

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Título de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

COMPUESTOS NUEVOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

2 Datos del Solicitante / Titular

Nombre: BAYER PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección Electrónica: clientes@cavelier.com

Dirección: Müllerstr. 178, 13353 Berlin,
Alemania

Domicilio/País de constitución: ALEMANIA - BERLIN -
BERLIN

Identificación:

☐ CEDULA DE
CIUDADANIA
☒ EMPRESA
EXTRANJERA
☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE
EXTRANJERIA
☐ NIT

Número: 888773-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social

Tipo

Identificación

1. BAYER PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

EE

888773

4 Datos del Inventor

Nombre: Volker SCHULZE

Dirección Electrónica: clientes@cavelier.com

Dirección:		Emil-Czekowski-Str. 5 16562 Hohen Neuendorf, Alemania	Domicilio/País de constitución:	ALEMANIA - BRANDENBURG - HOHEN NEUENDORF
Identificación:				
☐ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA		
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT		
☐ PASAPORTE		☒ No Aplica		
Número:		-		
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1.	SCHULZE Volker	ALEMANIA		
2.	SCHIROK Hartmut	ALEMANIA		
3.	KOSEMUND Dirk	ALEMANIA		
4.	BRIEM Hans	ALEMANIA		
5.	BADER Benjamin	ALEMANIA		
6.	BÖMER Ulf	ALEMANIA		
7.	WENGNER Antje Margret	ALEMANIA		
8.	SIEMEISTER Gerhard	ALEMANIA		
9.	LIENAU Philip	ALEMANIA		
10.	STÖCKIGT Detlef	ALEMANIA		
11.	LÜCKING Ulrich	ALEMANIA		
12.	SCHALL Andreas	ALEMANIA		
6	Datos Inventor(es)			
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad	Dirección

1.	ALEMANIA	BRANDENBURG	HOHEN NEUENDORF	Emil-Czekowski-Str. 5 16562 Hohen Neuendorf, Alemania
2.	ALEMANIA	NORDRHEIN- WESTFALEN	LANGENFELD	Pestalozzistr. 39a 40764 Langenfeld, Alemania
3.	ALEMANIA	BERLIN	BERLIN	Klutstr. 14 12587 Berlin, Alemania
4.	ALEMANIA	BERLIN	BERLIN	Emser Str. 3 10719 Berlin, Alemania
5.	ALEMANIA	BERLIN	BERLIN	Hillmannstr. 14 13467 Berlin, Alemania
6.	ALEMANIA	BRANDENBURG	GLIENICKE	Leipziger Str. 49 16548 Glienicke, Alemania
7.	ALEMANIA	BERLIN	BERLIN	Borkumstr. 12e 13189 Berlin, Alemania
8.	ALEMANIA	BERLIN	BERLIN	Reimerswalder Steig 26 13503 Berlin, Alemania
9.	ALEMANIA	BERLIN	BERLIN	Jahnstr. 13 10967 Berlin, Alemania
10.	ALEMANIA	BRANDENBURG	POTSDAM	Clara-Zetkin-Str. 27 14471 Potsdam, Alemania
11.	ALEMANIA	BERLIN	BERLIN	Paul-Fürst-Str. 2 10317 Berlin, Alemania
12.	ALEMANIA	NORDRHEIN- WESTFALEN	WUPPERTAL	Wettinerstr. 4a 42287 Wuppertal, Alemania
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ	Dirección Electrónica:	cavelier@cavelier.com
Dirección:		CARRERA. 4 No. 72- 35	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación:				

☒ CEDULA DE CIUDADANIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA
☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ NIT

Número: 35456344-

Presentación de Poder

Año de Radicación

Número de Radicación

8

Datos Solicitud: PCT / WO

Número Solicitud:

PCT/EP2014/061530

Fecha Solicitud:

04/06/2014

Número Publicacion:

WO 2014/198594 A1

Fecha Publicacion:

18/12/2014

9

Declaraciones de prioridad

☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha
1.	EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	EP	13171171.5	10/06/2013
2.	EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	EP	13198899.0	20/12/2013

10

Reivindicaciones

Número reivindicaciones:

18

Pago Reivindicaciones:

No

11

Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

- ☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12

Documentos Anexos

- ☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☐ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen

- ☐ Certificado Depósito Material Biológico
- ☐ Uso de Conocimiento tradicional
- ☒ Listado de secuencias
- ☐ Artes finales 12 x 12 cm
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos

