona de Nippon Roche Co., Ltd. como Natulan (nombre comercial); dacarbazina de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Dacarbazina (nombre comercial); hidroxycarbamida de Bristol-Myers Squibb Co. como Hydrea (nombre comercial); pentostatina de Kagaku Oyobi Kessei Ryoho Kenkyusho como Coforin (nombre comercial); tretinoina de Nippon Roche Co., Ltd. como Vesanoid (nombre comercial); alefacept de Biogen Idec Inc. como Amevive (nombre comercial); darbepoyetina alfa de Amgen Inc. como Aranesp (nombre comercial); anastrozol de AstraZeneca Corp. como Arimidex (nombre comercial); exemestano de Pfizer Inc. como Aromasin (nombre comercial); bicalutamida de AstraZeneca Corp. como Casodex (nombre comercial); leuprorelina de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Leuplin (nombre comercial); flutamida de Schering-Plough Corp. como Eulexin (nombre comercial); fulvestrant de AstraZeneca Corp. como Faslodex (nombre comercial); pegaptanib octasodium de Gilead Sciences, Inc. como Macugen (nombre comercial); denileuquina diftotox de Ligy Pharmaceuticals Inc. como Ontak (nombre comercial); aldesleuquina de Chiron Corp. como Proleukin (nombre comercial); tirotropina alfa de Genzyme Corp. como Thyrogen (nombre comercial); trióxido de arsénico de Cell Therapeutics, Inc. como Trisenox (nombre comercial); bortezomib de Millennium Pharmaceuticals, Inc. como Velcade (nombre comercial); capecitabina de Hoffmann-La Roche, Ltd. como Xeloda (nombre comercial); y goserelina de AstraZeneca Corp. como Zoladex (nombre comercial).

El término "agente antitumoral" tal y como se usa en la especificación incluye los anteriormente descritos "agente alquilante antitumoral", "antimetabolito antitumoral", "antibiótico antitumoral", "agente antitumoral de origen vegetal", "compuesto de coordinación de platino antitumoral", "derivado de camptotecina antitumoral", "inhibidor de tirosin quinasa antitumoral", "anticuerpo monoclonal", "interferón", "modificador de la respuesta biológica" y "otro agente antitumoral".

El término "derivado de aminopiridina" tal y como se usa en la especificación incluye, pero no se limita a, cualquier compuesto que tenga un grupo piridilo o un grupo análogo a piridina, cualquiera de los cuales está sustituido con un grupo amino. Sirve de ejemplo un compuesto de la Fórmula General (I) anterior, y preferiblemente un compuesto cualquiera de (a) a (e) de los mencionados a continuación: un compuesto que es:

- (a) ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;
- (b) ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;
- (c) ácido trans-4-(2,3-diclorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;

(d) ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;

(e) trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarboxamida;

5 (f) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona;

(g) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona;

10 (h) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)pirazin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona; o

(i) 5-(trans-4-((2,3-diclorofenil)sulfonil)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona,

o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

15 Se ilustrarán con mayor detalle realizaciones del compuesto representado por la Fórmula General (I) anterior.

R_1 es un átomo de hidrógeno, F, CN, COOR_{a1} , $\text{CONR}_{a2}\text{R}_{a2}'$, $\text{NR}_{a3}\text{COR}_{a3}'$, $\text{CONR}_{a4}\text{OR}_{a4}'$, $\text{NR}_{a5}\text{CONR}_{a5}'\text{R}_{a5}''$, $\text{NR}_{a6}\text{COOR}_{a6}'$, $\text{SO}_2\text{NR}_{a7}\text{R}_{a7}'$, $\text{NR}_{a8}\text{SO}_2\text{R}_{a8}'$, COR_{a9} , $\text{SO}_2\text{R}_{a10}$, NO_2 , OR_{a11} , $\text{NR}_{a12}\text{R}_{a12}'$, en los que:

20 R_{a1} , R_{a3} , R_{a4} , R_{a5} , R_{a6} y R_{a8} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

25 R_{a2} , R_{a2}' , R_{a5}' , R_{a5}'' , R_{a7} , R_{a7}' , R_{a12} y R_{a12}' son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo <grupo de sustituyentes L_1 >, en el que <grupo de sustituyentes L_1 > es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilamino inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, alcoxycarbonilamino inferior, alcanóilo inferior, alcanoiloxi inferior, alquiltio inferior y carboxilo; con tal de, sin embargo, que R_{a2} y R_{a2}' , R_{a5}' y R_{a5}'' , R_{a7} y R_{a7}' , R_{a12} y R_{a12}' cada uno independientemente, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, pueda formar un grupo heterocíclico aromático o alifático de 5 ó 6 miembros que pueda sustituirse con uno o más de los mismos

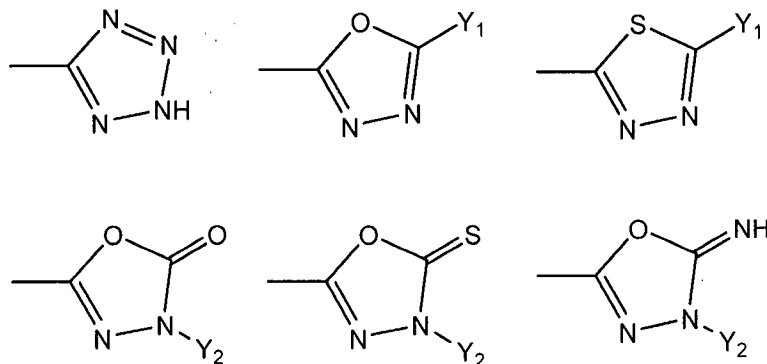
30 o diferentes sustituyentes seleccionados del <grupo de sustituyentes L_2 >, en el que <grupo de sustituyentes L_2 > es un átomo de halógeno, hidroxilo, amino e hidroximetilo;

R_{a3}' , R_{a4}' , R_{a6}' , R_{a8}' , R_{a9} , R_{a10} y R_{a11} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo <grupo de sustituyentes L_1 >, en el que <grupo de sustituyentes L_1 >; o

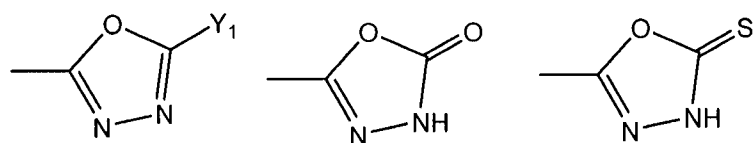
35 R_1 es un alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados de <grupo de sustituyentes M >, en el que <grupo de sustituyentes M > es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilamino inferior, alcoxi inferior,

alcoxicarbonilo inferior, alcoxicarbonilamino inferior, alcanoilo inferior, alcanoiloxi inferior, alquiltio inferior y carboxilo; o

R_1 es un grupo heterocíclico seleccionado de los siguientes, en los que Y_1 e Y_2 son iguales y diferentes, y cada uno un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido:



Preferiblemente, R_1 es OH, COOH o $\text{CONR}_{a2}\text{R}_{a2}'$, en el que R_{a2} y R_{a2}' son iguales o diferentes, y cada uno un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que tiene uno a tres átomos de carbono; o R_1 se selecciona de los siguientes:



<grupo de sustituyentes L_1 > es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilamino inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo inferior, alcoxicarbonilamino inferior, alcanoilo inferior, alcanoiloxi inferior, alquiltio inferior y carboxilo; preferiblemente, un átomo de hidrógeno, hidroxilo, amino, carbamoilo, alquilamino inferior, dialquilamino inferior y alcoxi inferior.

<grupo de sustituyentes L_2 > es un átomo de halógeno, hidroxilo, amino e hidroximetilo; preferiblemente hidroxilo e hidroximetilo.

<grupo de sustituyentes M > es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilamino inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo inferior, alcoxicarbonilamino inferior, alcanoilo inferior, alcanoiloxi inferior, alquiltio inferior y carboxilo; preferiblemente un hidroxilo, carbamoilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino inferior y carboxilo.

R_2 es O, S, SO, SO_2 , NH, NR_b , o $\text{CR}_{c1}\text{R}_{c2}$, en los que R_b alquilo inferior que puede estar sustituido y R_{c1} y R_{c2} , los cuales pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido.

Preferiblemente R_2 es O, S, SO, o SO_2 ; más preferiblemente O.

R_3 es un fenilo que puede estar sustituido; preferiblemente R_3 es un fenilo que está sustituido; más preferiblemente R_3 es fenilo en el que las posiciones 2 y 3 están sustituidas con los mismos o diferentes dos sustituyentes seleccionados de F, Cl, CF_3 , y CN.

X_2 es CH, CX_{2a} , o N, siendo:

X_{2a} un alquilo inferior; o

X_{2a} un sustituyente seleccionado de <grupo de sustituyentes A_1 >, alquilo inferior que está sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados de <grupo de sustituyentes A_1 >, en el que <grupo de sustituyentes A_1 > es un átomo de halógeno; ciano; hidroxil; alquilamino inferior; dialquilamino inferior; alcoxi inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxil; alquiltio inferior; y alquilsulfonilo inferior; o

X_{2a} es COO_{x1} , $CONR_{x2}R_{x3}$, $NHCO_{x1}$, $NHCONR_{x2}R_{x3}$, $NHSO_2NR_{x2}R_{x3}$, $NR_{x4}R_{x5}$, o $CH_2NR_{x4}R_{x5}$, en los que:

R_{x1} es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido;

R_{x2} y R_{x3} , los cuales pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido o cicloalquilo que puede estar sustituido; o alternativamente R_{x2} y R_{x3} , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, pueda formar un grupo heterocíclico aromático o alifático de 5 ó 6 miembros que contenga al menos un átomo seleccionado de N, O y S y que pueda estar sustituido; y

R_{x4} y R_{x5} , los cuales pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido o cicloalquilo que puede estar sustituido; o

X_{2a} es un grupo heterocíclico alifático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado de N, O y S y que pueda estar sustituido, en el que dos átomos de hidrógeno que están unidos al mismo átomo de carbono del grupo heterocíclico alifático pueden estar sustituidos con oxo y la proximidad de dos átomos de carbono que constituyen el anillo heterocíclico alifático puede formar un doble enlace; o alquilo inferior que está sustituido con el grupo heterocíclico alifático; o

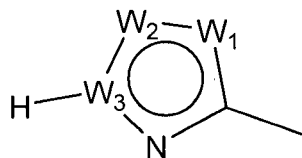
X_{2a} es un grupo heterocíclico alifático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado de N, O y S y que pueda estar sustituido; o alquilo inferior que está sustituido con el grupo heterocíclico aromático.

Preferiblemente X_2 es CH, CX_{2a} o N en el que X_{2a} es un alquilo inferior.

Más preferiblemente X_2 es CH o N.

<grupo de sustituyentes A_1 > es un átomo de halógeno; ciano; hidroxil; alquilamino inferior; dialquilamino inferior; alcoxi inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxil; alquiltio inferior; y alquilsulfonilo inferior; más preferiblemente, átomo de halógeno, hidroxil, dialquilamino inferior y alquilsulfonilo inferior.

W es el siguiente resto:



en el que:

W_1 es CH, N, NH, O o S;

W_2 es CH , CW_{2a} , N , NW_{2b} , O o S , en los que W_{2a} y W_{2b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, alquilo inferior que tiene uno o dos átomos de carbono, cicloalquilo que tiene tres a cinco átomos de carbono o alquilo inferior que tiene uno a dos átomos de carbono que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

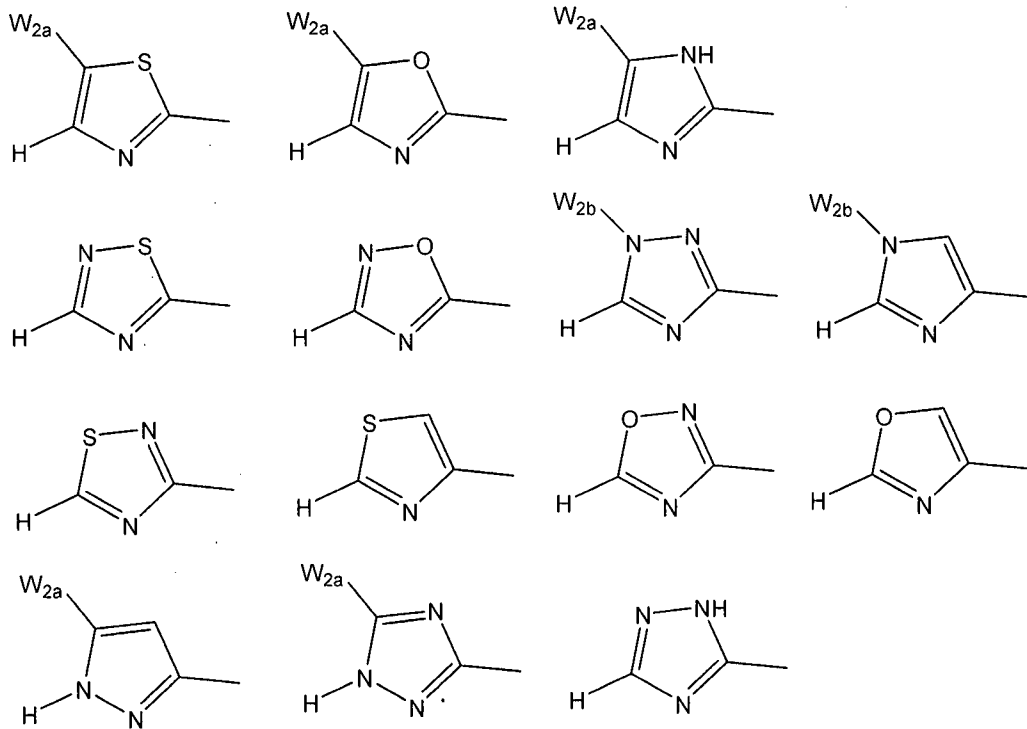
5

W_3 es C o N ; y

al menos uno de W_1 , W_2 y W_3 es un átomo de carbono; sin embargo,

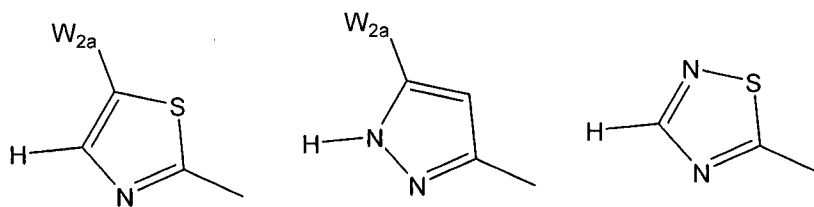
dos de W_1 , W_2 y W_3 no son simultáneamente O y S .

W se selecciona preferiblemente de:



10

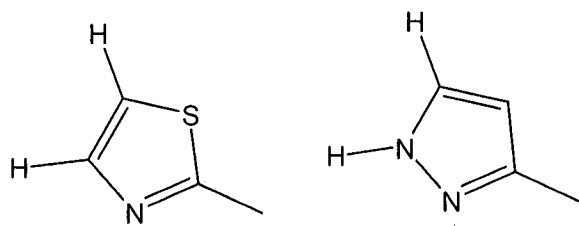
W se selecciona más preferiblemente de:



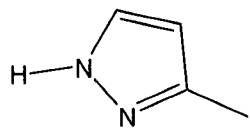
en los que W_{2a} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano o metilo que puede estar sustituido con uno a tres átomos de flúor.

15

Particularmente W se selecciona más preferiblemente de:



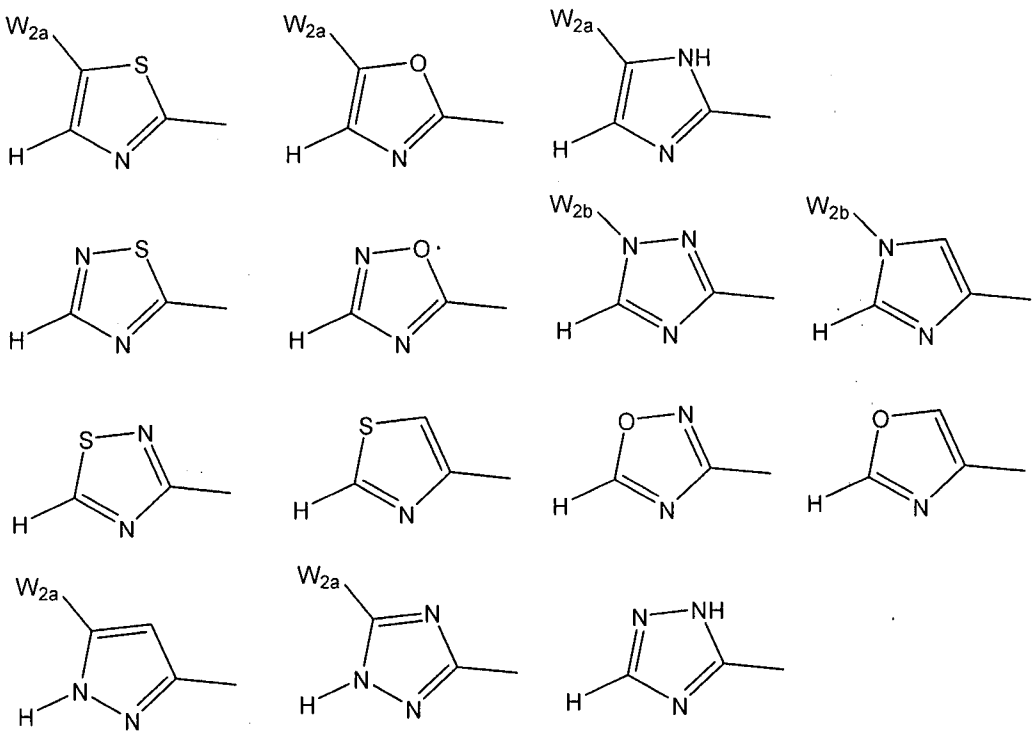
W se selecciona todavía más preferiblemente de:



5

Una realización preferida del compuesto representado por la Fórmula General (I) anterior puede expresarse como sigue:

(1) El compuesto tal y como se describe en la Fórmula (I) anterior, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en los que W se selecciona de:



10

(2) El compuesto tal y como se describe anteriormente en (1), o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en los que R₃ es un fenilo en el que las posiciones 2 y 3 están sustituidas con los mismos o diferentes dos sustituyentes seleccionados de F, Cl, CF₃, y CN.

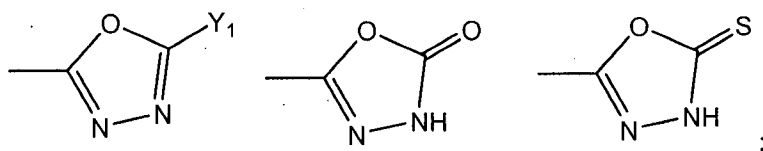
15

(3) El compuesto tal y como se describe anteriormente en (2), o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en los que <grupo de sustituyentes L₁> es un átomo de halógeno, hidroxilo,

alquilamino inferior, dialquilamino inferior y alcoxi inferior; y <grupo de sustituyentes M> es hidroxilo, carbamoilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino inferior y carboxilo.

(4) El compuesto tal y como se describe anteriormente en (3), o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en los que X_2 es CH o N.

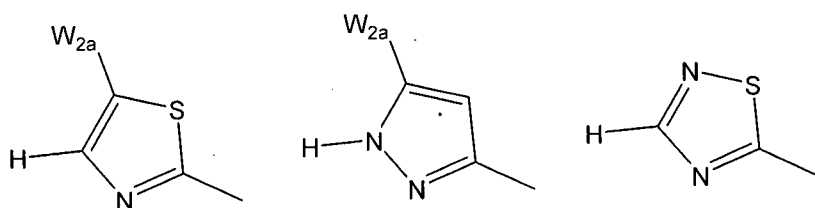
- 5 (5) El compuesto tal y como se describe anteriormente en (4), o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en los que R_1 es OH, COOH o $CONR_{a2}R_{a2}'$, en el que R_{a2} y R_{a2}' son iguales o diferentes y cada uno un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que tiene uno a tres átomos de carbono; o R_1 se selecciona de los siguientes:



- 10 y R_2 es O, S, SO o SO_2 .

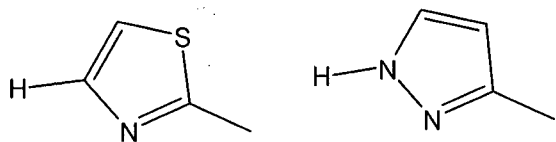
(6) El compuesto tal y como se describe anteriormente en (5), o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en los que:

W se selecciona de:



- 15 en los que W_{2a} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano o metilo que puede estar sustituido con uno a tres átomos de flúor.

(7) El compuesto tal y como se describe anteriormente en (6), o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en los que W es uno cualquiera de los siguientes:



20

(8) Un compuesto que es:

(a) ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;

(b) ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;

25

(c) ácido trans-4-(2,3-diclorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;

(d) ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;

(e) trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarboxamida;

(f) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona;

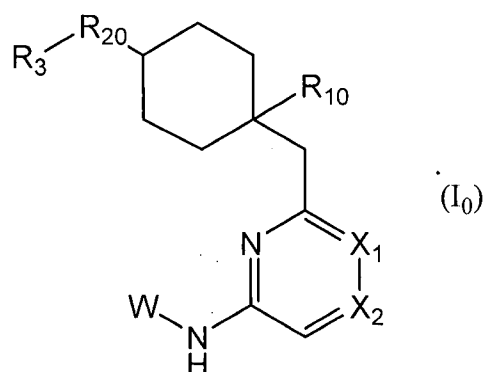
5 (g) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona;

(h) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)pirazin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona; o

10 (i) 5-(trans-4-((2,3-diclorofenil)sulfonyl)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona,

o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

En otra realización la invención se refiere también a un compuesto de fórmula general (I₀):



en la que:

15 R₁₀ es un átomo de hidrógeno, F, CN, OH, CH₂OH, COOH o CONR_{a10}R_{a20}, en el que R_{a10} y R_{a20}, los cuales pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

R₂₀ es O, S, NH, NR_b o CR_{c1}R_{c2}, en los que R_b es un alquilo inferior, y R_{c1} y R_{c2}, los cuales pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

R₃ es fenilo que puede estar sustituido;

20 X₁ es CH, CX_{1a} o N, en el que X_{1a} es un alquilo inferior que puede estar sustituido;

X₂ es CH, CX_{2a} o N, en el que:

X_{2a} es un alquilo inferior; o

X_{2a} es un sustituyente seleccionado de <grupo de sustituyentes A₁> o alquilo inferior que está sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados de <grupo de

25 sustituyentes A₁>, siendo <grupo de sustituyentes A₁> átomo de halógeno; ciano; hidroxil; alquilamino inferior; dialquilamino inferior; alcoxi inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxil; alquiltio inferior; y alquilsulfonyl inferior; o

X_{2a} es COOR_{x1}, CONR_{x2}R_{x3}, NHCOR_{x1}, NHCONR_{x2}R_{x3}, NHSO₂NR_{x2}R_{x3}, NR_{x4}R_{x5}, o CH₂NR_{x4}R_{x5}, en los que:

30 R_{x1} es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido;

R_{x2} y R_{x3} , los cuales pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido o cicloalquilo que puede estar sustituido; o de forma alternativa, R_{x2} y R_{x3} , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un grupo heterocíclico alifático de 5 a 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado de N, O y S y que puede estar sustituido; y

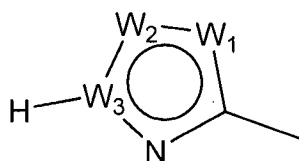
R_{x4} y R_{x5} , los cuales pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido o cicloalquilo que puede estar sustituido; o

X_{2a} es un grupo heterocíclico alifático de 5 a 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado de N, O y S y que puede estar sustituido, en el que dos átomos de hidrógeno que están unidos al mismo átomo de carbono del grupo heterocíclico alifático pueden estar sustituidos con oxo y dos átomos de carbono vecinos que constituyen el anillo heterocíclico alifático pueden formar un doble enlace; o un alquilo inferior que está sustituido con el grupo heterocíclico alifático; o

X_{2a} es un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado de N, O y S y que puede estar sustituido; o un alquilo inferior que está sustituido con el grupo heterocíclico aromático;

con la condición, sin embargo, de que entre X_1 y X_2 , el número de nitrógenos sea 0 ó 1;

W es el siguiente resto:



en el que:

W_1 es CH, N, NH, O o S;

W_2 es CH, CW_{2a} , N, NW_{2b} , O o S, en los que W_{2a} y W_{2b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, ciano, alquilo inferior que tiene uno o dos átomos de carbono, cicloalquilo que tiene tres o cinco átomos de carbono o alquilo inferior que tiene uno o dos átomos de carbono que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

W_3 es C o N; y

al menos uno de W_1 , W_2 y W_3 es un átomo de carbono; sin embargo, dos de W_1 , W_2 y W_3 no son simultáneamente O y S, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

Además, en la preparación combinada que comprende dos preparaciones por separado según la invención, preferiblemente cualquiera de las dos o ambas preparaciones por separado son una preparación oral.

La preparación combinada que comprende dos preparaciones por separado según la invención es preferiblemente de tal forma que una de las preparaciones es una preparación que contiene, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, lo siguiente:

(a) ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;

(b) ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;

(c) ácido trans-4-(2,3-diclorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;

5 (d) ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;

(e) trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarboxamida;

10 (f) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona;

(g) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona;

(h) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)pirazin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona; o

15 (i) 5-(trans-4-((2,3-diclorofenil)sulfonil)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona,

o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables; y

la otra preparación es una preparación que contiene paclitaxel o docetaxel, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 Además, la preparación combinada que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, dos preparaciones por separado según la invención puede combinarse adicionalmente con al menos una preparación que contenga un agente tumoral seleccionado del grupo compuesto por agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales de origen vegetal, compuestos de coordinación de platino

25 antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores antitumorales de tirosin quinasa, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales (aquí, la definición de cada agente antitumoral es la misma que la definida anteriormente) o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

30 La composición farmacéutica según la invención contiene preferiblemente también, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, lo siguiente:

(a) ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;

(b) ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;

35 (c) ácido trans-4-(2,3-diclorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;

(d) ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;

(e) trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarboxamida;

(f) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona;

5 (g) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona;

(h) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)pirazin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona; o

10 (i) 5-(trans-4-((2,3-diclorofenil)sulfonyl)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona,

o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables; y paclitaxel o docetaxel, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Actividad inhibidora de Aurora A

(1) Purificación de Aurora A

15 Se integró ADNc de Aurora A marcada en His del extremo N terminal en un vector de expresión, el cual se expresó altamente después en células de *Escherichia coli* BL21-CodonPlus(DE3)-RIL. Se recuperaron las células de *Escherichia coli* y se lisaron, y después la proteína de Aurora A marcada en His se aplicó sobre una columna de quelatos de níquel y se eluyó de la columna con imidazol. Las fracciones activas se desalaron con una columna de desalación para dar una enzima purificada.

20 (2) Medida de la actividad de Aurora A

Para la medida de la actividad de Aurora A, el sustrato usado fue un péptido sintético (5-FAM (ácido 5-carboxifluorescein)- γ -aminobutírico-Ala-Leu-Arg-Arg-Ala-Ser-Leu-Gly-NH₂) (Nº ID. SEC.:1), el cual se adquirió en Toray Research Center, Inc.

25 Para la reacción de fosforilación se hizo referencia al procedimiento de Upstate, Inc. [Kinase Profiler™ Assay Protocols] y la fosforilación del sustrato se detectó usando tecnología IMAP® (Molecular Devices, Co. Ltd.). (Gaudet EW. y cols, J. Biomol. Screen, 8, 164-175(2003)). Concretamente, la reacción de fosforilación y la detección se llevaron a cabo tal y como sigue:

30 la reacción de fosforilación se llevó a cabo usando placas de 384 pocillos y el volumen de reacción fue de 10 μ l/pocillo. El tampón de reacción está compuesto por tampón Tris-cloruro 50 mM (pH 7.4), acetato de magnesio 15 mM y ácido etilendiamin-*N,N,N',N'*-tetraacético (AEDT) 0,2 mM. Se añadieron a los mismos proteína Aurora A purificada, sustrato del péptido 100 nM y adenosin 5'-trifosfato (ATP) 20 μ M y después se llevó a cabo la reacción a 30°C durante 120 minutos.

35 Después de eso, con el fin de finalizar y detectar la reacción, se añadieron a cada pocillo 30 μ l del reactivo de unión IMAP (marca registrada, Reactivo de Unión Progresivo IMAP R728430) que se había diluido (1:400) en el tampón de unión IMAP A 1x (Tampón de Unión Progresivo IMAP A, stock 5x R7282). Se dejó la solución 60 minutos adicionales en ausencia de luz y después se midió polarización de fluorescencia usando un lector de microplacas de gama alta (longitud de onda de excitación: 485 nm; longitud de onda de emisión: 520 nm).

El compuesto que se iba a analizar se añadió al sistema de reacción de modo que se preparó una serie de dilución del compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO) y después se añadieron 0,5 µl de esta solución para el análisis en cada pocillo. Se proporcionó cada pocillo control añadiendo 0,5 µl de DMSO al pocillo en lugar de la solución de DMSO que contenía el compuesto que se iba a analizar.

5

Actividad inhibidora de Aurora B

(1) Medida de actividad de Aurora B (Procedimiento A)

Se usó un kit de desarrollo de ensayo para IMAP (marca registrada) (Aurora B), adquirido en Carna Biosciences, Inc., para la reacción de fosforilación, y se detectó la fosforilación de un sustrato usando la tecnología IMAP. El kit de desarrollo de ensayo usado está compuesto por un tampón de ensayo, complejo de proteínas human Aurora B humana (AurB) marcada en GST /INCEMP humana marcada en His (secuencia de aminoácidos: 803-916, AAU04398,1) y una solución de ATP/sustrato. Usando el mismo, la reacción de fosforilación se llevó a cabo según un protocolo parcialmente revisado adjunto al kit, y después la fosforilación del sustrato se detectó usando tecnología IMAP.

Para la reacción de fosforilación, se usaron placas de 384 pocillos y el volumen de reacción fue 10 µl/pocillo. La composición del tampón de reacción (tampón de ensayo) está compuesta por tampón HEPES 20 mM (pH 7,4), Tween-20 al 0,01% and ditioneitol (DTT) 2 mM. A éste se añadieron proteína del complejo AurB/INCENP, sustrato 100 nM y ATP 40 µM, y sal de magnesio 1 mM, y después la reacción se llevó a cabo a 25°C durante 45 minutos. Después de esto, con el fin de finalizar y detectar la reacción, se añadieron a cada pocillo 30 µl del reactivo de unión IMAP (marca registrada, Reactivo de Unión Progresivo IMAP R728430) que se había diluido (1:400) en el tampón de unión IMAP A 1x (Tampón de Unión Progresivo IMAP A, stock 5x R7282). Se dejó la solución 60 minutos adicionales en ausencia de luz y después se midió polarización de fluorescencia usando un lector de microplacas de gama alta (longitud de onda de excitación: 485 nm; longitud de onda de emisión: 520 nm).

El compuesto que se iba a analizar se añadió al sistema de reacción de modo que se preparó una serie de dilución del compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO) y después se añadieron 0,5 µl de esta solución para el análisis en cada pocillo. Se proporcionó cada pocillo control añadiendo 0,5 µl de DMSO al pocillo en lugar de la solución de DMSO que contenía el compuesto que se iba a analizar.

(2) Medida de actividad de Aurora B (Procedimiento B)

(a) Purificación de Aurora B

Se integró ADNc de Aurora B que tenía condensada his-tag en el extremo N terminal en un vector de expresión, el cual se expresó altamente después en células de *Escherichia coli* BL21-CodonPlus(DE3)-RIL. Se recuperaron las células de *Escherichia coli* y se lisaron, y después la proteína de Aurora A marcada en His se aplicó sobre una columna de quelatos de níquel y se eluyó de la columna con imidazol. Las fracciones activas se desalaron con una columna de desalación para dar una enzima purificada.

(b) Medida de la actividad de Aurora B

Para la medida de la actividad de Aurora a, el sustrato usado fue un péptido sintético (5-FAM (ácido 5-carboxifluorescein)- γ -aminobutírico-Ala-Leu-Arg-Arg-Ala-Ser-Leu-Gly-NH₂) (Nº ID. SEC.:2), el cual se adquirió en Toray Research Center, Inc.

5 La reacción se llevó a cabo mediante una modificación parcial del procedimiento de medida de actividad para Aurora A. La cantidad del líquido de reacción fue 21,1 μ l, y la composición del tampón de reacción (tampón R2) era tampón tris-clorhidrato 50 mM (pH 7,4), acetato de magnesio 15 mM y etilendiamina-*N,N,N',N'*-tetraacetato (AEDT) 0,2 mM. A éste, se añadieron Aurora B purificada, péptido sustrato 100 mM, adenosin trifosfato (ATP) no marcado 100 μ M y 1 ATP marcado con [γ -³³P] μ Ci (2.500 Ci/mmol o más), y se hizo reaccionar la mezcla a 30°C durante 20 minutos. Después, se añadieron al
10 sistema de reacción 10 μ L de tampón fosfato 350 mM para detener la reacción. El péptido sustrato se absorbió sobre una placa de 96 pocillos con papel de filtro P81 y después se lavó con tampón fosfato 130 mM durante varias veces. La actividad de la radiación del péptido se midió con un contador de centelleo líquido. El ATP marcado con [γ -³³P] se adquirió en Amersham Biosciences Co., Ltd.

15 El compuesto que se iba a analizar se añadió al sistema de reacción de forma que primero se preparó una serie de diluciones del compuesto en DMSO, y se añadió 1.1 μ l de esta solución. Se proporcionó un control añadiendo 1.1 μ l de DMSO al sistema de reacción.

Usando el procedimiento anterior (en la medida de la actividad de Aurora B se usó el procedimiento A), se obtuvieron los resultados para la medida de actividades de Aurora A y Aurora B tal y como se muestra en la Tabla 1. El compuesto según la invención mostró una excelente actividad
20 inhibidora selectiva frente a Aurora A. Se obtuvieron resultados similares cuando se usó el procedimiento B en la medida de actividad de Aurora B.

Tabla 1

Ejemplo	Actividad inhibidora para Aurora A (CI ₅₀ , nM)	Actividad inhibidora para Aurora B (CI ₅₀ , nM)	Ejemplo	Actividad inhibidora para Aurora A (CI ₅₀ , nM)	Actividad inhibidora para Aurora B (CI ₅₀ , nM)
Ejemplo 1	0,07	25	Ejemplo 14	0,39	490
Ejemplo 3	0,12	59	Ejemplo 15	0,12	130
Ejemplo 4	0,11	32	Ejemplo 16	1,4	800
Ejemplo 5	0,07	37	Ejemplo 17	0,19	670
Ejemplo 6	0,54	150	Ejemplo 18	0,08	39
Ejemplo 7	0,16	190	Ejemplo 19	0,19	53
Ejemplo 8	0,15	200	Ejemplo 20	0,15	70
Ejemplo 9	1,8	750	Ejemplo 21	0,13	210
Ejemplo 11	2,0	870	Ejemplo 22	0,47	690
Ejemplo 12	0,49	200	Ejemplo 23	0,31	120
Ejemplo 13	1,0	660	Ejemplo 24	0,43	370

Como siguiente paso, se explicará a continuación la acción supresora del crecimiento celular del compuesto de la Fórmula General (I) según la invención.

5

Procedimiento para evaluar el efecto farmacéutico usando células

a) Reactivo

Se adquirió suero fetal bovino (FCS, fetal calf serum) en Moregate Biotech y se adquirió medio DMEM en Invitrogen Corp. Se adquirió WST-8 en Kishida Chemical Co., Ltd.

10

b) Células

Se obtuvieron células humanas con cáncer cervical (HeLa S3) a partir de la colección americana de cultivos tipo (ATCC, American Type Culture Collection).

c) Procedimiento de evaluación del efecto

15

Se suspendieron las células en un medio DMEM que contenía FCS al 10% y se distribuyó una suspensión celular en una placa de plástico de 96 pocillos a una tasa de 750 células/100 microlitros por pocillo. La placa se incubó durante una noche en 5% de CO₂-95% de aire a 37°C. Se sometió un fármaco a dilución graduada en dimetilsulfóxido y se diluyó adicionalmente con un medio DMEM que contenía FCS al 10%. Después, la dilución se distribuyó en la placa sobre la que se habían diseminado las células a una tasa de 100 microlitros por pocillo. La placa se incubó durante tres días más en 5% de CO₂-95% de
20 aire a 37°C. Se midió el crecimiento celular después de la incubación por el procedimiento WST-8 (H. Tominaga, y cols., *Anal. Commun.*, 36, 47-50 (1999)). Aquí, el procedimiento WST-8 se refiere a un procedimiento en el que se añaden 20 microlitros de una solución de reactivo WST-8 a cada pocillo, la

incubación se lleva a cabo a 37°C durante 45 minutos, se agita la placa y la cantidad producida de formazán se mide por un procedimiento colorimétrico para determinar la tasa inhibidora del fármaco. Se determinó la concentración para un 50% de inhibición del crecimiento (CI₅₀, µM) del compuesto.

5 Tal y como se muestra en la Tabla 2, el compuesto según la invención mostró un excelente efecto inhibidor del crecimiento celular frente a células cancerígenas derivadas de ser humano (HeLa S3).

Tabla 2

	Efecto inhibidor del crecimiento celular (HeLaS3) (CI ₅₀ , µM)
Ejemplo 1	1,97
Ejemplo 3	3,95
Ejemplo 4	0,83
Ejemplo 5	1,93
Ejemplo 6	1,26
Ejemplo 7	2,21
Ejemplo 9	2,80
Ejemplo 11	1,76
Ejemplo 12	0,90
Ejemplo 13	0,90
Ejemplo 14	0,76
Ejemplo 15	1,15
Ejemplo 16	3,30
Ejemplo 17	0,67
Ejemplo 18	0,34
Ejemplo 19	5,89
Ejemplo 20	0,59
Ejemplo 21	2,22
Ejemplo 22	0,87
Ejemplo 23	0,22
Ejemplo 24	1,13

Se adquirió suero fetal bovino (FCS) en Moregate Biotech y se adquirió medio DMEM en Invitrogen Corp., doectaxel (nombre comercial: Taxere) de Sigma-Aldrich, Inc., y WST-8 de Kishida Chemical Co., Ltd.

b) Células

5 Se obtuvieron células humanas con cáncer cervical (HeLa S3) a partir de la colección americana de cultivos tipo (ATCC, American Type Culture Collection).

c) Procedimiento para evaluar el efecto

Se suspendieron las células en un medio DMEM que contenía FCS al 10% y se distribuyó una suspensión celular en dos placas de plástico de 96 pocillos a una tasa de 750 células/100 microlitros por pocillo. Las placas se incubaron durante una noche en 5% de CO₂-95% de aire a 37°C. Se sometió un fármaco a dilución graduada en dimetilsulfóxido y se diluyó adicionalmente con un DMSO o con medio DMEM que contenía FCS al 10% y que también contenía docetaxel 2 nM. Después, las diluciones se distribuyeron en una de las placas sobre la que se habían diseminado las células a una tasa de 100 microlitros por pocillo. La concentración final de docetaxel en esta etapa fue de 1 nM. También, las concentraciones en el caso de la sola administración del compuesto según la invención fueron de 0,03, 0,1, 0,3, 1 y 3 µM. Las placas se incubaron durante tres días más en 5% de CO₂-95% de aire a 37°C. Se midió el crecimiento celular después de la incubación por el procedimiento WST-8 (H. Tominaga, y cols., *Anal. Commun.*, 36, 47-50 (1999)). Aquí, el procedimiento WST-8 se refiere a un procedimiento en el que se añaden 20 microlitros de una solución de reactivo WST-8 a cada pocillo, la incubación se lleva a cabo a 37°C durante 45 minutos, se agita la placa y la cantidad producida de formazán se mide por un procedimiento colorimétrico para determinar la tasa inhibidora del fármaco. Se determinaron los efectos inhibidores de docetaxel y del compuesto según la invención, definiéndose como 0% el valor obtenido en el tratamiento solamente con DMSO.

El compuesto según la invención mostró un excelente efecto inhibidor del crecimiento celular así como una acción sinérgica con un agente antitumoral de tipo taxano como por ejemplo docetaxel frente a células cancerígenas derivadas de ser humano (HeLa S3), tal y como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

Ejemplo	Efecto inhibidor de crecimiento celular mediante la sola administración de docetaxel (0,3 nM) (%)	Concentración del compuesto del Ejemplo (µM)	Efecto inhibidor de crecimiento celular mediante la sola administración del compuesto del Ejemplo (%)	Efecto inhibidor de crecimiento celular por administración combinada de docetaxel y el compuesto del Ejemplo (%)
Ejemplo 1	25,6	0,3	4,4	84,7

Ejemplo 3	53,4	0,3	5,4	74,1
		1,0	26,9	90,4
Ejemplo 4	52,1	0,3	22,9	88,6
		1,0	52,9	93,8
Ejemplo 5	52,1	0,3	7,2	70,0
		1,0	25,6	87,0
Ejemplo 6	53,4	0,3	12,2	84,6
		1,0	49,0	95,0
Ejemplo 7	53,4	1,0	37,1	91,8
		3,0	59,0	95,0
Ejemplo 9	53,4	0,3	15,1	72,1
		1,0	25,4	84,5
Ejemplo 11	53,4	0,3	17,0	76,4
		1,0	42,4	90,8
Ejemplo 12	52,1	0,1	7,4	61,5
		0,3	21,3	77,4
Ejemplo 13	52,1	0,3	25,9	85,0
		1,0	49,8	94,4
Ejemplo 14	49,6	0,1	3,7	71,5
		0,3	36,0	87,4
Ejemplo 15	49,6	0,1	0,5	72,8
		0,3	25,4	87,8
Ejemplo 16	49,6	0,3	11,8	67,3
		1,0	18,2	88,5
Ejemplo 17	49,6	0,1	11,3	79,0
		0,3	39,9	92,9
Ejemplo 18	52,1	0,1	28,3	81,2
		0,3	53,4	92,0
Ejemplo 19	48,9	1,0	1,0	75,1
		3,0	38,5	89,0
Ejemplo 20	48,9	0,1	6,3	88,6
		0,3	40,8	94,0
Ejemplo 21	48,9	0,3	0,3	75,5
		1,0	23,4	91,3
Ejemplo 22	48,9	0,1	3,9	83,8
		0,3	40,8	93,9
Ejemplo 23	48,9	0,3	25,1	78,0

		1,0	42,7	89,9
Ejemplo 24	49,6	0,1	2,6	76,8
		0,3	32,0	88,9

A partir de lo anterior, se cree que el compuesto según la invención es útil como agente antitumoral ya que no sólo muestra una excelente acción inhibidora del crecimiento celular en base a la actividad inhibidora selectiva sobre Aurora A, sino que también muestra una acción sinérgica en un uso combinado con otro agente antitumoral. De esta forma, se cree que una composición farmacéutica o un inhibidor selectivo de Aurora A que contiene el derivado novedoso de aminopiridina según la invención, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, o un agente antitumoral que contenga el compuesto según la invención, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, es eficaz en el tratamiento de pacientes con cáncer.

La composición farmacéutica e inhibidor anteriormente mencionados, y el agente antitumoral anteriormente mencionado pueden contener un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Aquí, el "vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable" se refiere a excipientes [por ejemplo, grasas, cera de abejas, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o hidrogenados, etc.]; agua (por ejemplo, agua destilada, agua particularmente destilada para inyección, etc.), solución salina fisiológica, alcohol (por ejemplo, etanol), glicerol, polioles, solución acuosa de glucosa, manitol, aceites vegetales, etc.); aditivos [por ejemplo, agente de extensión, agente disgregante, aglutinante, lubricante, agente humectante, estabilizante, emulsionante, dispersante, conservante, edulcorante, colorante, agente estacional o aromatizante, agente concentrante, diluyente, sustancia tamponadora, disolvente o agente solubilizante, sustancias químicas para lograr un efecto de duración en almacenaje, sal para modificar la presión osmótica, agente de revestimiento o antioxidante] y similares.