COMPUESTOS NUEVOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos que tienen la fórmula general (I), tal como se describe y se define en la presente, con métodos para preparar dichos compuestos, con composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, con el uso de dichos compuestos para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, y también con compuestos intermediarios útiles para preparar dichos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con compuestos químicos que inhiben la quinasa Mps-1 (del huso monopolar 1) (que también se conoce como quinasa de tirosina y treonina, TTK). Mps-1 es una quinasa de Ser/Thr con especificidad doble que cumple una función fundamental en la activación del punto de verificación de la mitosis (también conocido como punto de verificación del huso o punto de verificación del ensamblaje del huso), que permite asegurar una segregación apropiada de los cromosomas durante la mitosis [Abrieu A *et al.*, Cell, 2001, 106, 83-93]. Es necesario que en cada célula en división tenga lugar una separación equitativa de los cromosomas replicados entre las células hijas. Una vez que comienza la mitosis, los cromosomas se unen a los microtúbulos del aparato del huso a través de sus

cinetocoros. El punto de verificación de la mitosis es un mecanismo de vigilancia que presenta actividad siempre que hay cinetocoros no unidos presentes, por lo que impide que las células en mitosis ingresen en la anafase, y que de esta manera completen la división los cromosomas no unidos [Suijkerbuijk SJ y Kops GJ, *Biochemica et Biophysica Acta*, 2008, 1786, 24-31; Musacchio A y Salmon ED, *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 2007, 8, 379-93]. Una vez que los cinetocoros están unidos al huso mitótico de una manera anfitélica correcta, es decir, bipolar, se cumple con la verificación y la célula ingresa en la anafase y procede en la mitosis. El punto de verificación de la mitosis consiste en una red compleja de diversas proteínas esenciales, incluyendo miembros de las familias MAD (con deficiencias en la detención de la mitosis, MAD 1-3) y Bub (con una brotación no inhibida por el benzimidazol, Bub 1-3), la proteína motora CENP-E, la quinasa Mps-1 y otros componentes, muchos de los cuales se sobreexpresan en las células (por ejemplo, las células cancerosas) y los tejidos en proliferación [Yuan B *et al.*, *Clinical Cancer Research*, 2006, 12, 405-10]. La función esencial de la actividad de la quinasa Mps-1 en la señalización del punto de verificación de la mitosis ha sido demostrada a través de un silenciamiento con ARNph, por medio de la genética química y con inhibidores químicos de la quinasa Mps-1 [Jelluma N *et al.*, *PLoS ONE*, 2008, 3,

e2415; Jones MH *et al.*, Current Biology, 2005, 15, 160-65; Dorer RK *et al.*, Current Biology, 2005, 15, 1070-76; Schmidt M *et al.*, EMBO Reports, 2005, 6, 866-72].

Hay numerosas evidencias que permiten establecer una relación entre una función reducida pero incompleta del punto de verificación de la mitosis y la aneuploidía y la tumorigénesis [Weaver BA y Cleveland DW, Cancer Research, 2007, 67, 10103-5; King RW, Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 4-14]. En contraste, se ha reconocido que la inhibición completa del punto de verificación de la mitosis da como resultado la agregación severamente inapropiada de los cromosomas de las células tumorales y la inducción de la apoptosis en ellas [Kops GJ *et al.*, Nature Reviews Cancer, 2005, 5, 773-85; Schmidt M y Medema RH, Cell Cycle, 2006, 5, 159-63; Schmidt M y Bastians H, Drug Resistance Updates, 2007, 10, 162-81].

Entonces, la anulación del punto de verificación de la mitosis a través de la inhibición farmacológica de la quinasa Mps-1 o de otros componentes del punto de verificación de la mitosis representa un nuevo abordaje para el tratamiento de trastornos proliferativos, incluyendo los tumores sólidos, tales como los carcinomas, los sarcomas, las leucemias o los tumores malignos linfáticos, o de otros trastornos asociados a una proliferación celular descontrolada.

En los antecedentes técnicos se han descripto diversos compuestos que presentan un efecto de inhibición sobre la quinasa Mps-1.

En W0 2009/024824 A1 se describen 2-anilinopurin-8-onas como inhibidores de Mps-1 que pueden usarse en el tratamiento de trastornos proliferativos. En W0 2010/124826 A1 se describen compuestos de imidazoquinoxalina sustituida como inhibidores de la quinasa Mps-1 o de TTK. En W0 2011/026579 A1 se describen aminoquinoxalinas sustituidas como inhibidores de Mps-1.

En W02011/157688(A1), W02011/063908(A1), W02011/064328(A1), W02011063907(A1) y W02012/143329(A1) se divulgan compuestos triazolpiridina sustituidos como inhibidores de la quinasa Mps-1.