El cáncer sólido humano puede servir de ejemplo como tumor adecuado para el que se espera un efecto terapéutico del compuesto según la invención. Ejemplos de cáncer sólido humano incluyen cáncer cerebral, cáncer en cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer tiroide, cáncer pulmonar de célula pequeña, cáncer pulmonar de célula no pequeña, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de vejiga y conducto biliar, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de ovario, corioepitelioma, cáncer de útero, cáncer cervical, cáncer pélvico renal y ureteral, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer embrional, tumor de Wilms, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de Ewing, sarcoma de tejido blando y similares.

Como siguiente paso, se explicará a continuación el término anteriormente descrito "sal o éster farmacéuticamente aceptable".

Cuando el compuesto según la invención se usa como agente antitumoral o similares, se puede usar también en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos típicos de la sal farmacéuticamente

aceptable incluyen una sal con un metal alcalino como por ejemplo sodio y potasio; una sal con un ácido inorgánico como por ejemplo clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, carbonato, hidrogenocarbonato and perclorato; una sal con un ácido orgánico como por ejemplo acetato, propionato, lactato, maleato, fumarato, tartrato, malato, citrato y ascorbato; una sal con ácido sulfónico como por ejemplo metanesulfonato, isetionato, bencenosulfonato y toluensulfonato; una sal con ácido aminoacídico como por ejemplo aspartato y glutamato; y similares. Una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) es preferiblemente una sal con un ácido inorgánico como por ejemplo clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, carbonato, hidrogenocarbonato y perclorato; más preferiblemente clorhidrato.

El procedimiento para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto según la invención puede llevarse a cabo mediante una combinación apropiada de aquellos procedimientos que se usan de forma convencional en el campo de la química orgánica sintética. Un ejemplo específico del mismo es un procedimiento en el que una solución del compuesto según la invención en su forma libre se somete a valoración de neutralización con una solución alcalina o con una solución ácida.

Ejemplos éster del compuesto según la invención incluyen éster metílico y éster etílico. Tales ésteres pueden prepararse por esterificación del grupo carboxilo libre según un procedimiento convencional.

Con respecto a cada preparación de la preparación combinada según la invención, se pueden seleccionar varias formas de preparación, y ejemplos de las mismas incluyen preparaciones orales como por ejemplo comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos o líquidos o preparaciones parenterales líquidas esterilizadas como por ejemplo soluciones o suspensiones, supositorios, pomadas y similares.

Se pueden preparar preparaciones sólidas en las formas de comprimido, cápsula, gránulo y polvo sin ningún aditivo, o se pueden preparar usando vehículos apropiados (aditivos). Ejemplos de tales vehículos (aditivos) pueden incluir sacáridos como por ejemplo lactosa o glucosa; almidón de maíz, trigo o arroz; ácidos grasos como por ejemplo ácido esteárico; sales inorgánicas como por ejemplo metasilicato aluminato de magnesio o fosfato cálcico anhidro; polímeros sintéticos como por ejemplo polivinilpirrolidona o polialquilenglicol; alcoholes como por ejemplo alcohol estearílico o alcohol bencílico; derivados sintéticos de celulosa como por ejemplo metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa; y otros aditivos de uso convencional como por ejemplo gelatina, talco, aceite vegetal y goma arábica.

Estas preparaciones sólidas como por ejemplo comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos pueden contener generalmente, por ejemplo, de un 0,1 a un 100% en peso, y preferiblemente de un 5 a un 98% en peso, del compuesto de la Fórmula (I) anterior como ingrediente activo en base al peso total de la preparación.

Las preparaciones líquidas se producen en las formas de suspensión, jarabe, inyección e infusión por goteo (fluido intravenoso) usando aditivos apropiados que se usan de forma convencional en preparaciones líquidas, como por ejemplo agua, alcohol o un aceite de origen vegetal como por ejemplo aceite de semilla de soja, aceite de cacahuete y aceite de sésamo.

En particular, cuando la preparación se administra por vía parenteral en forma de inyección intramuscular, inyección intravenosa o inyección subcutánea, pueden servir como ejemplo de disolvente o diluyente apropiado agua destilada para inyección, una solución acuosa de clorhidrato de lidocaína (para inyección intramuscular), solución salina fisiológica, solución acuosa de glucosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, líquido para inyección intravenosa (por ejemplo, una solución acuosa de ácido cítrico, citrato sódico y similares) o una solución electrolítica (para infusión intravenosa por goteo e inyección intravenosa), o una solución mezcla de las mismas.

Tal inyección puede ser en forma de una solución disuelta previamente o en forma de polvo *per se* o de polvo asociado a un vehículo adecuado (aditivo) que se disuelve en el momento de ser usado. El líquido de inyección puede contener, por ejemplo, de un 0,1 a un 10% en peso de un ingrediente activo en base al peso total de la preparación.

Las preparaciones líquidas como por ejemplo suspensión o jarabe para administración oral pueden contener, por ejemplo, de un 0,1 a un 10% en peso de un ingrediente activo en base al peso total de la preparación.

Un experto en la materia puede preparar cada preparación de la preparación combinada según la invención según procedimientos convencionales o técnicas comunes. Por ejemplo, una preparación que contiene otro agente antitumoral que se usa en combinación con el compuesto representado por la Fórmula General (I) anterior, puede prepararse, si la preparación es una preparación oral, por ejemplo, mezclando una cantidad apropiada del agente antitumoral con una cantidad apropiada de lactosa y llenando esta mezcla en cápsulas de gelatina dura que son adecuadas para administración oral. Por otro lado, la preparación puede llevarse a cabo, si la preparación que contiene el agente antitumoral es una inyección, por ejemplo, mezclando una cantidad apropiada del agente antitumoral con una cantidad apropiada de solución salina fisiológica al 0,9% y llenando viales para inyección con esta mezcla.

También, en el caso de una preparación por combinación que contiene el compuesto representado por la Fórmula General (I) anterior según la invención y otro agente antitumoral, una persona experta en la materia puede preparar fácilmente la preparación según procedimientos convencionales o técnicas comunes.

En el procedimiento según la invención, la unidad terapéutica preferida puede variar según, por ejemplo, la ruta de administración del compuesto representado por la Fórmula General (I), el tipo del compuesto representado por la Fórmula General (I) usado y la forma de dosificación del compuesto representado por la Fórmula General (I) usada; el tipo, ruta de administración y forma de dosificación del otro agente antitumoral usado en combinación; y el tipo de células que se van a tratar, la afección del paciente y similares. Un experto en la materia puede determinar el tratamiento óptimo bajo las condiciones dadas en base a la unidad terapéutica convencional y/o en base al contenido de la presente especificación.

En el procedimiento según la invención, la unidad terapéutica para el compuesto representado por la Fórmula General (I) anterior puede variar según, específicamente, con el tipo de compuesto usado, el tipo de composición del compuesto, frecuencia de aplicación y el sitio específico que se va a tratar,

gravedad de la enfermedad, edad del paciente, diagnóstico del doctor, el tipo de cáncer o similares. Sin embargo, como referencia a modo de ejemplo, la dosis diaria para un adulto puede estar dentro de un intervalo de, por ejemplo, 1 a 1.000 mg en el caso de administración oral. En el caso de administración parenteral, preferiblemente administración intravenosa y más preferiblemente infusión intravenosa por goteo, la dosis diaria puede estar dentro de un intervalo de, por ejemplo, 1 a 100 mg/m² (área de superficie corporal). Aquí, en el caso de infusión intravenosa por goteo, la administración puede llevarse a cabo de forma continua durante, por ejemplo, 1 a 48 horas. Además, la frecuencia de administración puede variar dependiendo del procedimiento de administración y los síntomas, pero es, por ejemplo, de una vez a cinco veces al día. Alternativamente se pueden emplear también una administración periódicamente intermitente como por ejemplo una administración cada otro día, administración cada dos días o similares en el procedimiento de administración. El período de abandono de la medicación en el caso de administración parenteral es, por ejemplo, 1 a 6 semanas.

Aunque la unidad terapéutica para el otro agente antitumoral usado en combinación con el compuesto representado por la Fórmula General (I) no esté particularmente limitada, un experto en la materia la puede determinar si fuera necesario según bibliografías conocidas. Los ejemplos pueden ser tal y como sigue.

La unidad terapéutica de 5-fluorouracilo (5-FU) es tal que, en el caso de administración oral, por ejemplo, se administran 200 a 300 mg por día de una vez a tres veces consecutivamente y, en el caso de inyección, por ejemplo, se administran 5 a 15 mg/kg por día una vez al día durante los primeros cinco días consecutivos por inyección intravenosa o infusión intravenosa por goteo, y después se administran 5 a 7,5 mg/kg una vez al día cada otro día por inyección intravenosa o infusión intravenosa por goteo (la dosis puede aumentarse o disminuirse apropiadamente).

La unidad terapéutica de S-1 (Tegafur, Gimestat y Ostad potásico) es tal que, por ejemplo, la dosis inicial (dosis individual) se ajusta a la siguiente cantidad convencional según el área de superficie corporal, y se administra por vía oral dos veces al día, después del desayuno y después de la cena, durante 28 días consecutivos, seguido de abandono de la medicación durante 14 días. Esto se ajusta como una pauta de administración que se repite. La cantidad convencional inicial por unidad de área de superficie corporal T (equivalente de Tegafur) es 40 mg en una administración para un área menor de 1,25 m²; 50 mg en una administración para un área menor de 1,25 m² a menos de 1,5 m²; 60 mg en una administración para un área menor de 1,5 m² o mayor. Esta dosis se incrementa o disminuye apropiadamente dependiendo de la afección del paciente.

La unidad terapéutica para gemcitabina es, por ejemplo, 1 g como gemcitabina/m² en una administración, la cual se administra por infusión intravenosa por goteo durante un período de 30 minutos, y se continúa con una administración semanal durante tres semanas, seguido de abandono de la medicación a la cuarta semana. Esto se ajusta como una pauta de administración que se repite. La dosis se disminuye apropiadamente según la edad, síntomas o desarrollo de efectos secundarios.

La unidad terapéutica para doxorubicina (por ejemplo, clorhidrato de doxorubicina) es tal que, por ejemplo, en el caso de inyección intravenosa se administran 10 mg (0,2 mg/kg) (título) una vez al día

por administración intravenosa en un paso durante 4 a 6 días consecutivos, seguido de abandono de la medicación a los 7 a 10 días. Esto se ajusta como una pauta de administración que se repite dos o tres veces. Aquí, la dosis total es de preferiblemente 500 mg (título)/m² (área de superficie corporal) o menos, y puede aumentarse o disminuirse dentro del intervalo.

- 5 La unidad terapéutica para etopósido es tal que, por ejemplo, en el caso de inyección intravenosa se administran 60 a 100 mg/m² (área de superficie corporal) por día durante 5 días consecutivos, seguido de abandono de la medicación durante tres semanas (la dosis puede aumentarse o disminuirse apropiadamente). Esto se ajusta como una pauta de administración que se repite. Mientras tanto, en el caso de administración oral, por ejemplo, se administran 175 a 200 mg por día durante 5 días consecutivos, seguido de abandono de la medicación durante tres semanas (la dosis puede aumentarse o disminuirse apropiadamente). Esto se ajusta como una pauta de administración que se repite.

- 10 La unidad terapéutica para docetaxel (hidrato de docetaxel) es tal que, por ejemplo, se administran 60 mg como docetaxel/m² (área de superficie corporal) una vez al día por infusión intravenosa por goteo durante un período de 1 hora o mayor en un intervalo de 3 a 4 semanas (la dosis puede aumentarse o disminuirse apropiadamente).

- 15 La unidad terapéutica de paclitaxel es tal que, por ejemplo, se administran 210 mg/m² (área de superficie corporal) una vez al día por infusión intravenosa por goteo durante un período de 3 horas, seguido de abandono de la medicación durante al menos 3 semanas. Esto se ajusta como una pauta de administración que se repite. La dosis puede aumentarse o disminuirse apropiadamente.

- 20 La unidad terapéutica para cisplatino es tal que, por ejemplo, en el caso de inyección intravenosa, se administran 50 a 70 mg/m² (área de superficie corporal) una vez al día, seguido de abandono de la medicación durante 3 semanas o más (la dosis puede aumentarse o disminuirse apropiadamente). Esto se ajusta como una pauta de administración que se repite.

- 25 La unidad terapéutica para carboplatino es tal que, por ejemplo, se administran 300 a 400 mg/m² una vez al día por infusión intravenosa por goteo, durante un período de 30 minutos o más, seguido de abandono de la medicación durante al menos 4 semanas (la dosis puede aumentarse o disminuirse apropiadamente). Esto se ajusta como una pauta de administración que se repite.

- 30 La unidad terapéutica para oxaliplatino es tal que se administran 85 mg/m² una vez al día por inyección intravenosa, seguido de abandono de la medicación durante 2 semanas. Esto se ajusta como una pauta de administración que se repite.

La unidad terapéutica para irinotecán (por ejemplo, clorhidrato de irinotecán) es tal que, por ejemplo, se administran 100 mg/m² una vez al día por infusión intravenosa por goteo durante 3 o 4 veces en un intervalo de 1 semana, seguido de abandono de la medicación durante al menos dos semanas.

- 35 La unidad terapéutica para topotecán es tal que, por ejemplo, se administran 1,5 mg/m² una vez al día por infusión intravenosa por goteo durante 5 días, seguido de abandono de la medicación durante al menos 3 semanas.

La unidad terapéutica para ciclofosfamida es tal que, por ejemplo, en el caso de inyección intravenosa, se administran 100 mg una vez al día por inyección intravenosa durante días consecutivos. Si

el paciente la puede tolerar, la dosis diaria puede aumentarse hasta 200 mg. La dosis total es de 3.000 a 8.000 mg, la cual se puede aumentar o disminuir apropiadamente. Si fuera necesario, se puede inyectar o infundir por vía intramuscular, intratorácica o intratumoral. Por otro lado, en el caso de administración oral, por ejemplo, se administran 100 a 200 mg al día.

5 La unidad terapéutica para gefitinib es tal que se administran 250 mg por vía oral una vez al día.

La unidad terapéutica para cetuximab es tal que, por ejemplo, se administran 400 mg/m² en el primer día por infusión intravenosa por goteo, y después se administran 250 mg/m² cada semana por infusión intravenosa por goteo.

10 La unidad terapéutica para bevacizumab es tal que, por ejemplo, se administran 3 mg/kg cada semana por infusión intravenosa por goteo.

La unidad terapéutica para trastuzumab es tal que, por ejemplo, típicamente para un adulto, una vez al día, se administran inicialmente 4 mg como trastuzumab/kg (peso corporal), seguido de infusión intravenosa por goteo de 2 mg/kg durante un período de 90 minutos o mayor cada semana desde la segunda administración.

15 La unidad terapéutica para exemestano es tal que, por ejemplo, típicamente para un adulto, se administran 25 mg por vía oral una vez al día después de la comida.

La unidad terapéutica para leuprorelina (por ejemplo, acetato de leuprorelina) es tal que, por ejemplo, típicamente para un adulto, se administran 11,25 mg por vía subcutánea una vez en doce semanas.

20 La unidad terapéutica para imatinib es tal que, por ejemplo, típicamente para un adulto en la fase crónica de leucemia mielogenous crónica, se administran 400 mg por vía oral una vez al día después de la comida.

25 La unidad terapéutica para una combinación de 5-FU y leucovorina es tal que, por ejemplo, se administran 425 mg/m² de 5-FU y 200 mg/m² de leucovorina desde el primer día hasta el quinto día por infusión intravenosa por goteo, y esta pauta se repite en un intervalo de 4 semanas.

La unidad terapéutica para sorafenib es tal que, por ejemplo, se administran 200 mg por vía oral dos veces al día (400 mg por día) al menos 1 hora antes o 2 horas después de comer.

La unidad terapéutica para sunitinib es tal que, por ejemplo, se administran 50 mg por vía oral una vez al día durante cuatro semanas, seguido de 2 semanas sin tratamiento.

30

Ejemplos básicos

35 En una cromatografía en capa fina de Ejemplos y Ejemplos de Referencia, se usó Silica gel₆₀F₂₅₄ (Merck) como placa y se usó un detector UV como método de detección. Se usó una columna Biotage FLASH (SI, NH) como gel de sílice para la columna. En una cromatografía líquida preparativa en fase inversa, se usó XBridge Prep C18 (Waters) como columna y se usaron una solución de ácido trifluoroacético al 0,1% y una solución de ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo en una fase móvil. Los espectros de EM se midieron usando Waters micromass ZQ2000 (ESI, ESCi). Los espectros de RMN se midieron usando un espectrómetro del tipo JEOL JNM-AL400 (400MHz) o Varian

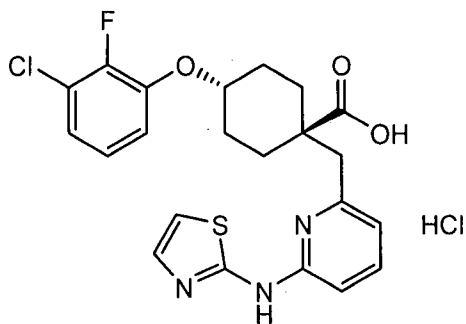
MERCURY400 (400MHz) y todos los valores de δ se representan en ppm. Los puntos de fusión se midieron bajo una condición de elevación de 1°C/min usando una combinación de Mettler Toledo FP82HT Hot Stage and NIKON Eclipse E600 POL.

Los significados de las abreviaturas son tal y como sigue.

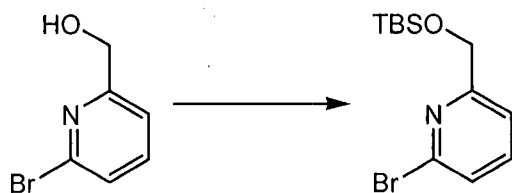
5	s:	singlete
	d:	doblete
	dd:	doble doblete
	t:	triplete
	dt:	doble triplete
10	q:	cuartriplete
	qui:	quintuplete
	m:	multiplete
	br:	ancho
	<i>J</i> :	constante de acoplamiento
15	Hz:	Hertz
	DMSO- <i>d</i> ₆ :	dimetilsulfóxido- <i>d</i> ₆
	TBS:	grupo <i>terc</i> -butil(dimetil)sililo
	MOM:	grupo metoximetilo
	TBDPS:	grupo <i>terc</i> -butil(difenil)sililo
20	TsOH:	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
	SEM:	grupo (2-(trimetilsilil)etoxi)metilo

Ejemplo 1

25 Síntesis de clorhidrato del ácido *trans*-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico

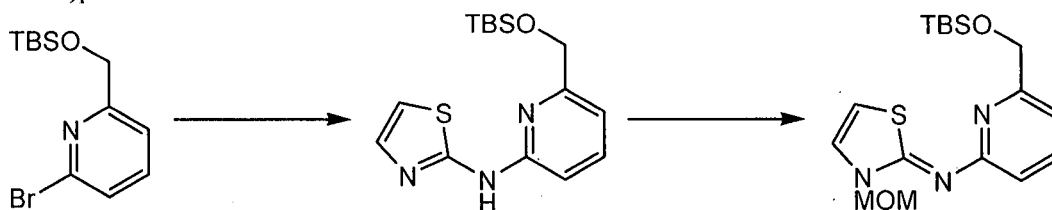


(1) Síntesis de 2-bromo-6-(((*terc*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)piridina



A una solución de 10 g of (6-bromo-piridin-2-il)metanol en 50 ml of *N,N*-dimetilformamida se añadieron sucesivamente 4 g de imidazol y 8,4 g de cloruro de *tert*-butildimetilsililo a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con *n*-hexano. La solución resultante de hexano se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

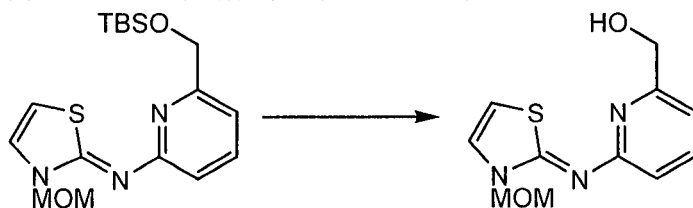
(2) Síntesis de 6-(((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-*N*-((2*Z*)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden)piridin-2-amina



Una mezcla de 15,92 g of 2-bromo-6-(((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)piridina, 5,53 g de 2-aminotiazol, 3,04 g de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, 2,72 g de complejo tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0)-cloroformo, 18,86 g de carbonato de cesio y 100 ml de tolueno se agitó a 120°C durante una noche, seguido de enfriamiento hasta temperatura ambiente y se aisló por filtración una materia insoluble usando Celite. La solución de tolueno resultante se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar el producto bruto.

El producto bruto resultante se suspendió en 100 ml de cloroformo, y después, con enfriamiento con hielo, se añadieron sucesivamente 13,7 ml de *N,N*-diisopropiletilamina y 4,8 ml de éter clorometilmetílico, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. El cloroformo se eliminó a vacío y se añadió agua al residuo seguido de extracción con acetato de etilo. La solución resultante de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano a hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

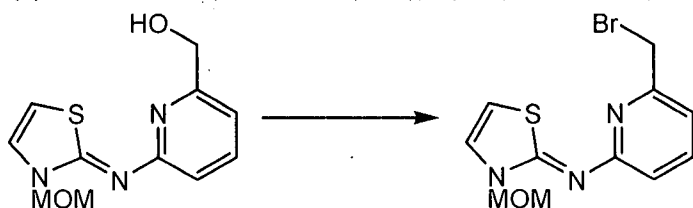
(3) Síntesis de 6-(((2*Z*)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden)amino)piridin-2-il)metanol



A una solución de 14,28 g of 6-(((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-*N*-((2*Z*)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden)piridin-2-amina en 30 ml de cloroformo y 30 ml de metanol se añadieron 30 ml de ácido trifluoroacético con enfriamiento con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío. El residuo resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La

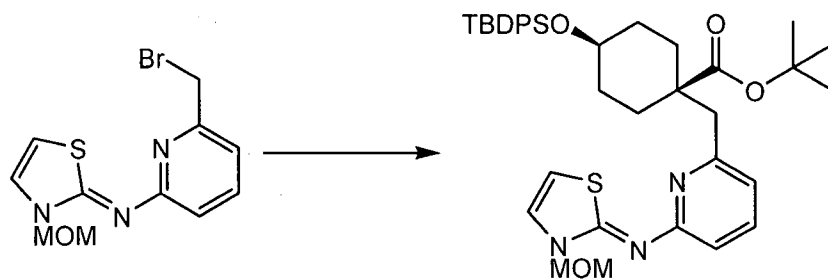
solución resultante de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano a hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

5 (4) Síntesis de 6-(bromometil)-*N*-((2*Z*)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden)piridin-2-amina



10 A una solución de 4,43 g de (6-(((2*Z*)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden)amino)piridin-2-il)metanol en 40 ml de tetrahidrofurano se añadieron sucesivamente 3,2 ml de trietilamina y 1,5 ml de cloruro de metilsulfonilo con enfriamiento con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron sucesivamente 0,74 ml de trietilamina y 0,27 ml de cloruro de metilsulfonilo a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó por filtración un precipitado y se lavó con tetrahidrofurano, y después el filtrado se concentró a vacío. A una solución del residuo resultante en 30 ml de *N,N*-dimetilformamida se añadieron 4,58 g de bromuro de litio con enfriamiento con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución resultante de acetato de etilo se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo a cloroformo/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

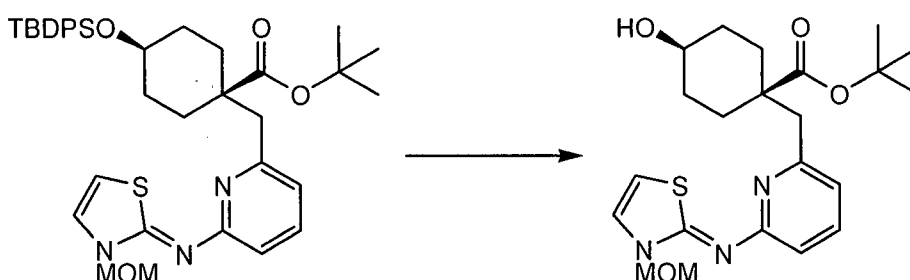
20 (5) Síntesis de *cis*-4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)-1-((6-(((2*Z*)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden)amino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo



25 A una solución de 3,8 ml de diisopropilamina en tetrahidrofurano se añadieron 17,3 ml de una solución de hexano que contenía *n*-butil litio 1,58 M con enfriamiento con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción durante 30 minutos. Después de enfriar hasta -78°C, se añadieron a la solución 12 g de 4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo tal y como se obtiene in la Referencia 1 en 30 ml de tetrahidrofurano, y la solución resultante se agitó durante 2 horas a -78°C. A la mezcla de reacción se añadió una solución de 2,87 g de 6-(bromometil)-*N*-((2*Z*)-3-(metoximetil)-1,3-

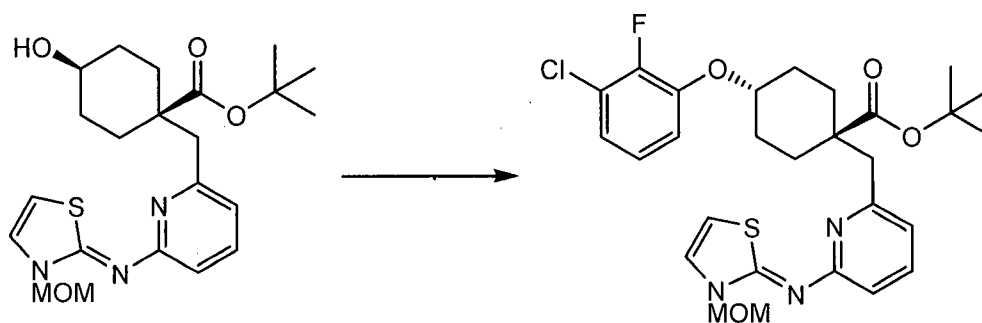
tiazol-2(3*H*)-iliden)piridin-2-amina y 7,9 ml de hexametilfosforamida en 20 ml de tetrahidrofurano, seguido de calentamiento gradual de la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano a hexano/acetato de etilo = 10/1 - 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

- 5
10 (6) Síntesis de *cis*-4-hidroxi-1-(((6-(((2*Z*)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden)amino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo



- 15 A una solución de 5,56 g de *cis*-4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)-1-(((6-(((2*Z*)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden)amino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo in 100 ml de tetrahidrofurano se añadieron 49,6 ml de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 60°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido de dilución con acetato de etilo. La solución resultante se lavó sucesivamente con una solución de tampón fosfato a pH 6,8 y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano a hexano/acetato de etilo = 1/2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

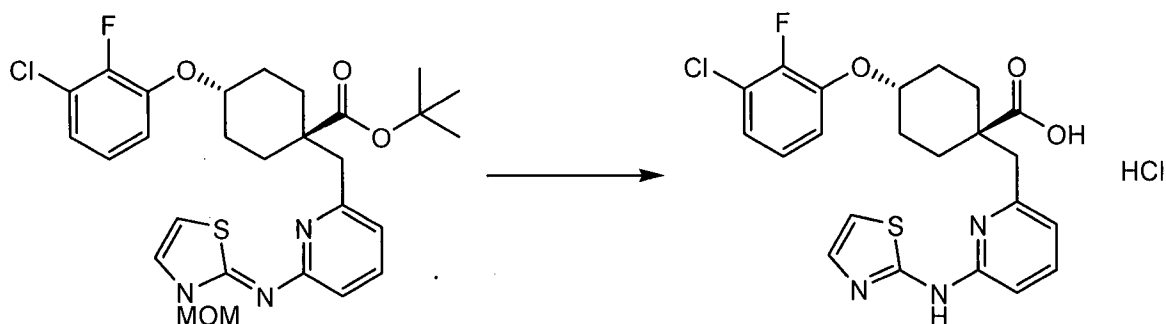
- 20 (7) Síntesis de *trans*-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-(((6-(((2*Z*)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden)amino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo



- 25 A una mezcla en solución de 4,34 g de *cis*-4-hidroxi-1-(((6-(((2*Z*)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden)amino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo, 2,93 g de 3-cloro-2-fluorofenol y 5,24 g de trifetilfosfina en 70 ml de tetrahidrofurano se añadieron 3,94 ml de

azodicarboxilato de diisopropilo con enfriamiento con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. la capa resultante de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano a hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

(8) Síntesis de clorhidrato del ácido *trans*-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-(6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico



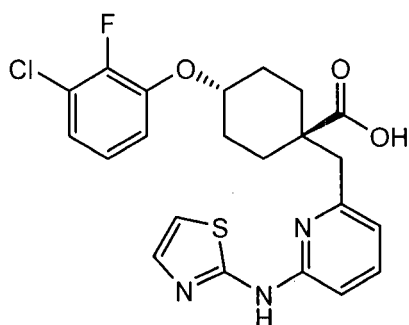
- 10 A 3,9 g de *trans*-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(((2*Z*)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden)amino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo se añadieron 100 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 90°C durante 5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron 100 ml de *tert*-butilmetiléter a la mezcla. El precipitado resultante se recuperó por filtración y se lavó con *tert*-butilmetiléter para dar un sólido incoloro.

- 15 El sólido incoloro resultante se disolvió en 1,2 l de etanol a 80°C. El etanol se eliminó por destilación para reducir hasta una tercera parte del volumen de la solución. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El sólido resultante se recuperó por filtración y se lavó con etanol frío para obtener el compuesto del título en forma de un cristal incoloro.

- 20 RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ : 1,60-1,92 (8H, m), 3,03 (2H, s), 4,62 (1H, s a), 6,90 (1H, d, *J* = 7,4 Hz), 7,05-7,22 (5H, m), 7,53 (1H, d, *J* = 4,1 Hz), 7,74 (1H, t, *J* = 7,8 Hz). Masa : 462.464(M+1)⁺.

Ejemplo 2

- 25 Síntesis de ácido *trans*-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-(6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico



[Procedimiento A]

A 47,9 mg de clorhidrato del ácido *trans*-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-(6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico tal y como se obtiene in el Ejemplo 1 se añadieron
 5 sucesivamente 4 ml de agua y 4 ml de etanol, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. El precipitado resultante se recuperó por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título en forma de una aguja incolora (p.f.: 202-222°C).

RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ: 1,60-1,92 (8H, m), 2,98 (2H, s), 4,61 (1H, s a), 6,71 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 6,90 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 6,98 (1H, d, *J* = 3,5 Hz), 7,10-7,22 (3H, m), 7,38 (1H, d, *J* = 3,5 Hz), 7,60 (1H, t, *J* =
 10 7,6 Hz).

Masa : 462.464(M+1)⁺.

[Procedimiento B]

A 460 mg de clorhidrato del ácido *trans*-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-(6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico tal y como se obtiene en el Ejemplo 1 se añadieron
 15 sucesivamente 4 ml de agua y 4 ml de etanol, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 días. El precipitado resultante se recuperó por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título en forma de una placa incolora (p.f.: 224-242°C).

RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ: 1,60-1,92 (8H, m), 2,98 (2H, s), 4,61 (1H, s a), 6,71 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 6,90 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 6,98 (1H, d, *J* = 3,5 Hz), 7,10-7,22 (3H, m), 7,38 (1H, d, *J* = 3,5 Hz), 7,60 (1H, t, *J* =
 20 7,6 Hz).

Masa : 462.464(M+1)⁺.

Ejemplo 3

25 Síntesis de clorhidrato del ácido *trans*-4-(2,3-difluorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico



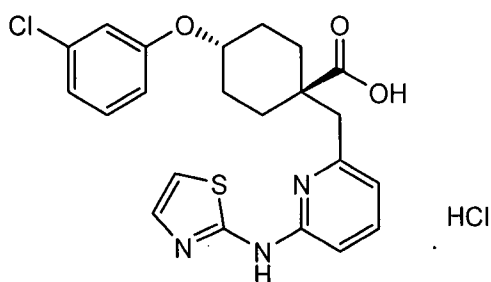
Masa: 446 (M+1)⁺.

10 Síntesis de clorhidrato del ácido *trans*-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico



Masa: 496 (M+1)⁺.

Síntesis de clorhidrato del ácido *trans*-4-(3-clorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico

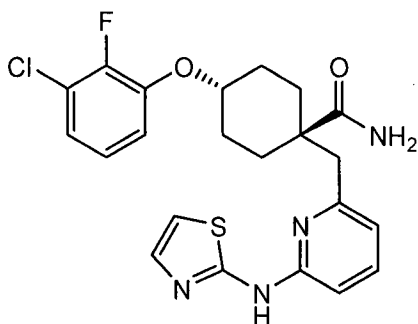


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco del mismo modo que en el Ejemplo 1 usando 3-clorofenol en lugar de 3-cloro-2-fluorofenol tal y como se usa en la etapa (7) del Ejemplo 1.

- 5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,71-1,87 (4H, m), 1,95-2,13 (4H, m), 3,12 (2H, s a), 4,54 (1H, s a), 6,45 (1H, s a), 6,80-7,01 (5H, m), 7,17-7,25 (2H, m), 7,65 (1H, t, *J* = 7,8 Hz).
Masa: 444,446 (M+1)⁺.

Ejemplo 6

- 10 Síntesis de *trans*-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxamida

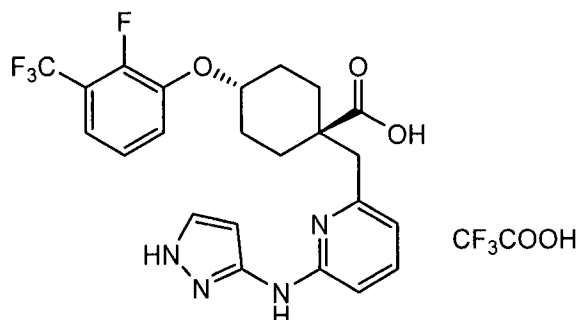


A una solución de 20 mg of *trans*-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico acid clorhidrato tal y como se obtiene in Ejemplo 1 in 3 ml de cloroformo se añadieron sucesivamente 21 mg de cloruro de amonio, 0,056 ml de trietilamina, 31 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol y 38 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Después de añadir una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por una cromatografía preparativa en capa fina (KieselgelTM 60F₂₅₄, Art5744 (Merck), cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

- 15 RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ: 1,63-1,93 (8H, m), 2,92 (2H, s), 4,55 (1H, s a), 6,68 (1H, d, *J* = 7,4 Hz), 6,85 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,94 (2H, d, *J* = 3,1 Hz), 7,05-7,20 (3H, m), 7,25 (1H, s), 7,35 (1H, d, *J* = 3,5 Hz),
20 7,55 (1H, t, *J* = 7,8 Hz), 11,13 (1H, s).
Masa: 461,463 (M+1)⁺.

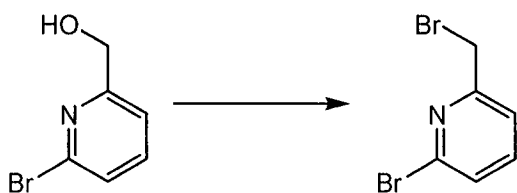
Ejemplo 7

Síntesis de trifluoroacetato del ácido *trans*-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico



5

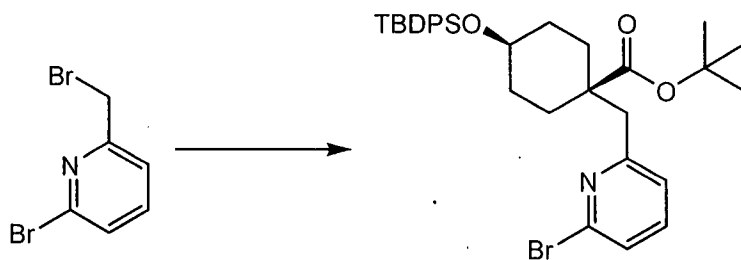
(1) Síntesis de 2-bromo-6-(bromometil)piridina



A una solución de 498 mg de (6-bromo-piridin-2-il)metanol en 6 ml de *N,N*-dimetilformamida se añadieron sucesivamente 1,15 ml de diisopropilamina y una solución de 695 mg de anhídrido metanosulfónico en 2 ml de *N,N*-dimetilformamida con enfriamiento con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después se añadieron a la solución 693 mg de bromuro de litio, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de añadir una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución resultante de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 20/1 - 3/2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

10

15

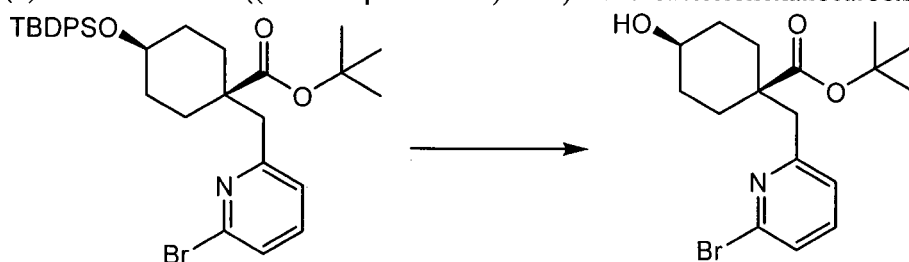
(2) Síntesis de *cis*-1-((6-bromopiridin-2-il)metil)-4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo

20

A una solución de 0,82 ml de diisopropilamina en 20 ml de tetrahidrofurano se añadieron 3,7 ml de una solución de hexano que contenía *n*-butil litio 1,58 M con enfriamiento con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción durante 30 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta -

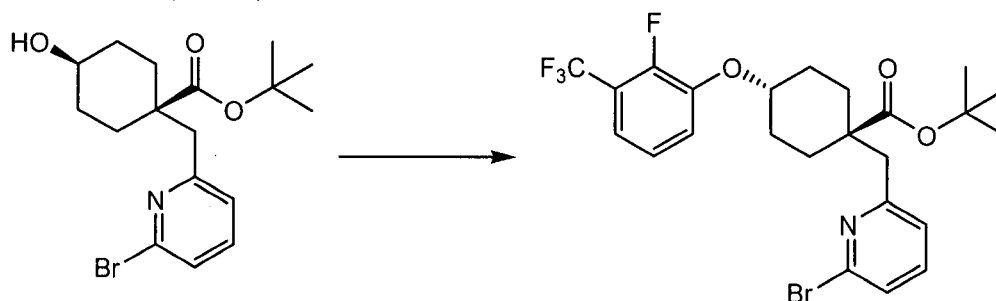
78°C, se añadieron a la solución 2,67 g de 4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo tal y como se obtiene in la Referencia 1 en 10 ml de tetrahidrofurano, y la solución resultante se agitó durante 1 hora a -78°C. A la mezcla de reacción se añadió una solución de 980 mg de 2-bromo-6-(bromometil)piridina y 2,7 ml de hexametilfosforamida en 5 ml de tetrahidrofurano, seguido de un calentamiento gradual de la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con cloroformo. La solución resultante de cloroformo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/1 - 9/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

(3) Síntesis de *cis*-1-((6-bromopiridin-2-il)metil)-4-hidroxyciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo



A una solución de 1,6 g de *cis*-1-((6-bromopiridin-2-il)metil)-4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo en 30 ml de tetrahidrofurano se añadieron 16 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía fluoruro de tetrabutilamonio 1 M a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 60°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido de dilución con cloroformo. La solución resultante se lavó sucesivamente con una solución de tampón fosfato a pH 6,8 y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 8/1 a acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

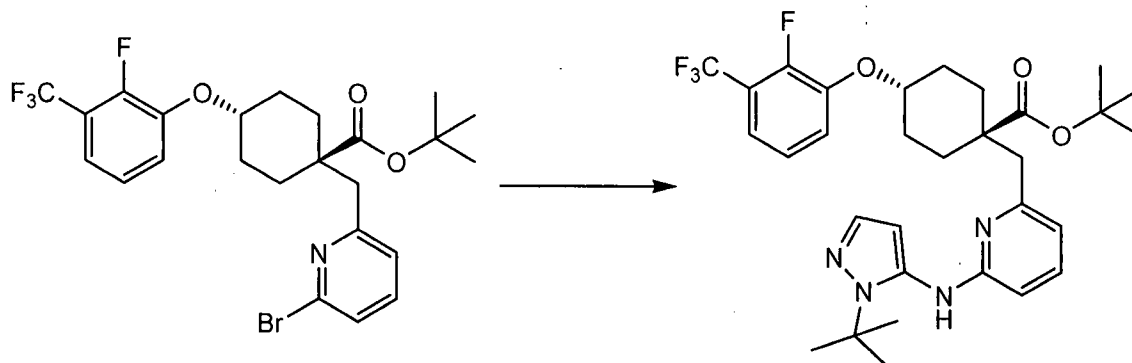
(4) Síntesis de *trans*-1-((6-bromopiridin-2-il)metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo



A una solución de 150 mg de *cis*-1-((6-bromopiridin-2-il)metil)-4-hidroxyciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo, 219 mg de 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenol y 320 mg de trifenilfosfina en 2,5 ml de tetrahidrofurano se añadieron 0,24 ml de azodicarboxilato de diisopropilo con enfriamiento con hielo,

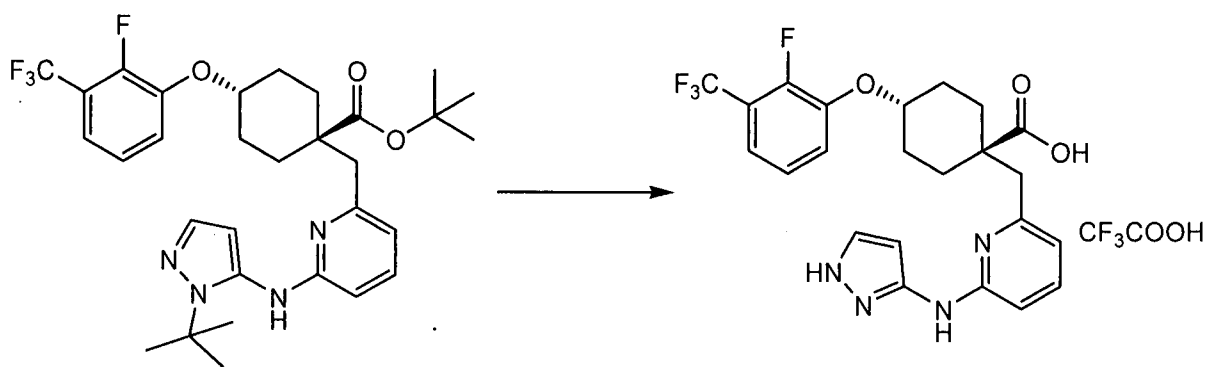
seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/1 - 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

- 5 (5) Síntesis de *trans*-1-((6-((1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo



- Una mezcla de 140 mg de *trans*-1-((6-bromopiridin-2-il)metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo, 102 mg de *p*-toluensulfonato de 1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-5-amina tal y como se obtiene en la Referencia 4, 25,4 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, 21,6 mg de complejo tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo, 139 mg de fosfato de potasio y 4 ml de 1,4-dioxano se agitó a 100°C durante una noche, seguido de enfriamiento hasta temperatura ambiente. Se retiró por filtración una materia insoluble usando Celite y se lavó con acetato de etilo. La solución resultante de acetato de etilo se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 20/1 - 3/2) para dar el compuesto del título en forma de aceite amarillo claro.