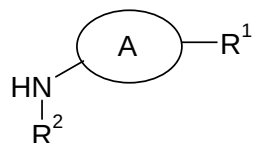
Sin embargo, en el estado del arte descrito previamente no se describen los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo o una mezcla de los mismos, como se describe y define en la presente, y denominados de aquí en adelante "compuestos de la presente invención", o su actividad farmacológica. Ahora se ha encontrado, y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la invención presentan propiedades sorprendentes y ventajosas.

En particular, sorprendentemente se ha descubierto que

los compuestos de la presente invención inhiben de manera efectiva la quinasa Mps-1, por lo que pueden ser usados para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada, o de enfermedades que están acompañadas por un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, por una respuesta inmune celular inapropiada o por una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celular descontrolada, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada están mediados por Mps-1, por ejemplo, los tumores hematológicos, los tumores sólidos y/o sus metástasis, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplásico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, incluyendo los tumores cerebrales y las metástasis cerebrales, los tumores del tórax, incluyendo los tumores de las células pulmonares no pequeñas y de las células pulmonares pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, los tumores del tracto urinario, incluyendo los tumores renales, vesicales y prostáticos, los tumores en la piel y los sarcomas, y/o sus metástasis.

RESUMEN de la invención

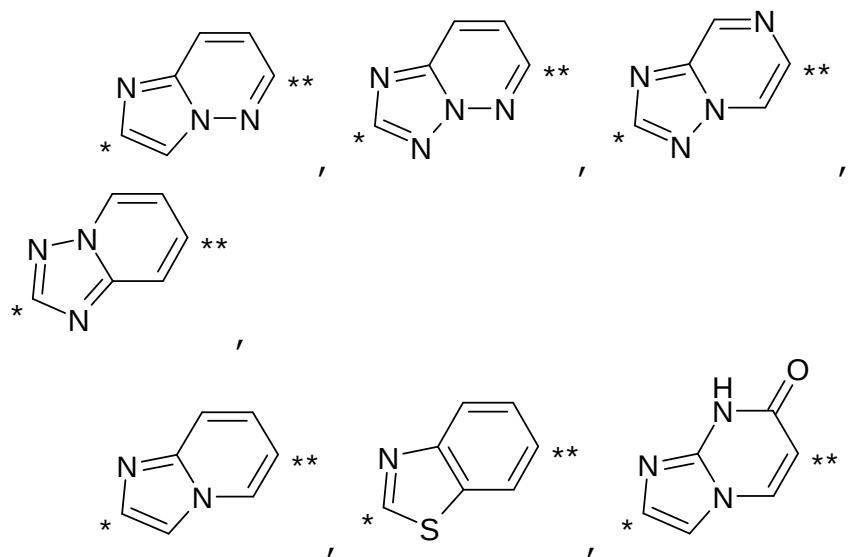
La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I):



(I)

en donde:

A se selecciona entre:



donde * representa el punto de unión al átomo de nitrógeno y ** representa el punto de unión al grupo R^1 ;

R^1 representa un grupo fenilo

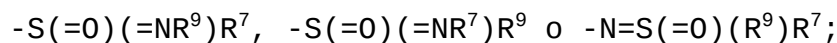
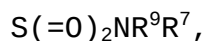
- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

-OH, -N(H)C(=O)R⁶, -N(R⁷)C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)NR⁶R⁷,
 -N(R⁷)C(=O)NR⁶R⁷, -NH₂, -NR⁶R⁷, -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)NR⁶R⁷;

y

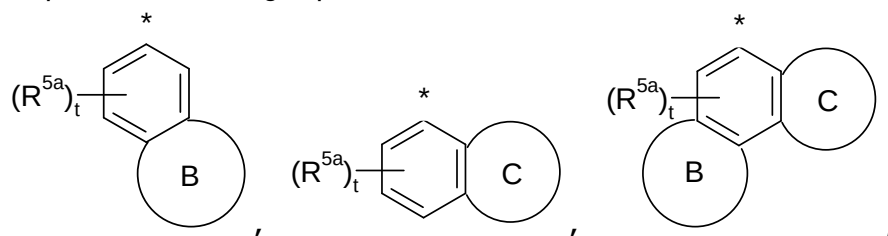
- que está opcionalmente sustituido, una o más veces,
 en forma idéntica o diferente, con un grupo C₁-C₆-
 alquilo;