- 15 (6) Síntesis de trifluoroacetato del ácido *trans*-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico



- 20 Una solución de 88,8 mg de *trans*-1-((6-((1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo de 1 ml de ácido fórmico se agitó a 110°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido de

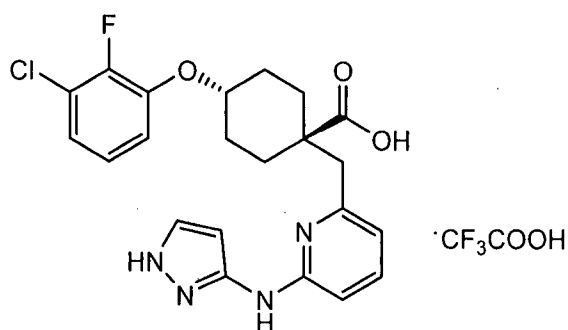
concentración *a vacío*. El residuo resultante se purificó por una cromatografía líquida preparativa en fase inversa, seguida de concentración de la fracción obtenida a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

RMN-¹H (CD₃OD) δ: 1,82-2,17 (8H, m), 3,24 (2H, s), 4,70 (1H, s), 6,18 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,05 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,19-7,31 (3H, m), 7,45 (1H, d t, *J* = 8,4, 2,8 Hz), 7,78 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,06 (1H, d d, *J* = 8,8, 7,2 Hz).

Masa: 479 (M+1)⁺.

Ejemplo 8

- 10 Síntesis de trifluoroacetato del ácido *trans*-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico



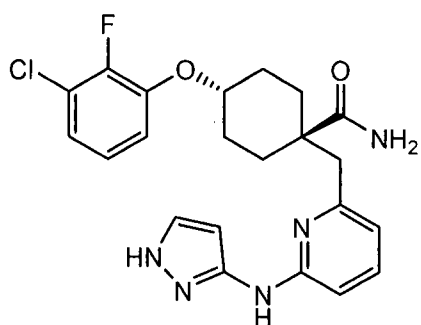
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco del mismo modo que en el Ejemplo 7 usando 3-cloro-2-fluorofenol en lugar de 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenol tal y como se usa en la etapa (4) del Ejemplo 9.

RMN-¹H (CD₃OD) δ: 1,79-2,15 (8H, m), 3,20 (2H, s), 4,62 (1H, s), 6,18 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,01-7,15 (4H, m), 7,20 (1 H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,79 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,04 (1H, dd, *J* = 8,8, 7,2 Hz).

Masa: 445.447 (M+1)⁺.

Ejemplo 9

- 20 Síntesis de *trans*-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxamida



A una solución de 32,1 mg de trifluoroacetato del ácido *trans*-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico tal y como se obtiene en el Ejemplo 8 en

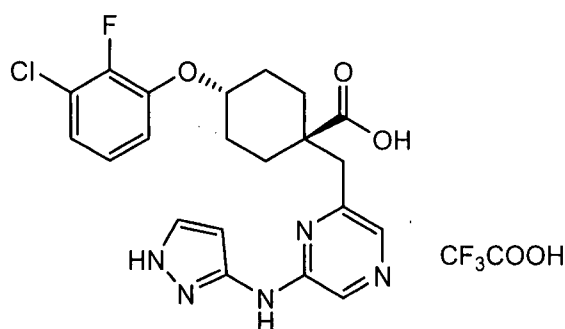
1 ml de dimetilsulfóxido, se añadieron sucesivamente 7,5 mg de cloruro de amonio, 0,038 ml de trietilamina, 20,2 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol y 24,6 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía líquida preparativa en fase inversa, seguida de una cromatografía preparativa en capa fina (NH-PLC05 (FUJI SILYSIA CHEMICAL), cloroformo/metanol = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (CD₃OD) δ: 1,82-2,00 (8H, m), 3,04 (2H, s), 4,55 (1H, s), 5,75 (1H, s a), 6,60-6,80 (2H, m), 7,00-7,10 (3H, m), 7,44 (1H, a s), 7,50 (1H, t, *J* = 8,0 Hz).

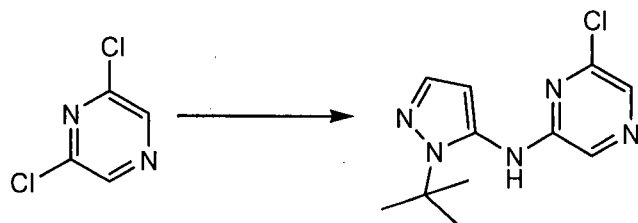
Masa: 444.446 (M+1)⁺.

Ejemplo 10

Síntesis de trifluoroacetato del ácido *trans*-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico

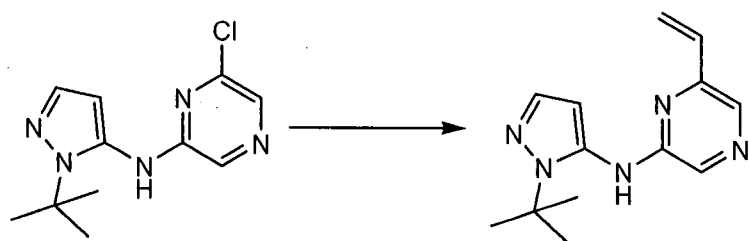


(1) Síntesis de *N*-(1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)-6-cloropirazin-2-amina



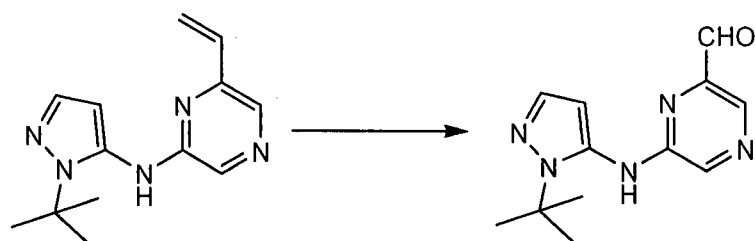
Una mezcla de 60,6 g de 2,6-dicloropirazina, 62,2 g de 1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-amina tal y como se obtiene en la Referencia 3, 23,5 g de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, 21,0 g de complejo tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo, 172,6 g de fosfato potásico y 1,17 l de 1,4-dioxano se agitó a 100°C durante una noche, seguido de enfriamiento hasta temperatura ambiente. Se retiró una materia insoluble por filtración usando Celite y se lavó con acetato de etilo. La solución resultante de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1 - 2/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

(2) Síntesis de *N*-(1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)-6-vinilpirazin-2-amina



Una mezcla de 65,04 g de *N*-(1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)-6-cloropirazin-2-amina, 41,6 g de viniltrifluoroborato de potasio, 4,22 g de complejo (1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen)dicloropaladio (II)-diclorometano, 72 ml de trietilamina y 685 ml de 1-propanol se agitó a 110°C durante una noche, seguido
5 de enfriamiento hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, y se retiró una materia insoluble por filtración usando Celite. La solución resultante de acetato de etilo se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se suspendió en 100 ml de acetato de etilo, y se añadieron 400 ml de diisopropiléter a la mezcla. ESe recuperó el precipitado obtenido para dar el compuesto del título en
10 forma de un sólido marrón claro.

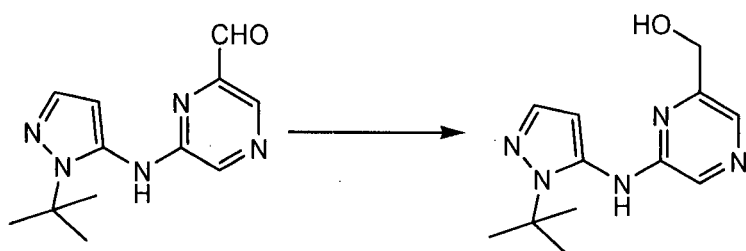
(3) Síntesis de 6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirazin-2-carbaldeído



A una solución de 56,36 g de *N*-(1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)-6-vinilpirazin-2-amina en 570 ml de acetonitrilo se añadieron sucesivamente 48,9 g de *N*-metilmorfolina *N*-óxido y 215 ml de solución
15 acuosa de tetróxido de osmio 0,1 M a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Después de añadir 73 g de sulfito sódico y 580 ml de agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución resultante de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar el producto bruto.

A una solución del residuo obtenido in 572 ml de acetonitrilo y 858 ml de agua se añadieron 62,8 g de peryodato sódico con enfriamiento con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a
20 temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución resultante de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en
25 columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo a cloroformo/metanol = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite oscuro.

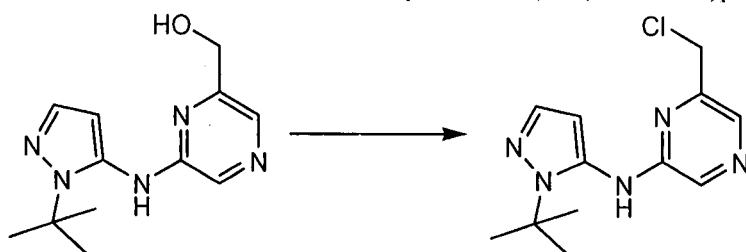
(4) Síntesis de 6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirazin-2-il)metanol



A una solución de 14,99 g de 6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirazin-2-carbaldeído en 235 ml de etanol se añadieron 2,31 g de borohidruro de sodio con enfriamiento con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción durante 1 hora. Después de añadir lentamente 61 ml de ácido clorhídrico a la

5 mezcla de reacción con enfriamiento con hielo, se concentró etanol a vacío. El residuo obtenido se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. La solución resultante de cloroformo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo a cloroformo/metanol = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón.

10 (5) Síntesis de *N*-(1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(clorometil)pirazin-2-amina

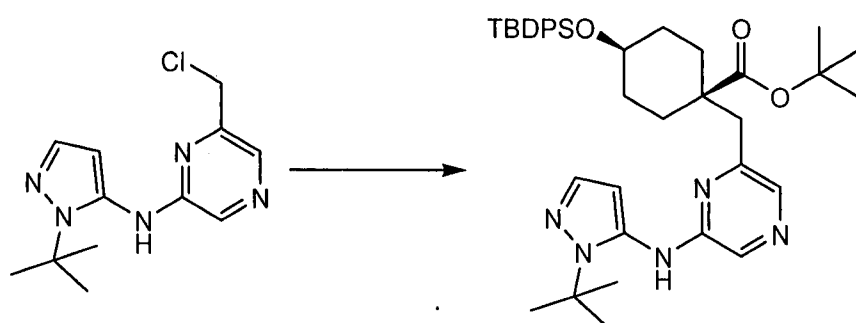


A una solución de 507,3 mg de (6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirazin-2-il)metanol en 6,8 ml de cloroformo se añadieron sucesivamente 1,08 ml de diisopropiletilamina y 0,24 ml de cloruro de metilsulfonilo con enfriamiento con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura

15 ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron sucesivamente 442,9 mg de cloruro de litio y 6,8 ml de *N,N*-dimetilformamida, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de diluir la mezcla de reacción con acetato de etilo, la solución de acetato de etilo se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna

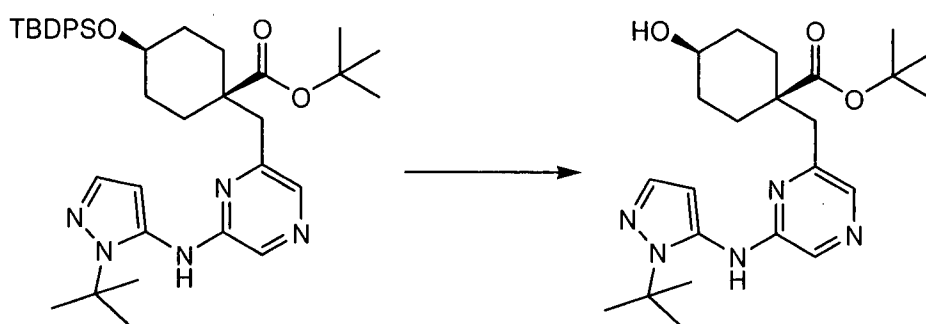
20 sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 20/1 - 1/4) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

(6) Síntesis de *cis*-4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo



A una solución de 0,15 ml de diisopropilamina en 4,2 ml de tetrahydrofurano se añadieron 0,7 ml de una solución de hexano que contenía *n*-butil litio 1,58 M con enfriamiento con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción durante 30 minutos. Después de enfriar hasta -78°C, se añadió una solución de 488 mg de 4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo tal y como se obtiene en la Referencia 1 en 2 ml de tetrahydrofurano a la solución. La solución resultante se agitó durante 1 hora a -78°C. A la mezcla de reacción se añadió una solución de 115 mg de *N*-(1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(clorometil)pirazin-2-amina y 0,5 ml de hexametilfosforamida en 1,5 ml de tetrahydrofurano, seguido calentamiento gradual de la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa satura de cloruro de amonio, seguido de extracción con cloroformo. La solución resultante de cloroformo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano a hexano/acetato de etilo = 1/4) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

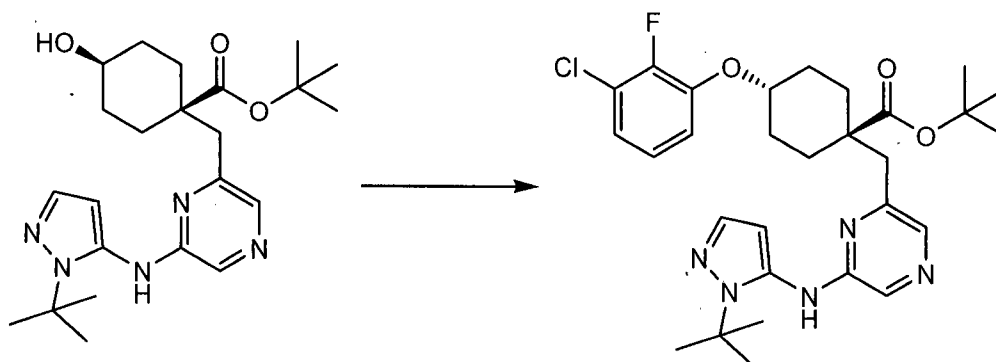
(7) Síntesis de *cis*-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirazin-2-il)metil)-4-hydroxiciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo



A una solución de 60,5 mg de *cis*-4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo en 1 ml de tetrahydrofurano se añadieron 0,36 ml de una solución de tetrahydrofurano que contenía fluoruro de tetrabutilamonio 1 M a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 60°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido de dilución con cloroformo. La solución resultante se lavó sucesivamente con solución de tampón fosfato a pH 6,8 y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 50/1 - 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

(8) Síntesis de *trans*-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirazin-2-il)metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo

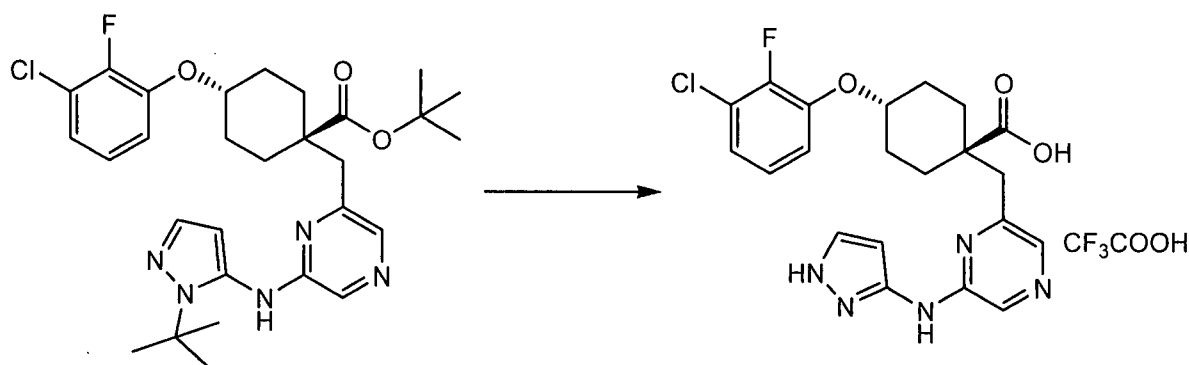


5

A una solución de 28,9 mg de *cis*-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirazin-2-il)metil)-4-hydroxyciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo, 30 mg de 3-cloro-2-fluorofenol y 52,2 mg de trifenilfosfina en 0,5 ml de tetrahidrofurano se añadieron 0,04 ml de azodicarboxilato de diisopropilo con enfriamiento con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (NH-PLC05 (FUJI SILYSIA CHEMICAL), hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

10

(9) Síntesis de trifluoroacetato del ácido *trans*-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico



15

Una solución de 16,2 mg de *trans*-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirazin-2-il)metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo en 0,5 ml de ácido fórmico se agitó a 100°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido de concentración a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía líquida preparativa en fase inversa, seguida de concentración a vacío de la fracción obtenida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

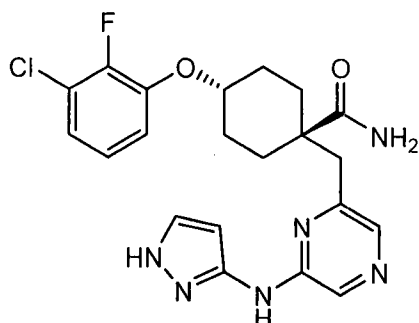
20

RMN-¹H (CD₃OD) δ: 1,75-2,04 (8H, m), 3,05 (2H, s), 4,53-4,59 (1H, m), 6,39 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 6,98-7,09 (3H, m), 7,62 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,84 (1H, s), 8,17 (1H, s).

Masa: 446.448 (M+1)⁺.

Ejemplo 11

Síntesis de *trans*-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarboxamida



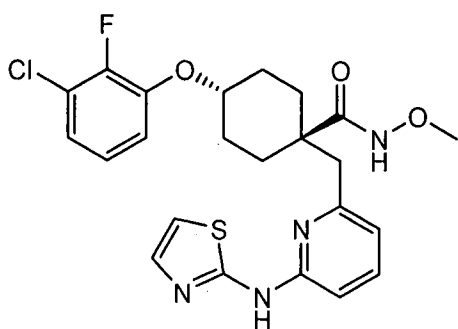
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo claro del mismo modo que en el Ejemplo 9 usando trifluoroacetato del ácido *trans*-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico tal y como se obtienen en el Ejemplo 10, en lugar de trifluoroacetato del ácido *trans*-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico tal y como se usa en el Ejemplo 9.

RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ: 1,62-1,93 (8H, m), 2,82 (2H, s), 4,54 (1H, s a), 6,50 (1H, s a), 6,93 (1H, s a), 7,06-7,22 (3H, m), 7,26 (1H, s a), 7,55 (1H, s a), 7,67 (1H, s), 8,28 (1H, s a), 9,60 (1H, s a).

Masa: 445.447 (M+1)⁺.

Ejemplo 12

Síntesis de *trans*-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-*N*-metoxi-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxamida



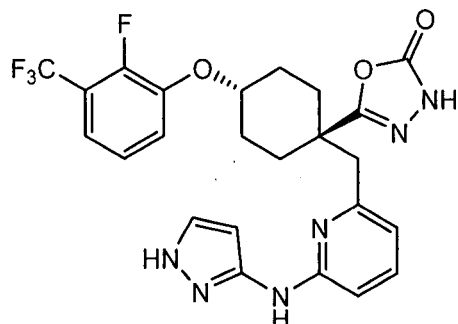
El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido amarillo claro del mismo modo que en Ejemplo 6 usando clorhidrato de O-metilhidroxilamina, en lugar de cloruro de amonio tal y como se usa en Ejemplo 6.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,80-2,15 (8H, m), 3,07 (2H, s), 3,64 (3H, s), 4,46 (1H, s a), 6,60 (1H, s), 6,70-7,03 (5H, m), 7,31 (1H, s), 7,47 (1H, t, *J* = 7,6 Hz), 9,39 (1H, s a).

Masa: 491.493 (M+1)⁺.

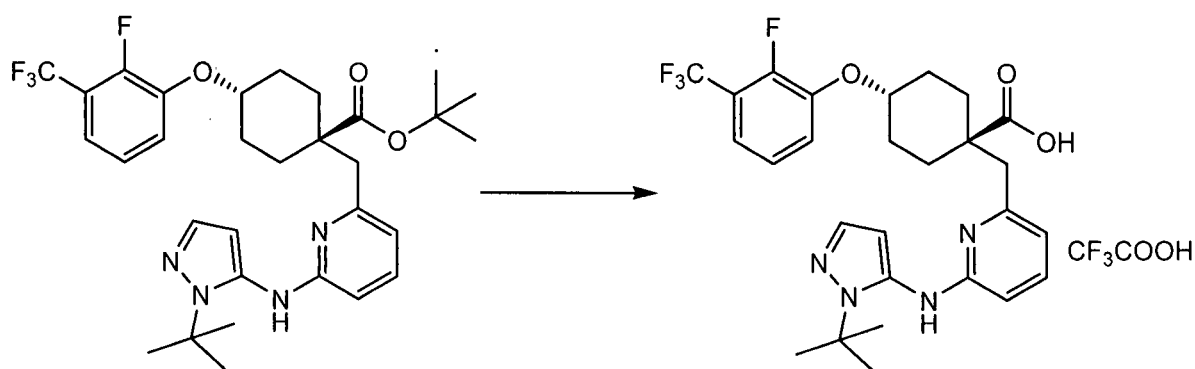
Ejemplo 13

Síntesis de 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



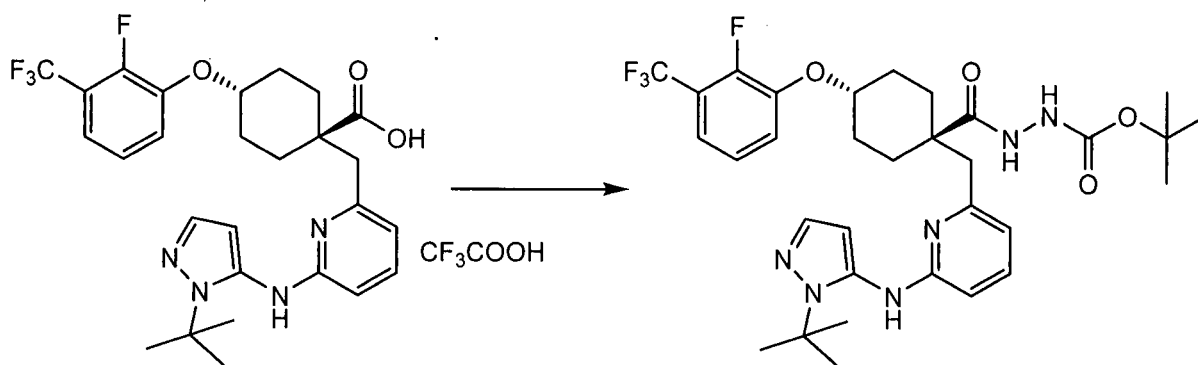
5

(1) Síntesis de trifluoroacetato del ácido *trans*-1-((6-((1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico



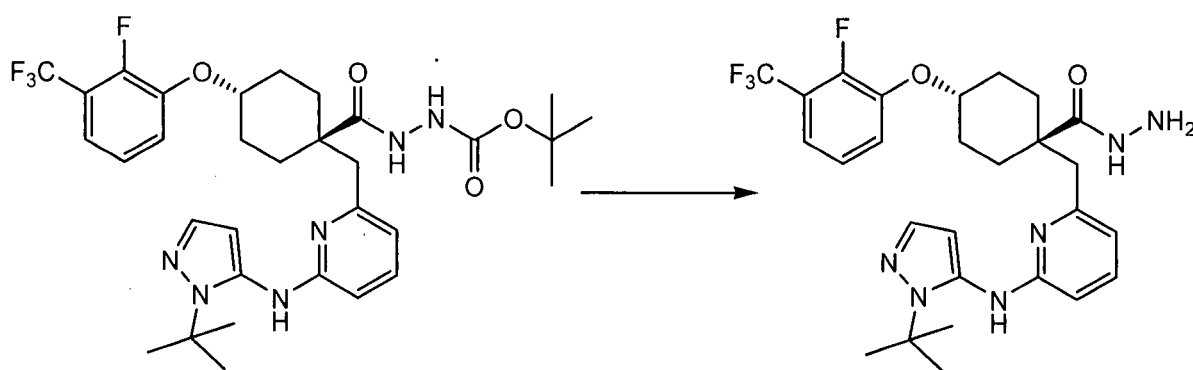
A una solución de 2,51 g de *trans*-1-((6-((1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo tal y como se obtiene en la etapa (5) del Ejemplo 7 en 39 ml de cloroformo se añadieron 19 ml de ácido trifluoroacético a 0°C, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. La solución resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

(2) Síntesis de 2-((*trans*-1-((6-((1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)carbonil)hidrazincarboxilato de *terc*-butilo



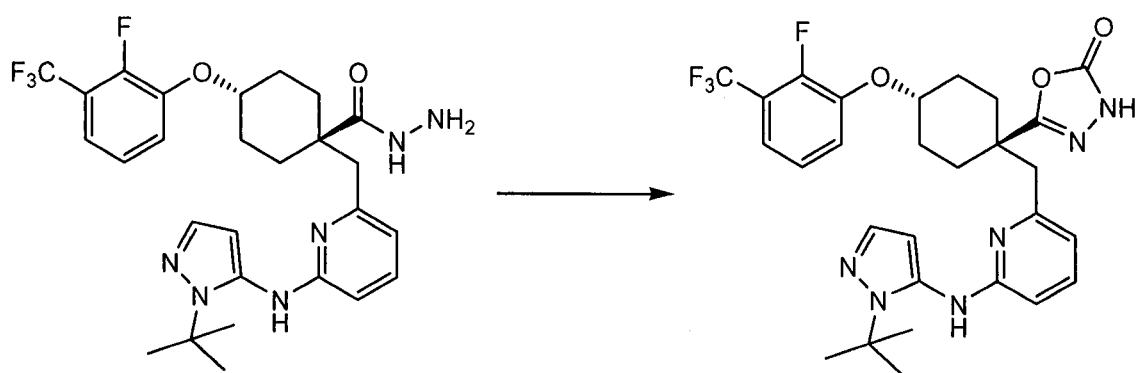
A una solución de trifluoroacetato del ácido 3,2 g de *trans*-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico en 14,1 ml de cloroformo se añadieron sucesivamente 5,62 g de carbazato de *tert*-butilo, 3,27 g de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol y 4,13 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de añadir acetato de etilo a la mezcla de reacción, la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano a hexano/acetato de etilo = 1/4) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

- 10 (3) Síntesis de *trans*-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexanocarbohidrazida



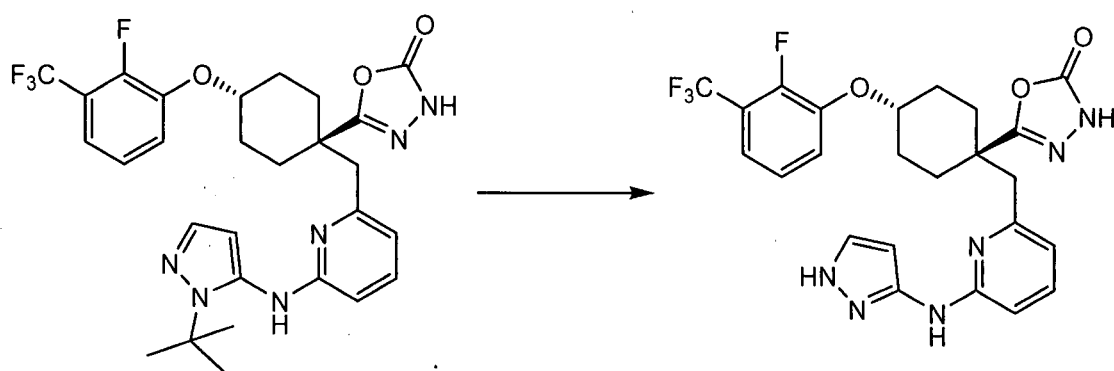
A una solución de 2,93 g de 2-((*trans*-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)carbonil)hidrazincarboxilato de *tert*-butilo en 30 ml de cloroformo se añadieron 15 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrar la mezcla de reacción a vacío, el residuo resultante se disolvió en cloroformo. La solución de cloroformo se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo a cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

- 20 (4) Síntesis de 5-(*trans*-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona



A una solución de 1,9 g de *trans*-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexanocarbohidrazida en 35 ml de tetrahidrofuranose añadieron 3,05 ml de *N,N*-diisopropiletilamina y 1,70 g de 1,1'-carbonildiimidazol a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, seguido de concentración a vacío de la solución resultante. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo a cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

(5) Síntesis de 5-(*trans*-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona



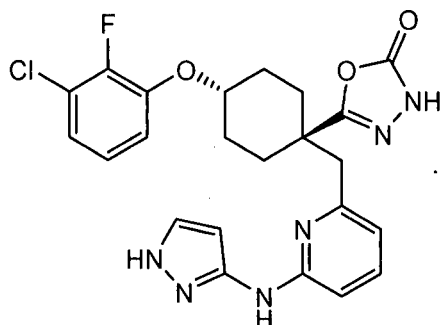
Una solución de 2,11 g de 5-(*trans*-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona en 37 ml de ácido fórmico se agitó a 95°C durante 1,5 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a vacío, el residuo resultante se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La solución de cloroformo se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo a cloroformo/metanol = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,63-1,80 (2H, m), 1,89-2,07 (6H, m), 3,02 (2H, s), 4,47-4,53 (1H, m), 6,23 (1H, s a), 6,50 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,61 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,06 (1H, s a), 7,10-7,22 (3H, m), 7,35-7,42 (2H, m).

Masa: 519 (M+1)⁺.

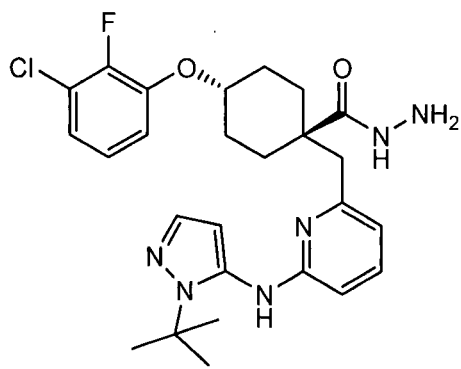
Ejemplo 14

Síntesis de 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



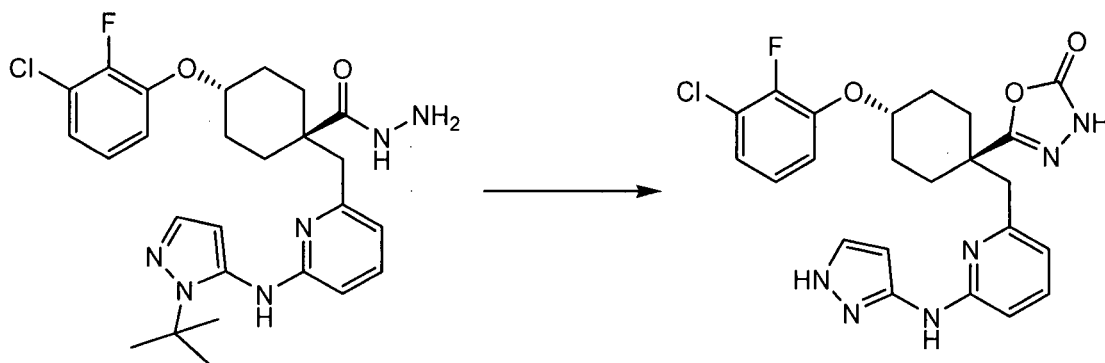
5

(1) Síntesis de *trans*-1-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)ciclohexanocarbohidrazida



El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo claro del mismo modo que en las etapas (4) y (5) del Ejemplo 7, y (1) a (3) del Ejemplo 13 usando 3-cloro-2-fluorofenol en lugar de 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenol tal y como se usa en la etapa (4) del Ejemplo 7.

(2) Síntesis de 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco del mismo modo que en las etapas (4) y (5) del Ejemplo 13 usando *trans*-1-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)ciclohexanocarbohidrazida en lugar de *trans*-1-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-

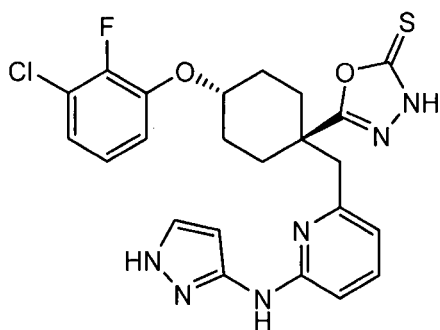
il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexanocarbhidrazida tal y como se usa en la etapa (4) del Ejemplo 13.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,65-2,00 (8H, m), 2,97 (2H, s), 4,63 (1H, s a), 6,30-6,45 (2H, m), 6,95-7,30 (4H, m), 7,46 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,48-7,56 (1H, m), 9,15 (1H, s), 12,02 (1H, s), 12,07 (1H, s a).

5 Masa: 485.487 (M+1)⁺.

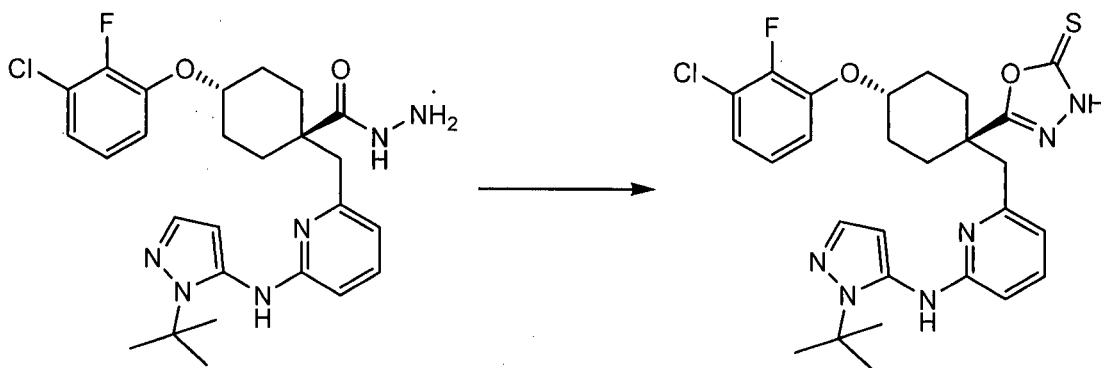
Ejemplo 15

Síntesis de 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-tiona



10

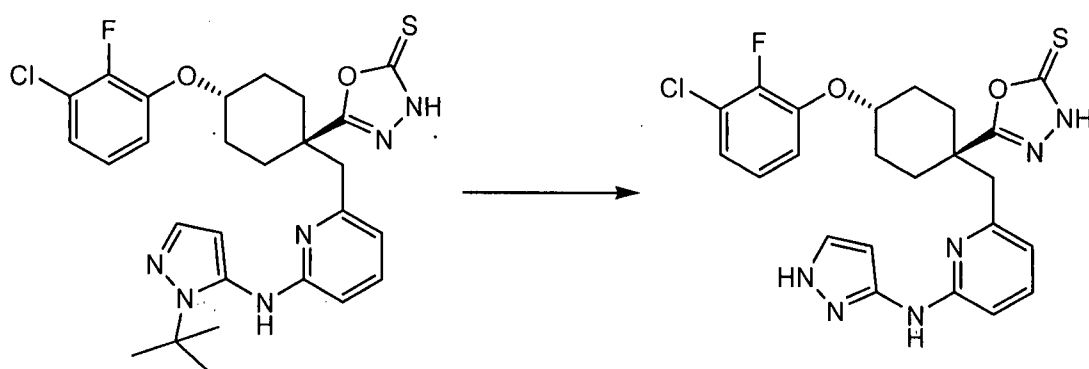
(1) Síntesis de 5-(trans-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-tiona



15 A una solución de 97 mg de *trans*-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)ciclohexanocarbhidrazida tal y como se obtiene en la etapa (1) del Ejemplo 14 in 3 ml de etanol se añadieron 0,078 ml de disulfuro de carbono y 0,432 ml de una solución de etanol que contenía hidróxido de potasio 0,87 M a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 horas, se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo

20 resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano a hexano/acetato de etilo = 2/3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

(2) Síntesis de 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-tiona



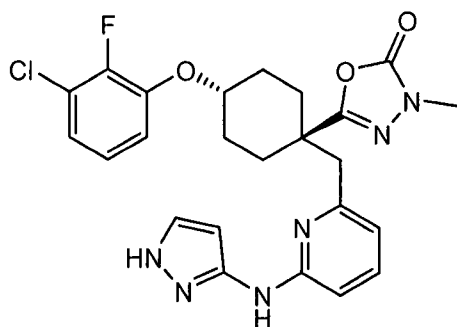
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo claro del mismo modo que en la etapa (5) del Ejemplo 13 usando 5-(trans-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-tiona en lugar de 5-(trans-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona tal y como se usa en la etapa (5) del Ejemplo 13.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,61-1,74 (2H, m), 1,85-2,01 (6H, m), 2,96 (2H, s), 4,56 (1H, s a), 6,24 (1H, s), 6,33 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 6,90-7,00 (1H, m), 7,09-7,24 (3H, m), 7,37 (1H, t, *J* = 7,6 Hz), 7,48 (1H, s), 9,01 (1H, s a).

Masa: 501.503 (M+1)⁺.

Ejemplo 16

Síntesis de 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona



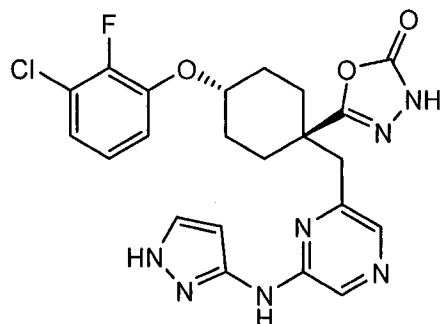
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo claro del mismo modo que en el Ejemplo 14 usando 1-metilhidrazincarboxilato de *tert*-butilo en lugar de carbazato de *tert*-butil tal y tal y como se usa en el Ejemplo 14.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,58-1,75 (2H, m), 1,96-2,05 (6H, m), 2,99 (2H, s), 3,20 (3H, s), 4,46 (1H, s a), 6,09 (1H, s), 6,55 (1H, d, *J* = 6,8 Hz), 6,77 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,80 - 7,20 (4H, m), 7,4 (1H, t, *J* = 7,6 Hz), 7,46 (1H, s).

Masa: 499.501 (M+1)⁺.

Ejemplo 17

Síntesis de 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)pirazin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona

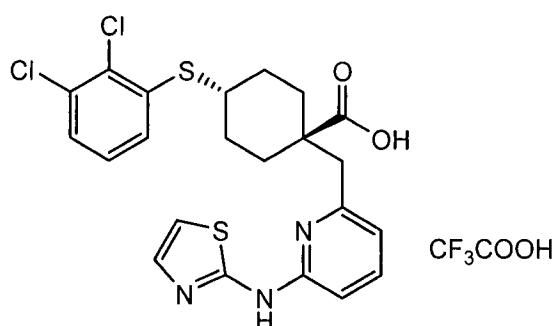


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco del mismo modo que en Ejemplo 13 usando *trans*-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirazin-2-il)metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo tal y como se obtiene en la etapa (8) del Ejemplo 10. RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ: 1,60-1,95 (8H, m), 2,92 (2H, s), 4,57 (1H, s a), 6,38 (1H, s), 7,10-7,25 (3H, m), 7,52 (1H, s), 7,62 (1H, s), 8,27(1H, s), 9,66 (1H, s), 11,98 (1H, s), 12,16 (1H, s).

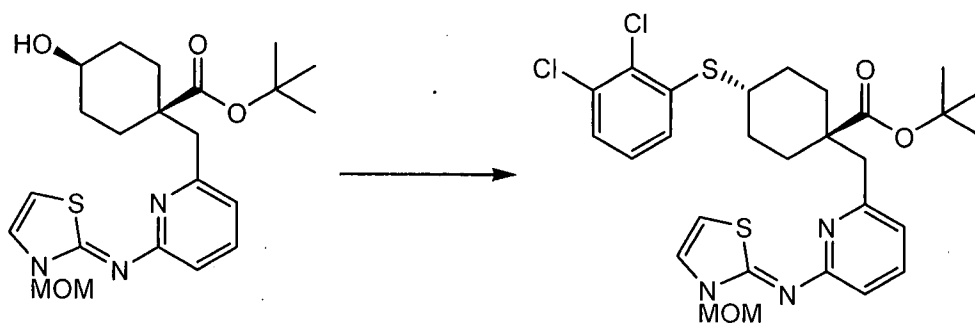
Masa: 486.488 (M+1)⁺.

Ejemplo 18

Síntesis de trifluoroacetato del ácido *trans*-4-((2,3-diclorofenil)tio)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico



(1) Síntesis de *trans*-4-((2,3-diclorofenil)tio)-1-(((6-((2*Z*)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden)amino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo

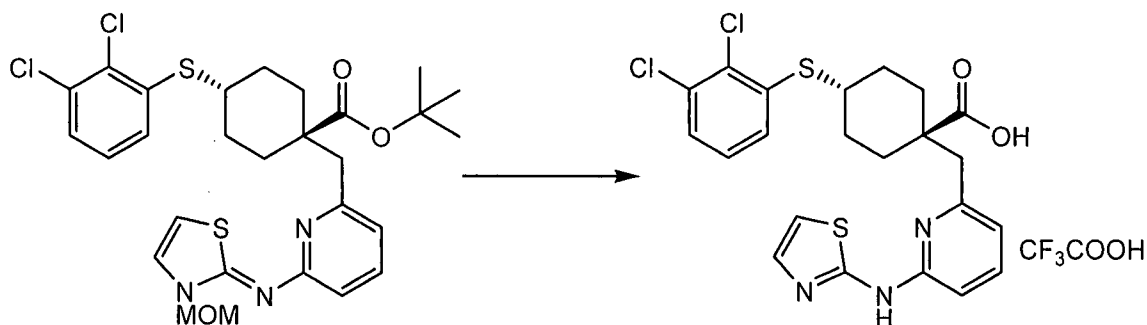


A una solución de 107,4 mg de *cis*-4-hidroxi-1-((6-(((2*Z*)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden)amino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo tal y como se obtiene en la etapa (6)

del Ejemplo 1 en 0,83 ml de tetrahidrofurano se añadieron 0,070 ml de trietilamina y 0,029 ml de cloruro de metanosulfonilo a 0°C, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con tetrahidrofurano y el filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano a hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar cis-1-((6-(((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)amino)piridin-2-il)metil)-4-((metilsulfonil)oxi)ciclohexanocarboxilato de *terc*-butil.

A una solución de 110 mg de cis-1-((6-(((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)amino)piridin-2-il)metil)-4-((metilsulfonil)oxi)ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo en 0,72 ml de *N*-metil-2-pirrolidinona se añadieron 62,8 mg de carbonato de potasio y 78,0 mg de 2,3-diclorobencenotiol a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano a hexano/acetato de etilo = 1/4) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

(2) Síntesis de trifluoroacetato del ácido trans-4-((2,3-diclorofenil)tio)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico



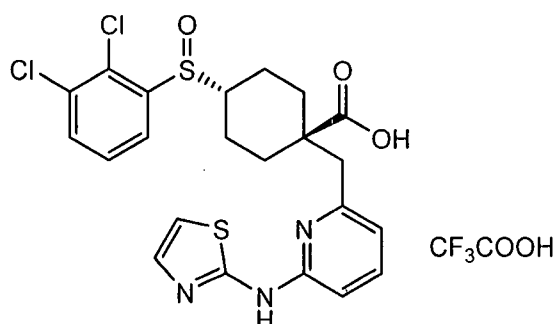
A 39,0 mg de trans-4-((2,3-diclorofenil)tio)-1-((6-(((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)amino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo se añadió 1 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 95°C durante 2,5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía líquida preparativa en fase inversa, seguido de concentración a vacío de la fracción obtenida para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ: 1,71-1,96 (8H, m), 3,00 (2H, s), 3,64 (1H, s a), 6,74 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 6,91 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,03 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 7,31 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,40 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 7,41-7,47 (2H, m), 7,60 (1H, d d, *J* = 8,0, 7,6 Hz), 11,40 (1H, s a).

Masa: 494.496 (M+1)⁺.