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo
 seleccionado entre fenilo, piridilo; donde dicho grupo
 está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o
 diferente, con un sustituyente seleccionado entre:
 halo, hidroxilo, ciano, nitro, C₁-C₆-alquilo,
 halo-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, halo-C₁-C₆-alcoxi,
 hidroxilo-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo,
 halo-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo,
 R⁹-, R⁹-(C₁-C₆-alquilo), R⁹-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁹-(C₁-C₆-
 alcoxi),
 R⁹-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁹-(C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo),
 R⁹-(C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquil)-O-, -O-(CH₂)_n-C(=O)NR⁹R⁷,
 R⁹-O-, -C(=O)R⁹,
 -C(=O)O-R⁹, -OC(=O)-R⁹, -N(H)C(=O)R⁹, -N(R⁷)C(=O)R⁹, -
 N(H)C(=O)NR⁹R⁷,
 -N(R⁷)C(=O)NR⁹R⁷, -NR⁹R⁷, -C(=O)N(H)R⁹, -C(=O)NR⁹R⁷, R⁹-S-
 , R⁹-S(=O)-, R⁹-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁹, -N(R⁷)S(=O)R⁹, -
 S(=O)N(H)R⁹, -S(=O)NR⁹R⁷,
 -N(H)S(=O)₂R⁹, -N(R⁷)S(=O)₂R⁹, -S(=O)₂N(H)R⁹, -



O

R² representa un grupo seleccionado entre:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

B representa un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros; que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con halo, -CN, -OH, nitro, C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, halo-C₁-C₆-alcoxi, hidroxio-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, R⁸-(C₁-C₆-alcoxi), R⁸-O-, -NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, (C₃-C₆-cicloalquil)-(CH₂)_n-O-;

C representa un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros; que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con halo, -CN, -OH, nitro, C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alquilo, C₁-

C_6 -alcoxi,
 halo- C_1 - C_6 -alcoxi, hidroxio- C_1 - C_6 -alquilo,
 C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo, halo- C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -
 alquilo,
 R^8 -(C_1 - C_6 -alcoxi), R^8 -O-, $-NR^8R^7$, R^8 -S-, R^8 -S(=O)-, R^8 -
 S(=O)₂-,
 (C_3 - C_6 -cicloalquil)-(CH₂)_n-O-;

cada R^{5a}

en forma independiente representa un grupo seleccionado
 entre:

halo, ciano, nitro, C_1 - C_6 -alquilo, halo- C_1 - C_6 -alquilo,
 C_1 - C_6 -alcoxi,
 halo- C_1 - C_6 -alcoxi, hidroxio- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi-
 C_1 - C_6 -alquilo,
 halo- C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo, R^8 -(C_1 - C_6 -alcoxi), R^8 -O-
 , $-NR^8R^7$,
 R^8 -S-, R^8 -S(=O)-, R^8 -S(=O)₂-, (C_3 - C_6 -cicloalquil)-(CH₂)_n-
 O-;

R^6 representa un grupo seleccionado entre:

C_1 - C_6 -alquilo, C_3 - C_6 -cicloalquilo, heterocicloalquilo de
 entre 3 y 10 miembros, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_q-(C_3 -
 C_6 -cicloalquilo), -(CH₂)_q-heteroarilo,
 -(CH₂)_q-(heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros), -
 (CH₂)_q-arilo;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o

más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxilo, ciano, nitro, C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alquilo,

C₁-C₆-alcoxi, halo-C₁-C₆-alcoxi, hidroxilo-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo,

R⁸-(C₁-C₆-alquilo), R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(C₁-C₆-alcoxi),

R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo),

R⁸-(C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquil)-O-, arilo, R⁸-O-, -

C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸,

-OC(=O)-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷,

-N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷, -NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-

S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸, -N(R⁷)S(=O)R⁸, -

S(=O)N(H)R⁸, -S(=O)NR⁸R⁷,

-N(H)S(=O)₂R⁸, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(H)R⁸, -

S(=O)₂NR⁸R⁷,

-S(=O)(=NR⁸)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁸, -N=S(=O)(R⁸)R⁷;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo C₁-C₆-alquilo, o C₃-C₆-cicloalquilo;

o

R⁶ y R⁷,

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 3 y 10

miembros;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un grupo C₁-C₆-alquilo o C₃-C₆-cicloalquilo;

R⁹ representa un grupo C₁-C₆-alquilo o C₃-C₆-cicloalquilo;

o

R⁹ y R⁷,

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros;

que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

n, m, p

representan, en forma independiente entre sí, el entero 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

q representa el entero 0, 1, 2 o 3;

y

t representa el entero 0, 1 o 2;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

La presente invención se relaciona además con métodos de preparación de compuestos de la fórmula general (I), con composiciones farmacéuticas y con combinaciones que comprenden dichos compuestos, con el uso de dichos compuestos en la elaboración de una composición farmacéutica

para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, así como con compuestos intermediarios que son de utilidad en la preparación de dichos compuestos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los términos mencionados en el presente texto tienen preferentemente los siguientes significados:

Los términos "átomo de halógeno", "halo" o "Hal" se refieren a átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo.