Ejemplo 19

Síntesis de trifluoroacetato del ácido trans-4-((2,3-diclorofenil)sulfinil)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico



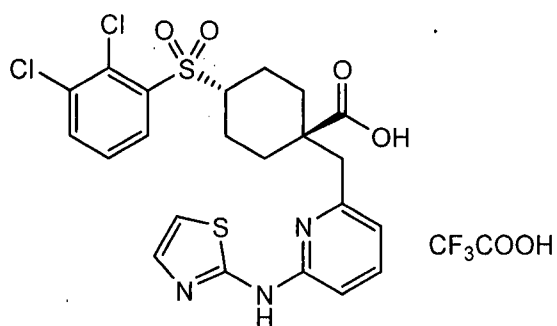
A una suspensión de 8,0 mg de trifluoroacetato del ácido trans-4-((2,3-diclorofenil)tio)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico tal y como se obtiene en el Ejemplo 18 en 0,24 ml de acetonitrilo y se añadieron 0,12 ml de agua a una solución de 8,6 mg de OXONE® (peroximonosulfato de potasio, adquirido a Aldrich) en 0,12 ml de agua a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía líquida preparativa en fase inversa, seguido de concentración a vacío de la fracción obtenida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (CD₃OD) δ: 1,26-1,41 (1H, m), 1,73-1,82 (1H, m), 1,85-2,21 (6H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 3,29 (2H, s), 7,07 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,11 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,28 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 7,59 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 7,59 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,71-7,78 (2H, m), 7,83 (1H, t, *J* = 8,0 Hz).

Masa: 510.512 (M+1)⁺.

Ejemplo 20

Síntesis de trifluoroacetato del ácido trans-4-((2,3-diclorofenil)sulfonil)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico



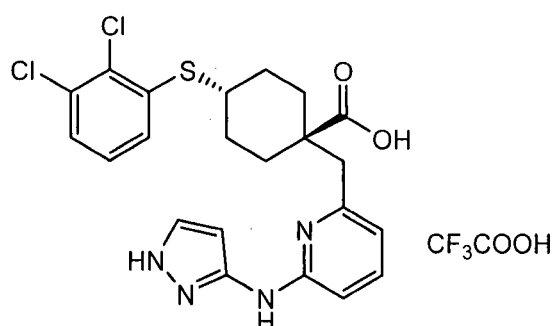
A una suspensión de 6,60 mg de trifluoroacetato del ácido trans-4-((2,3-diclorofenil)tio)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico tal y como se obtiene en el Ejemplo 18 en 0,24 ml de acetonitrilo y se añadieron 0,12 ml de agua a una solución de 14,7 mg de OXONE® (peroximonosulfato de potasio) en 0,12 ml de agua a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a

vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía líquida preparativa en fase inversa, seguido de concentración a vacío de la fracción obtenida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

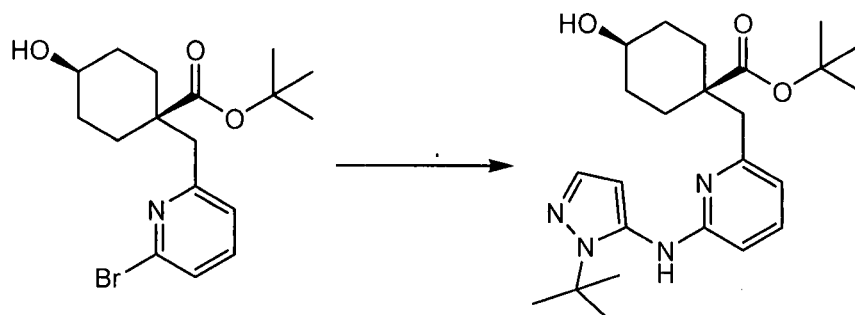
RMN-¹H (DMSO-*d*₆)δ: 1,59-1,76 (4H, m), 1,85-1,92 (2H, m), 1,98-2,11 (2H, m), 3,02 (2H, s), 3,61-3,70 (1H, m), 6,65 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,86 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,01 (1H, *J* = 3,6 Hz), 7,38 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 7,56 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,65 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 8,03 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 11,15 (1H, s a).
Masa: 526.528 (M+1)⁺.

Ejemplo 21

- 10 Síntesis de trifluoroacetato del ácido *trans*-4-((2,3-diclorofenil)tio)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico



- (1) Síntesis de *cis*-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-hidroxyciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo

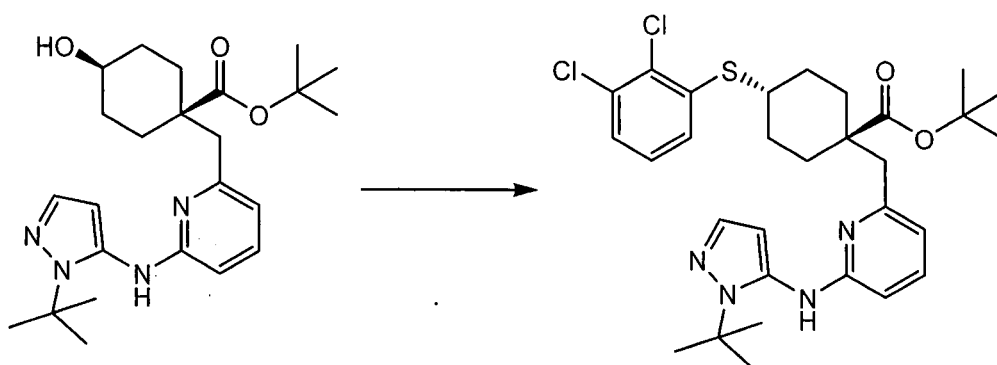


15

El compuesto del título se obtuvo en forma de a sólido amarillo del mismo modo que en la etapa (5) del Ejemplo 7 usando *cis*-1-((6-bromopiridin-2-il)metil)-4-hidroxyciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo tal y como se obtiene en la etapa (3) del Ejemplo 7 en lugar de *trans*-1-((6-bromopiridin-2-il)metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo tal y como se usa en la etapa (5) del Ejemplo 7.

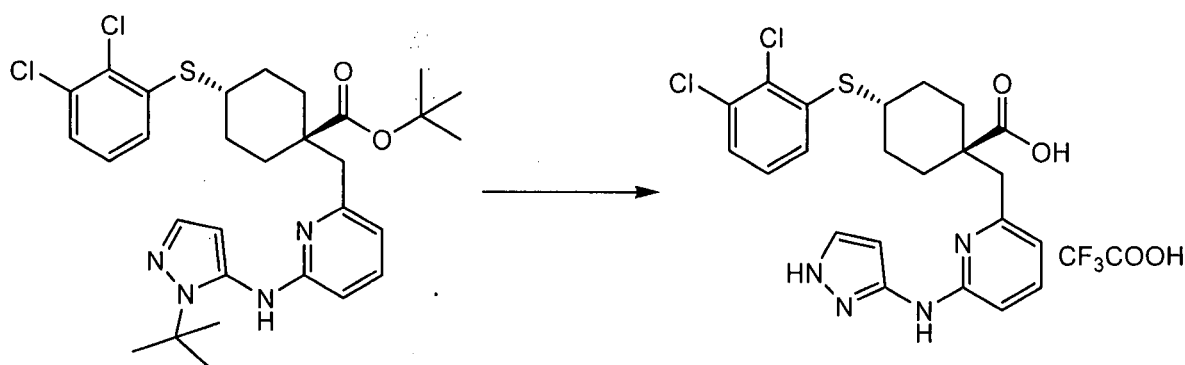
20

- (2) Síntesis de *trans*-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-((2,3-diclorofenil)tio)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino del mismo modo que en la etapa (1) del Ejemplo 18 usando *cis*-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-hydroxiciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo en lugar de *cis*-4-hidroxi-1-((6-(((2*Z*)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden)amino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo tal y como se usa en la etapa (1) del Ejemplo 18.

(3) Síntesis de trifluoroacetato del ácido *trans*-4-((2,3-diclorofenil)tio)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico



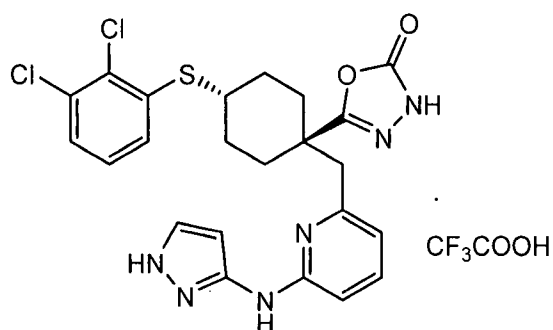
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco del mismo modo que en la etapa (6) del Ejemplo 7 usando *trans*-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-((2,3-diclorofenil)tio)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo en lugar de *trans*-1-((6-((1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo tal y como se usa en la etapa (6) del Ejemplo 7.

RMN-¹H (CD₃OD) δ: 1,77-2,12 (8H, m), 3,22 (2H, s), 3,60-3,70 (1H, m), 6,13 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,14 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,24 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,37 (1H, d d, *J* = 8,0, 1,2 Hz), 7,40 (1H, d d, *J* = 7,6, 1,2 Hz), 7,75 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,01 (1H, d d, *J* = 8,0, 7,6 Hz).

Masa: 477.479 (M+1)⁺.

Ejemplo 22

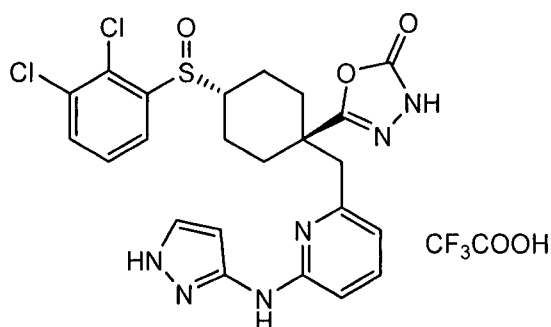
Síntesis de trifluoroacetato de 5-(*trans*-4-((2,3-diclorofenil)tio)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco del mismo modo que en las etapas (2) a (4) del Ejemplo 13 usando trifluoroacetato del ácido *trans*-4-((2,3-diclorofenil)tio)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico tal y como se obtiene en el Ejemplo 33 en lugar de trifluoroacetato del ácido *trans*-1-((6-((1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(2-fluoro-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico tal y como se usa en la etapa (2) del Ejemplo 13. RMN-¹H (CD₃OD) δ: 1,82-1,92 (2H, m), 1,96-2,17 (6H, m), 3,29 (2H, s), 3,66-3,72 (1H, m), 6,14 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 6,99 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,17 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,25 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,38 (1H, d d, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,41 (1H, d d, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,75 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 8,02 (1H, d d, *J* = 8,8, 7,6 Hz). Masa: 517.519 (M+1)⁺.

Ejemplo 23

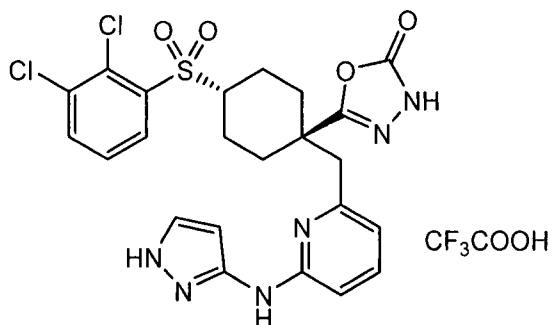
Síntesis de trifluoroacetato de 5-(*trans*-4-((2,3-diclorofenil)sulfinil)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco del mismo modo que en el Ejemplo 19 usando trifluoroacetato de 5-(*trans*-4-((2,3-diclorofenil)tio)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona tal y como se obtiene in el Ejemplo 22 en lugar de trifluoroacetato del ácido *trans*-4-((2,3-diclorofenil)tio)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico tal y como se usa en el Ejemplo 19. RMN-¹H (CD₃OD) δ: 1,45-1,56 (1H, m), 1,86-1,99 (1H, m), 2,00-2,23 (6H, m), 3,12-3,23 (1H, m), 3,36 (1H, d, *J* = 14,4 Hz), 3,42 (1H, d, *J* = 14,4 Hz), 6,15 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 6,97 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,17 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,62 (1H, d d, *J* = 8,0, 7,2 Hz), 7,76-7,80 (3H, m), 8,03 (1H, d d, *J* = 8,8, 7,2 Hz). Masa: 533.535 (M+1)⁺.

Ejemplo 24

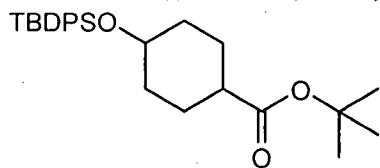
Síntesis de trifluoroacetato de 5-(trans-4-((2,3-diclorofenil)sulfonil)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona



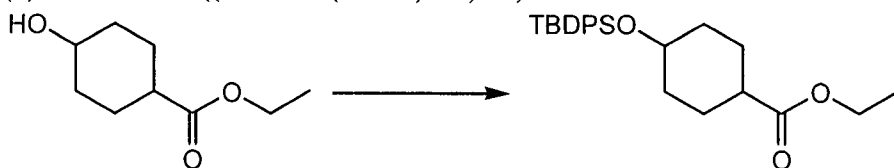
- 5 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo del mismo modo que en el Ejemplo 20 usando trifluoroacetato de 5-(trans-4-((2,3-diclorofenil)tio)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona tal y como se obtiene en el Ejemplo 22 en lugar de trifluoroacetato del ácido trans-4-((2,3-diclorofenil)tio)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico tal y como se usa en el Ejemplo 20.
- 10 RMN-¹H (CD₃OD) δ: 1,90-2,25 (8H, m), 3,34 (2H, s), 3,73-3,83 (1H, m), 6,15 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 6,97 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,17 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,58 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,77 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,93 (1H, d d, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 8,02 (1H, d d, *J* = 8,8, 7,2 Hz), 8,09 (1H, d d, *J* = 8,0, 1,6 Hz).
Masa: 549.551 (M+1)⁺.

15 Referencia 1

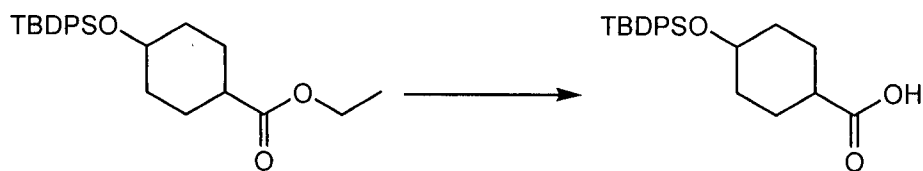
Síntesis de 4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo



(1) Síntesis de 4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)ciclohexanocarboxilato de etilo

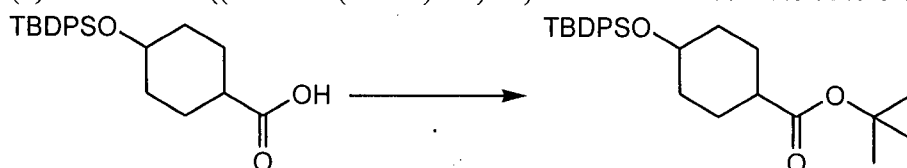


- 20 A una solución de 25 g de ácido 4-hidroxyciclohexanocarboxílico en 125 ml de *N,N*-dimetilformamida se añadieron secuencialmente 21,7 g de imidazol y 39,6 ml de cloruro de *tert*-butil(difenil)sililo con enfriamiento con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con hexano. La solución resultante de hexano se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró.
- 25 El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título.
(2) Síntesis de ácido 4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)ciclohexanocarboxílico



A una solución de 64,2 g de 4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)ciclohexanocarboxilato de etilo en 200 ml de metanol en 200 ml de tetrahidrofurano se añadieron 58 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 M, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de clorhidrato acuoso 5 M, seguido de eliminación a vacío de metanol y tetrahidrofurano, y el residuo resultante se extrajo con acetato de etilo. La solución obtenida de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título.

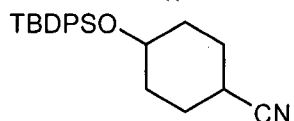
(3) Síntesis de 4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo



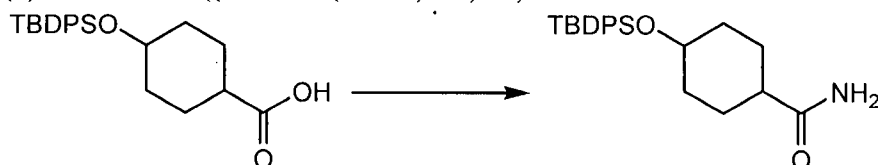
A una solución de 62,8 g de ácido 4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)ciclohexanocarboxílico en 270 ml de alcohol *tert*-butílico se añadieron sucesivamente 63,3 g de dicarbonato de di-*tert*-butilo y 5,31 g de 4-dimetilaminopiridina a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío para eliminar el alcohol *tert*-butílico y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano a hexano/acetato de etilo = 19/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

Referencia 2

Síntesis de 4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)ciclohexanocarbonitrilo



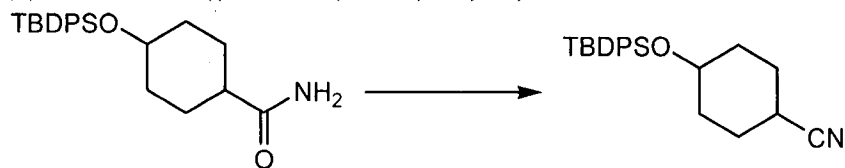
(1) Síntesis de 4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)ciclohexanocarboxamida



A una solución de 6,64 g de ácido 4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)ciclohexanocarboxílico tal y como se obtiene en la etapa (2) de la Referencia 1 en 100 ml de cloroformo, se añadieron sucesivamente 4,65 g de cloruro de amonio, 30,3 ml de diisopropiletilamina, 8,0 g de hidrato de hidroxibenzotriazol y 10,0 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se

lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 10/1 a acetato de etilo) para dar el compuesto del título.

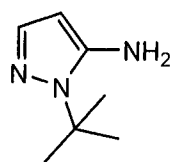
(2) Síntesis de 4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)ciclohexanocarbonitrilo



A una solución de 6,42 g de 4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)ciclohexanocarboxamida y 2,39 ml de dimetilsulfóxido en 90 ml de cloruro de metileno se añadió una solución de 2,06 ml de cloruro de oxalilo en 10 ml de cloruro de metileno a -78°C, seguido de agitación de la mezcla de reacción a -78°C durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron 7,05 ml de trietilamina a -78°C, seguido de agitación de la mezcla de reacción a -78°C durante 30 minutos y después agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano a hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

Referencia 3

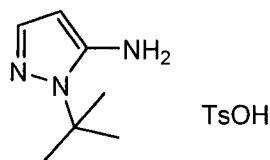
Síntesis de 1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-3-amina



A 600 ml de etanol se añadieron sucesivamente 59,94 g de clorhidrato de *tert*-butilhidrazina, 79,3 g de acetato de sodio y 50 ml de 2-cloroacrilonitrilo a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 80°C durante 12 horas. Después de eliminar el disolvente a vacío se añadió agua al residuo. La mezcla se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1 - 1/2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

Referencia 4

Síntesis de *p*-toluensulfonato de 1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-3-amina



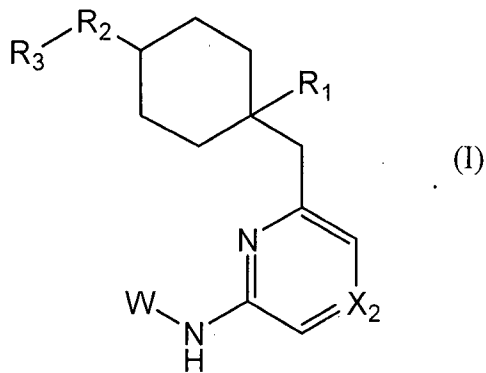
A 850 ml de etanol se añadieron sucesivamente 85,64 g clorhidrato de *terc*-butilhidrazina, 112,54 g de acetato de sodio y 72 ml de 2-cloroacrilonitrilo a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 80°C durante 12 horas. Después de eliminar el disolvente a vacío, se añadió agua al residuo. La mezcla se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. A una solución del residuo obtenido en 700 ml de acetato de etilo se añadió una solución de 96,16 g de hidrato del ácido *p*-toluensulfónico en 140 ml de etanol con agitación y después se dejó tal cual la mezcla resultante durante una noche. El precipitado obtenido se recuperó y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Aplicación industrial

El compuesto de la invención se caracteriza porque tiene acción inhibidora del crecimiento celular, así como acción sinérgica con otros agentes antitumorales en base a una excelente acción inhibidora selectiva sobre Aurora A y, por lo tanto, se espera que resulte un agente antitumoral útil en el campo de los medicamentos.

REIVINDICACIONES

1 . Un compuesto de fórmula general I:



5 en la que:

R₁ es a un átomo de hidrógeno, F, CN, COOR_{a1}, CONR_{a2}R_{a2'}, NR_{a3}COR_{a3'}, CONR_{a4}OR_{a4'}, NR_{a5}CONR_{a5'}R_{a5''}, NR_{a6}COOR_{a6'}, SO₂NR_{a7}R_{a7'}, NR_{a8}SO₂R_{a8'}, COR_{a9}, SO₂R_{a10}, NO₂, OR_{a11}, o NR_{a12}R_{a12'}, en los que:

10 R_{a1}, R_{a3}, R_{a4}, R_{a5}, R_{a6} y R_{a8} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

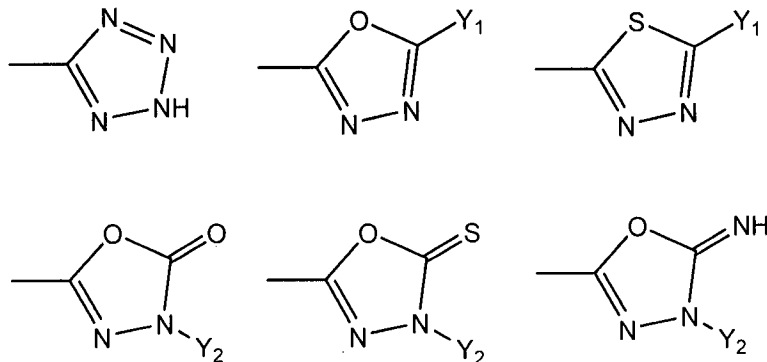
15 R_{a2}, R_{a2'}, R_{a5'}, R_{a5''}, R_{a7}, R_{a7'}, R_{a12} y R_{a12'} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo <grupo de sustituyentes L₁>, en el que <grupo de sustituyentes L₁> es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilamino inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, alcoxycarbonilamino inferior, alcanoilo inferior, alcanoiloxi inferior, alquiltio inferior y carboxilo; con tal de, sin embargo, que R_{a2} y R_{a2'}, R_{a5'} y R_{a5''}, R_{a7} y R_{a7'}, R_{a12} y R_{a12'} cada uno independientemente, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, pueda formar un grupo heterocíclico aromático o alifático de 5 ó 6 miembros que puede estar sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del <grupo de sustituyentes L₂>, en el que <grupo de sustituyentes L₂> es un átomo de halógeno, hidroxilo, amino e hidroximetilo;

20 R_{a3'}, R_{a4'}, R_{a6'}, R_{a8'}, R_{a9}, R_{a10} y R_{a11} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo <grupo de sustituyentes L₁>; o

25 R₁ es un alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados de <grupo de sustituyentes M>, en el que <grupo de sustituyentes M> es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilamino inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, alcoxycarbonilamino inferior, alcanoilo inferior, alcanoiloxi inferior, alquiltio inferior y carboxilo; o

30

R_1 es un grupo heterocíclico seleccionado de los siguientes, en los que Y_1 e Y_2 son iguales y diferentes, y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido:



R_2 es O, S, SO, SO₂, NH, NR_b, o CR_{c1}R_{c2}, en los que R_b es alquilo inferior que puede estar sustituido y R_{c1} y R_{c2}, los cuales pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

R_3 es un fenilo que puede estar sustituido;

X_2 es CH, CX_{2a}, o N, siendo:

X_{2a} un alquilo inferior; o

X_{2a} un sustituyente seleccionado de <grupo de sustituyentes A₁>, o alquilo inferior que está sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados de <grupo de sustituyentes A₁>, en el que <grupo de sustituyentes A₁> es un átomo de halógeno; ciano; hidroxilo; alquilamino inferior; dialquilamino inferior; alcoxi inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo; alquiltio inferior; y alquilsulfonilo inferior; o

X_{2a} es COOR_{x1}, CONR_{x2}R_{x3}, NHCO_{x1}, NHCONR_{x2}R_{x3}, NHSO₂NR_{x2}R_{x3}, NR_{x4}R_{x5}, o CH₂ NR_{x4}R_{x5}, en los que:

R_{x1} es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido;

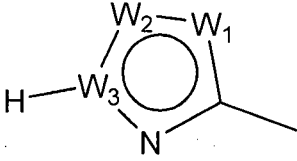
R_{x2} y R_{x3}, los cuales pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido o cicloalquilo que puede estar sustituido; o de forma alternativa R_{x2} y R_{x3}, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, pueden formar un grupo heterocíclico aromático o alifático de 5 ó 6 miembros que contenga al menos un átomo seleccionado de N, O y S y que pueda estar sustituido; y

R_{x4} y R_{x5}, los cuales pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido o cicloalquilo que puede estar sustituido; o

X_{2a} es un grupo heterocíclico alifático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado de N, O y S y que pueda estar sustituido, en el que dos átomos de hidrógeno que están unidos al mismo átomo de carbono del grupo heterocíclico alifático pueden estar sustituidos con oxo y la proximidad de dos átomos de carbono que constituyen el anillo heterocíclico alifático puede formar un doble enlace; o alquilo inferior que está sustituido con el grupo heterocíclico alifático; o

X_{2a} es un grupo heterocíclico alifático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado de N, O y S y que pueda estar sustituido; o alquilo inferior que está sustituido con el grupo heterocíclico aromático.

W es el siguiente resto:



en el que:

W₁ es CH, N, NH, O o S;

10 W₂ es CH, CW_{2a}, N, NW_{2b}, O o S, en los que W_{2a} y W_{2b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, alquilo inferior que tiene uno o dos átomos de carbono, cicloalquilo que tiene tres a cinco átomos de carbono o alquilo inferior que tiene uno a dos átomos de carbono que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

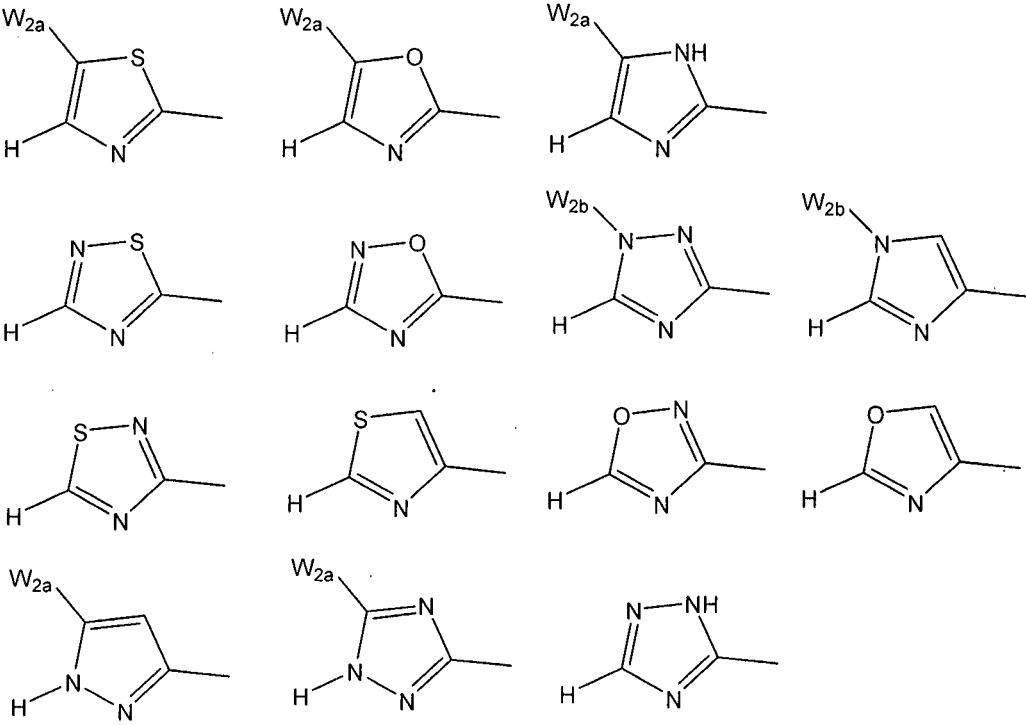
W₃ es C o N; y

al menos uno de W₁, W₂ y W₃ es un átomo de carbono; sin embargo,

dos de W₁, W₂ y W₃ no son simultáneamente O y S,

15 o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto según la Reivindicación 1 o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en el que W se selecciona de:



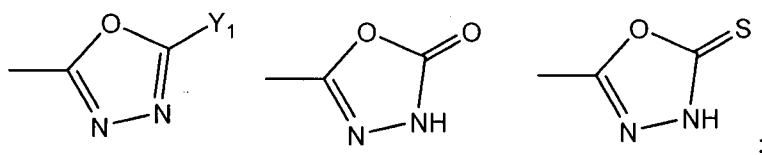
20

3. El compuesto según la Reivindicación 2 o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en el que R_3 es un fenilo cuyas posiciones 2 y 3 están sustituidas con los dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de F, Cl, CF_3 , y CN.

5 4. El compuesto según la Reivindicación 3 o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en el que <grupo de sustituyentes L_1 > es un átomo de halógeno, hidroxilo, amino, carbamoilo, alquilamino inferior, dialquilamino inferior y alcoxi inferior; y <grupo de sustituyentes M> es hidroxilo, carbamoilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino inferior y carboxilo.

10 5. El compuesto según la Reivindicación 4 o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en el que X_2 es CH o N.

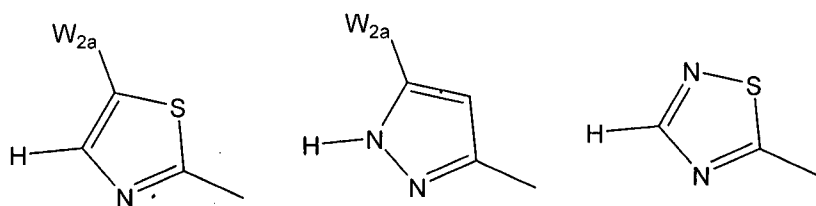
15 6. El compuesto según la Reivindicación 5 o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en el que R_1 es OH, COOH o $CONR_{a2}R_{a2}'$, siendo R_{a2} y R_{a2}' iguales o diferentes, y cada uno un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que tiene tres átomos de carbono; o R_1 se selecciona de los siguientes:



y R_2 es O, S, SO o SO_2 .

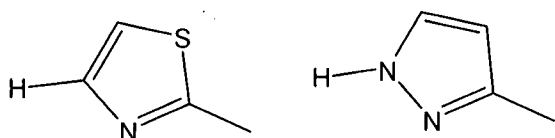
20 7. El compuesto según la Reivindicación 6 o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en el que:

W se selecciona de:



25 en los que W_{2a} es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, ciano o metilo que puede estar sustituido con uno a tres átomos de flúor.

8. El compuesto según la Reivindicación 7 o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en el que W es uno cualquiera de los siguientes:



9. Un compuesto que es:

- (a) ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;
- 5 (b) ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;
- (c) ácido trans-4-(2,3-diclorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;
- (d) ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;
- 10 (e) trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarboxamida;
- (f) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona;
- 15 (g) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona;
- (h) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)pirazin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona; o
- (i) 5-(trans-4-((2,3-diclorofenil)sulfonil)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona,
- 20 o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

10. Una composición farmacéutica que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto según la Reivindicación 1 como ingrediente activo.

25

11. Un inhibidor selectivo de Aurora A que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto según la Reivindicación 1 como ingrediente activo.

12. Un agente antitumoral que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto según la Reivindicación 1 como ingrediente activo.

30

13. Una preparación combinada para administración simultánea, por separado o secuencial en el tratamiento de cáncer, que comprende dos preparaciones por separado:

*una preparación que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un compuesto según la Reivindicación 1; y

35

* una preparación que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un agente antitumoral seleccionado del grupo compuesto por agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales de origen vegetal,

compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores antitumorales de tirosin quinasa, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en los que:

- 5 los agentes alquilantes antitumorales son *N*-óxido de nitrógeno mostaza, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, mitobronitol, carboquona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida o carmustina;
- los antimetabolitos antitumorales son metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, S-1,
- 10 gemcitabina, fludarabina o pemetrexed disódico;
- los antibióticos antitumorales son actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomycin, mitomicina C, aclarubicina, pirarubicina, epirubicina, cinostatina estimalamer, idarubicina, sirolimo o valrubicina;
- los agentes antitumorales de origen vegetal son vincristina, vinblastina, vindesina, etoposida,
- 15 sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel o vinorelbina;
- los compuestos de coordinación de platino antitumorales son cisplatino, carboplatino, nedaplatino o oxaliplatino;
- los derivados de camptotecina antitumorales son irinotecán, topotecán o camptotecina;
- los inhibidores antitumorales de tirosin quinasa songefitinib, imatinib, sorafenib, sunitinib,
- 20 dasatinib o erlotinib;
- los anticuerpos monoclonales son cetuximab, rituximab, bevacizumab, alemtuzumab o trastuzumab;
- los interferones son interferón α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón β , interferón γ -1a o interferón γ -n1;
- 25 los modificadores de la respuesta biológica son krestina, lentinán, sizofirán, picibanil o ubenimex;
- y
- los otros agentes antitumorales son mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina, tretinoína, alefacept, darbepoetina alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuprorelina, flutamida, fulvestrant, pegaptanib octasódico, denileuquina diftitox,
- 30 aldesleuquina, tirotropina alfa, trióxido de arsénico, bortezomib, capecitabina o goserelina.

14. La preparación combinada según la Reivindicación 13, en la que una o las dos preparaciones por separado es/son preparación(preparaciones) oral(es).

- 35 15. La preparación combinada según la Reivindicación 13, la cual se combina además con al menos una preparación que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un agente antitumoral seleccionado del grupo compuesto por agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales de origen vegetal,

compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores antitumorales de tirosin quinasa, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales, siendo la definición de cada agente antitumoral la misma que la definida en la Reivindicación 13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

16. La preparación combinada según la Reivindicación 13, en la que:
entre la preparación combinada,

*una es una preparación que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable,

- (a) ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;
- (b) ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;
- (c) ácido trans-4-(2,3-diclorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;
- (d) ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexanocarboxílico;
- (e) trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarboxamida;
- (f) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona;
- (g) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona;
- (h) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)pirazin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona; o
- (i) 5-(trans-4-((2,3-diclorofenil)sulfonyl)-1-((6-(1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona,

o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables; y

*la otra es una preparación que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, paclitaxel o docetaxel.

30

17. Una composición farmacéutica que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un compuesto según la Reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y un agente antitumoral seleccionado del grupo compuesto por agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales de origen vegetal, compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores antitumorales de tirosin quinasa, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales, siendo la definición

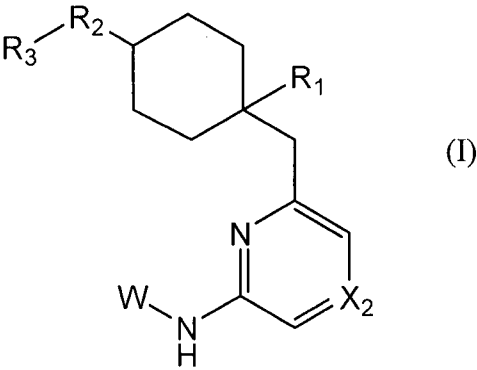
35

de cada agente antitumoral la misma que la definida en la Reivindicación 13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

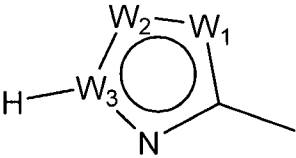
- 5 18. La composición farmacéutica según la Reivindicación 17, que comprende un compuesto según la Reivindicación 1, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables; y paclitaxel o docetaxel.

RESUMEN

La presente invención se refiere al compuesto de fórmula I:



en el que: R₁ es un átomo de hidrógeno, F, CN, etc.; R₂ es O, S, SO, SO₂, etc.; R₃ es un fenilo que puede estar sustituido; X₂ es CH, N, etc.; W es el siguiente resto:



10 en el que: W₁, W₂, y W₃ son cada uno independientemente CH, N, etc., o una de sus sales ésteres farmacéuticamente aceptables.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> DERIVADOS NOVEDOSOS DE AMINOPIRIDINA QUE TIENEN ACCIÓN INHIBIDORA
SELECTIVA SOBRE AURORA A

<130> BY0216YS

<150> JP2006-236472

<151> 2006-08-31

<150> US60/926086

<151> 2007-4-25

<160> 2

<170> PatentIn versión 3.1

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de Aminoácidos Completamente Sintética

<220>

<221> OTRAS CARACTERÍSTICAS

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = ácido 5-FAM-gama-aminobutírico

5-FAM = 5-carboxifluoresceína

AMIDACIÓN

<400> 1

Xaa Ala Leu Arg Arg Ala Ser Leu Gly

1

5

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de Aminoácidos Completamente Sintética

<400> 2

Leu Arg Arg Ala Ser Leu Gly

1

5

170

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante (s) **BANYU PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**

(72) Inventor(es) **IWASAWA, Yoshikazu; KATO, Tetsuya; KAWANISHI, Nobuhiko; MASUTANI, Kouta; MITA, Takashi; NONOSHITA, Katsumasa; y OHKUBO, Mitsuru**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		2006-236472		31/08/2006		JP
		60/926,086		25/04/2007		US

(85) Fecha inicio fase nacional: **31-03-09**

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **29 - 08 -07**

No. de solicitud **PCT/JP07/067250**

(87)

Publicación internacional

Fecha: **06 - 03 - 08** Fecha (dd/mm/aa)

N° publicación: **WO 2008/ 026768 A1**

(54) Título: **DERIVADOS NOVEDOSOS DE AMINOPIRIDINA QUE TIENEN ACCIÓN INHIBIDORA SELECTIVA SOBRE AURORA A**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **BANYU PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**

(72) Inventor(es): **IWASAWA, Yoshikazu; KATO, Tetsuya; KAWANISHI, Nobuhiko; MASUTANI, Kouta; MITA, Takashi; NONOSHITA, Katsumasa; y OHKUBO, Mitsuru**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Prioridad	(31)	No. Prioridad	32)	Fecha	(33)	País
-----------	------	----------------------	-----	--------------	------	-------------

2006-236472

31/08/2006

JP

60/926,086

25/04/2007

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **31-03-09**

(87) Publicación internacional:

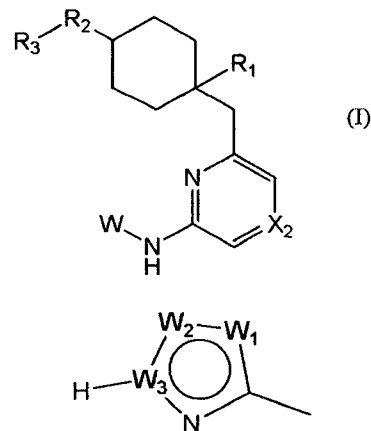
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha: **06 - 03 - 08**

Fecha de presentación de la solicitud: **29 - 08 - 07**

No. Publicación: **WO2008/026768 A1**

No. de solicitud **PCT/JP07/067250**



(54) Título: DERIVADOS NOVEDOSOS DE AMINOPIRIDINA QUE TIENEN ACCIÓN INHIBIDORA SELECTIVA SOBRE AURORA A

(57) Resumen: La presente invención se refiere al compuesto de fórmula I:

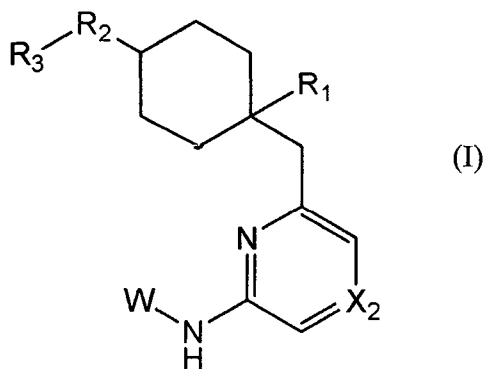
en el que: R₁ es un átomo de hidrógeno, F, CN, etc.; R₂ es O, S, SO, SO₂, etc.; R₃ es un fenilo que puede estar sustituido; X₂ es CH, N, etc.; W es el siguiente resto: en el que: W₁, W₂, y W₃ son cada uno independientemente CH, N, etc., o una de sus sales ésteres farmacéuticamente aceptables.

CONTINUA AL RESPALDO

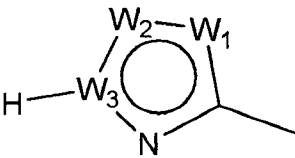
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 2006-236472 31/08/06 JP 60/926,086 25/04/07 US		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) BANYU PHARMACEUTICAL Co., Ltd. IWASAWA, Yoshikazu; (72) Inventor(es) KATO, Tetsuya; KAWANISHI, Nobuhiko; MASUTANI, Kouta; MITA, Takashi; NONOSHITA, Katsumasa; y OHKUBO, Mitsuru (74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 31-03-09 Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 29 - 08 -07 No. de solicitud PCT/JP07/067250		(87) Publicación Internacional Fecha: Fecha (dd/mm/aa) 06 - 03 - 08 N° publicación: WO 2008/ 026768 A1	
(54) Título: DERIVADOS NOVEDOSOS DE AMINOPIRIDINA QUE TIENEN ACCIÓN INHIBIDORA SELECTIVA SOBRE AURORA A			

Resumen:

La presente invención se refiere al compuesto de fórmula I:



en el que: R₁ es un átomo de hidrógeno, F, CN, etc.; R₂ es O, S, SO, SO₂, etc.; R₃ es un fenilo que puede estar sustituido; X₂ es CH, N, etc.; W es el siguiente resto:



en el que: W₁, W₂, y W₃ son cada uno independientemente CH, N, etc., o una de sus sales ésteres farmacéuticamente aceptables.

173

Este recibo debe ser utilizado
Únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: PCT 13p2007 1067250

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2 Expediente:

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 99,990
FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002429- -00000-0000

Fecha: 2009-01-14 15:13:42 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 175

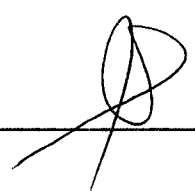
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	98910490	24/12/2008	19,800.00
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	98910501	24/12/2008	7,568,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
TOTAL :			\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

174

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 1,345
FECHA : ENERO 7 DE 2009

Este recibo debe ser utilizado
Unicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: PCT / 082007 / 067250

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002429-00000-0000

Fecha: 2009-01-14 15:13:42 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 175

***** CONSIGNACION **

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	82352126	07/01/2009	3,179,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#D ANTR
			TOTAL : \$ 39,000.00

TREINTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

175

Este recibo debe ser utilizado
Únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hija Ltda.
Marca: Reivindicaciones
Expediente: PCT/AP2007/1067230

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 87,673
FECHA : NOVIEMBRE 6 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002429- -00000-0000

Fecha: 2009-01-14 15:13:42 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 175

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	98905855	06/11/2008	13,209,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	75,000.00
31		PRORROGA DE TERMINOS	75,000.00
TOTAL :			\$ 75,000.00

SON: SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



No. 09-002429- -00000-0000

Fecha: 2009-01-14 15:13:42 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 175



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 []

Moller BJS
Firma Responsable

Fecha 14/ENE/2009

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

Bogotá,
2020

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO

REFERENCIA	Radicación No.	9 2429
	Solicitud internacional	PCT/JP2007/067250
	Fecha inicio fase nacional	25/11/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 4422

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

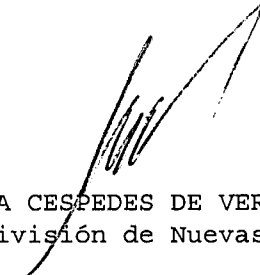
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 2429



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____ **17 ABR. 2009**
adpa11