El término " C_1 - C_{10} -alquilo" preferiblemente significa un grupo hidrocarburo monovalente saturado, lineal o ramificado, que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, *iso*-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *neo*-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero de los mismos. En particular, dicho grupo tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono (" C_1 - C_6 -alquilo"), más particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono (" C_1 - C_4 -alquilo"), por ejemplo un grupo metilo,

etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo; aún más particularmente tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono ("C₁-C₃-alquilo"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo- o iso-propilo.

El término "C₁-C₁₀-alquilenos" preferiblemente significa un grupo hidrocarburo bivalente, saturado, lineal o ramificado, que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, 2-metilbutileno, n-hexileno, 3-metilpentileno, o un isómero de los mismos. En particular, dicho grupo es lineal y tiene 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono ("C₂-C₅-alquilenos"), por ejemplo un grupo etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, más particularmente de 3 ó 4 átomos de carbono ("C₃-C₄-alquilenos"), por ejemplo un grupo n-propileno o n-butileno.

El término "halo-C₁-C₆-alquilo" debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado saturado en el cual el término "C₁-C₆-alquilo" tiene los valores que se definen precedentemente, y en el cual uno o más átomos de hidrógeno se reemplaza por un átomo de halógeno, de igual o diferente manera, por ejemplo un átomo de halógeno en forma independiente de otro. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-C₁-C₆-alquilo es, por ejemplo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, o -CH₂CF₃.

El término "hidroxi-C₁-C₆-alquilo" preferiblemente significa un grupo de hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado, en el cual el término "C₁-C₆-alquilo" es como se definió *supra*, y en donde uno o más átomos de hidrógeno es reemplazado por un grupo hidroxilo, siempre que no se reemplace más de un átomo de hidrógeno unido a un solo átomo de carbono. Dicho grupo hidroxi-C₁-C₆-alquilo- es, por ejemplo, -CH₂OH, -CH₂CH₂-OH, -C(OH)H-CH₃ o -C(OH)H-CH₂OH.

El término "C₁-C₆-alcoxi" preferiblemente significa un grupo de hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado, de la fórmula -O-(C₁-C₆-alquilo), en donde el término "C₁-C₆-alquilo" es como se definió *supra*, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *ter*-butoxi, *sec*-butoxi, pentoxi, *iso*-pentoxi o *n*-hexoxi, o un isómero de los mismos.

El término "halo-C₁-C₆-alcoxi" preferiblemente significa un grupo C₁-C₆-alcoxi monovalente, saturado, lineal o ramificado, como se definió *supra*, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno es reemplazado, de manera idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-C₁-C₆-alcoxi es, por ejemplo, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCF₂CF₃ o -OCH₂CF₃.

El término "C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo" debe entenderse preferentemente como un grupo C₁-C₆-alquilo monovalente,

saturado, ramificado o lineal, como se define precedentemente, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de igual o diferente manera, por un grupo C₁-C₆-alcoxi, como se define precedentemente, por ejemplo un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxialquilo, iso-propoxialquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, ter-butoxialquilo, sec-butoxialquilo, pentiloxialquilo, iso-pentiloxialquilo, hexiloxialquilo, o un isómero del mismo.

El término "halo-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo" debe entenderse preferentemente como un grupo C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo lineal o ramificado monovalente saturado, como se define precedentemente, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de igual o diferente manera, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo es, por ejemplo, -CH₂CH₂OCF₃, -CH₂CH₂OCHF₂, -CH₂CH₂OCH₂F, -CH₂CH₂OCF₂CF₃, o -CH₂CH₂OCH₂CF₃.

El término "C₂-C₁₀-alqueno" debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene una o más uniones dobles, y el cual tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, particularmente 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono ("C₂-C₆-alqueno"), más particularmente 2 ó 3 átomos de carbono ("C₂-C₃-alqueno"), debiéndose entender que en el

caso en el cual dicho grupo alqueno contiene más de una unión doble, luego dichas uniones dobles pueden estar aisladas o conjugadas entre sí. Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo,

(Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo, o metilhexadienilo. Particularmente, dicho grupo es vinilo o alilo.

El término “C₂-C₁₀-alquinilo” debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado que contiene una o más uniones triples, y que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de

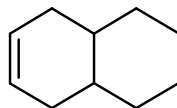
carbono, particularmente 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono (“C₂-C₆-alquinilo”), más particularmente 2 ó 3 átomos de carbono (“C₂-C₃-alquinilo”),. Dicho grupo C₂-C₁₀-alquinilo es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo, o 3,3-dimetilbut-1-inilo. Particularmente, dicho grupo alquinilo es etinilo, prop-1-inilo, o prop-2-inilo.

El término “C₃-C₁₀-cicloalquilo” se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico, monovalente, saturado, que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono (“C₃-C₁₀-cicloalquilo”). Dicho grupo C₃-C₁₀-cicloalquilo es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo, un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,

ciclooctilo, ciclonoñilo o ciclodecilo, o un anillo de hidrocarburo bicíclico, por ejemplo, un anillo perhidropentalenileno o decalino. En particular, dicho anillo contiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono ("C₃-C₆-cicloalquilo").

El término "C₃-C₆-cicloalquilo" se refiere a un grupo (C₃-C₆-cicloalquil)-O- en donde el "C₃-C₆-cicloalquilo" es como se define en la presente. Los ejemplos incluyen, pero en un sentido no taxativo, ciclopropanoxi y ciclobutanoxi.

El término "C₄-C₁₀-cicloalqueno" preferiblemente significa un anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico, monovalente, no aromático, que contiene 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro enlaces dobles, conjugados o no, según lo permita el tamaño de dicho anillo cicloalqueno. Dicho grupo C₄-C₁₀-cicloalqueno es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo, un anillo ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo, o un hidrocarburo bicíclico como por ejemplo



El término "C₅-C₈-cicloalqueno" se refiere a un grupo (C₅-C₈-cicloalqueno)-O-, en donde el "C₅-C₈-cicloalqueno" es como se define en la presente.

El término "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros", significa un anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico,

monovalente, saturado, que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre: C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, N)R^a), en donde R^a representa un átomo de hidrógeno, o un grupo C₁-C₆-alquilo; donde es posible que dicho grupo heterocicloalquilo se una al resto de la molécula por medio de cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, del átomo de nitrógeno.

En particular, dicho heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros puede contener 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos mencionados previamente (un "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros"), más particularmente dicho heterocicloalquilo puede contener 4 ó 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos mencionados previamente (un "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros").

En particular, y en un sentido no taxativo, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un azetidino, oxetano, o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, dioxolino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropirano, piperidino, morfolino, ditiono, tiomorfolino, piperazino o tritiano, o un anillo de 7 miembros, tal como, por ejemplo, un anillo diazepano.

Dicho heterocicloalquilo puede ser bicíclico, tal como, en un sentido no taxativo, un anillo de 5,5 miembros, por ejemplo un anillo hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo, o un anillo bicíclico de 5,6 miembros, por ejemplo, un anillo hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo.

Dicho heterocicloalquilo puede ser espirocíclico, tal como, en un sentido no taxativo, por ejemplo un anillo 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano o un anillo 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octano o un anillo 2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano.

El término "heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros", significa un anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico, monovalente, insaturado, no aromático, que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre: C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, N(R^a), en donde R^a representa un átomo de hidrógeno, o un grupo C₁-C₆-alquilo; donde es posible que dicho grupo heterocicloalqueno se una al resto de la molécula por medio de cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, del átomo de nitrógeno. Los ejemplos de dicho heterocicloalqueno comprenden, por ejemplo, un grupo 4H-piraniilo, 2H-piraniilo, 3H-diaziriniilo, 2,5-dihidro-1H-pirroliliilo, [1,3]dioxoliliilo, 4H-[1,3,4]tiadiaziniilo, 2,5-dihidrofuraniilo, 2,3-dihidrofuraniilo, 2,5-dihidrotiofeniilo, 2,3-dihidrotiofeniilo, 4,5-dihidrooxazoliliilo o 4H-[1,4]tiaziniilo.

El término "anillo heterocíclico", según se usa en el término "anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros", o "anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros" o "anillo heterocíclico de 4 a 5 miembros", por ejemplo, según se usa en la definición de los compuestos de la fórmula general (I) definida en la presente, significa un anillos de hidrocarburo monocíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático, que contiene 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono, y uno o más grupos que continenen heteroátomos seleccionados entre-C(=O)-, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, =N-, -N(H)-, -N(R'')-, en donde R'' representa un grupo C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, -C(=O)-(C₁-C₆-alquilo) o -C(=O)-(C₁-C₆-cicloalquilo).

El término "arilo" debe entenderse preferentemente como un anillo hidrocarburo mono, bi o tricíclico monovalente aromático o parcialmente aromático que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos de carbono (un grupo "C₆-C₁₄-arilo"), particularmente un anillo que tiene 6 átomos de carbono (un grupo "C₆-arilo"), por ejemplo un grupo fenilo, o un grupo bifenilo, o un anillo que tiene 9 átomos de carbono (un grupo "C₉-arilo"), por ejemplo un grupo indanilo o indenilo, o un anillo que tiene 10 átomos de carbono (un grupo "C₁₀-arilo"), por ejemplo un grupo tetralinilo, dihidronaftilo, o naftilo, o un anillo que tiene 13 átomos de carbono, (un grupo "C₁₃-arilo"), por ejemplo un grupo fluorenilo, o un

anillo que tiene 14 átomos de carbono, (un grupo "C₁₄-arilo"), por ejemplo un grupo antranilo. Preferiblemente, el grupo arilo es un grupo fenilo.

El término "heteroarilo" se entiende preferentemente como un sistema de anillos monovalente, mono, bi o tricíclico aromático que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos del anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 14 miembros"), particularmente 5 ó 6 ó 9 ó 10 átomos, y el cual contiene al menos un heteroátomo el cual puede ser idéntico o diferente, donde dicho heteroátomo es tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y además en cada caso puede ser benzocondensado. Particularmente, heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo *etc.*, y benzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, *etc.*; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, *etc.*, y benzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, *etc.*; o azocinilo, indolizinilo, purinilo, *etc.*, y benzo derivados de los mismos; o cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftpiridinilo, pteridinilo, carbazolilo,

acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, o oxepinilo, etc. El término " C_1-C_6 ", según se lo utiliza a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de " C_1-C_6 -alquilo", " C_1-C_6 -haloalquilo", " C_1-C_6 -alcoxi", o " C_1-C_6 -haloalcoxi" debe entenderse como un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término " C_1-C_6 " debe interpretarse como cualquier subrango comprendido por el mismo, por ejemplo C_1-C_6 , C_2-C_5 , C_3-C_4 , C_1-C_2 , C_1-C_3 , C_1-C_4 , C_1-C_5 ; particularmente C_1-C_2 , C_1-C_3 , C_1-C_4 , C_1-C_5 , C_1-C_6 ; más particularmente C_1-C_4 ; en el caso de " C_1-C_6 -haloalquilo" o " C_1-C_6 -haloalcoxi" aún más particularmente C_1-C_2 .

De manera similar, según se lo utiliza aquí, el término " C_2-C_6 ", según se lo utiliza a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de " C_2-C_6 -alquenilo" y " C_2-C_6 -alquinilo", debe entenderse como un grupo alquenilo o un grupo alquinilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, por ejemplo 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término " C_2-C_6 " debe interpretarse como cualquier subrango comprendido por el mismo, por ejemplo C_2-C_6 , C_3-C_5 , C_3-C_4 , C_2-C_3 , C_2-C_4 , C_2-C_5 ; particularmente C_2-C_3 .

Además, según se lo utiliza aquí, el término " C_3-C_6 ", según se lo utiliza a lo largo de este texto, por ejemplo en

el contexto de la definición de "C₃-C₆-cicloalquilo", debe entenderse como un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, por ejemplo 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término "C₃-C₆" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido por el mismo, por ejemplo C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆; particularmente C₃-C₆.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos del átomo designado está reemplazado con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias existentes, y que el resultado de dicha sustitución sea un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables están permitidas pero solamente si dichas combinaciones dan como resultado un compuesto estable.

El término "opcionalmente sustituido" se refiere a una sustitución opcional con los grupos, los radicales o las porciones especificadas.

Como se lo usa en la presente, el término "grupo saliente" hace referencia a un átomo o un grupo de átomos que es desplazado en una reacción química, en forma de una especie estable que arrastra los electrones del enlace. Preferiblemente, el grupo saliente se selecciona del grupo que comprende un grupo halógeno, particularmente cloro, bromo o iodo, metanosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo,

trifluorometanosulfoniloxilo, nonafluorobutanosulfoniloxilo,
 (4-bromo-benceno)sulfoniloxilo, (4-nitro-
 benceno)sulfoniloxilo, (2-nitro-benceno)-sulfoniloxilo, (4-
 isopropil-benceno)sulfoniloxilo, (2,4,6-tri-isopropil-
 benceno)-sulfoniloxilo, (2,4,6-trimetil-
 benceno)sulfoniloxilo, (4-tertbutil-benceno)sulfoniloxilo,
 benzenosulfoniloxilo y (4-metoxi-benceno)sulfoniloxilo.

Según se usa en la presente, el término “grupo protector” es un grupo protector unido a un nitrógeno en los intermediarios usados en la preparación de los compuestos de la fórmula general **I**. Dichos grupos se introducen, por ejemplo, por modificación química del respectivo grupo amino con el fin de lograr quimioselectividad en la subsiguiente reacción química. Los grupos protectores de grupos amino se describen, por ejemplo, en T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999; más específicamente, dichos grupos se pueden seleccionar entre grupos sulfonilo sustituidos, tales como mesilo, tosilo o fenilsulfonilo, grupos acilo tales como benzoílo, acetilo o tetrahidropiranoílo, o grupos basados en carbamato, tal como *ter*-butoxicarbonilo (Boc), o pueden incluir silicona, tal como, por ejemplo, en el 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM).

Como se lo usa en la presente, el término “uno o más”, por ejemplo, en la definición de los sustituyentes de los

compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, ha de interpretarse como “una, dos, tres, cuatro o cinco”, particularmente una, dos, tres o cuatro, más particularmente una, dos o tres, más particularmente una o dos”.

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como aquella en donde por lo menos un átomo es reemplazado por otro átomo con el mismo número atómico pero con una masa atómica diferente de la masa atómica que habitualmente o predominantemente existe en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I e ^{131}I , respectivamente. Altunas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en donde se incorpora uno o más isótopos radioactivos, tal como ^3H o ^{14}C , son de utilidad en los estudios de la distribución de tejidos sustrato y/o de drogas. Los isótopos tritiados y de carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren en particular por lo fáciles que son de preparar y detectar. Además, la sustitución con isótopos,

tal como deuterio, puede conferir determinadas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o menores requerimientos de dosificación, por lo que pueden resultar preferibles bajo determinadas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención generalmente se pueden preparar mediante procedimientos convencionales conocidos por un especialista en el arte, tal como mediante métodos ilustrativos o mediante las preparaciones que se describen más adelante en los ejemplos usando las variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

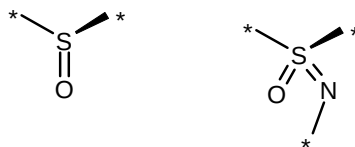
Cuando en la presente se usa la forma en plural de la palabra, los compuestos, sales, formas polimórficas, hidratos, solvatos y semejantes, se considera que también comprende un solo compuesto, sal, forma polimórfica, isómero, hidrato, solvato o semejantes.

Un "compuesto estable" o una "estructura estable" representan un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento, con un grado de pureza útil para formar una mezcla de reacción y para formularlo en un agente terapéutico eficaz.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la localización y la naturaleza de los distintos sustituyentes

deseados. Puede haber átomos de carbono asimétricos en la configuración (*R*) o (*S*), lo cual dará como resultado mezclas racémicas en el caso de un solo centro asimétrico, y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En determinados casos, también puede haber asimetría presente debido a la rotación restringida alrededor de un enlace determinado, por ejemplo, el enlace central que une los dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

Los compuestos de la presente invención pueden contener átomos de azufre que son asimétricos, tal como un grupo sulfóxido o sulfoximina asimétrico, de la siguiente estructura:



a modo de ejemplo, en donde * indica los átomos por donde se puede unir el resto de la molécula.

Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en la forma *cis* o *trans*. Todas estas configuraciones (incluyendo los enantiómeros y los diastereómeros) han de quedar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Dentro del alcance de la

presente invención también se incluyen los isómeros y estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas separados, puros o parcialmente purificados de los compuestos de esta invención. La purificación y la separación de dichos materiales se pueden efectuar usando técnicas estándar conocidas en la técnica.

Los estereoisómeros puros se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o una base ópticamente activo o por formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de los ácidos apropiados son el ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluitartárico y canforsulfónico. Pueden separarse las mezclas de diastereoisómeros en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y/o químicas, empleando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos entonces se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para separar isómeros ópticos comprende el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas quirales para HPLC), con o sin una derivatización convencional, elegida óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas quirales de HPLC apropiadas son producidas por Daicel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel

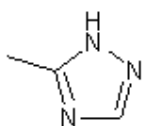
OJ, entre muchos otros, todos los cuales se pueden seleccionar de forma rutinaria. También son de utilidad las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Del mismo modo, pueden obtenerse los compuestos ópticamente activos de la presente invención por síntesis quiral, usando materiales iniciales ópticamente activos.

Con el fin de diferenciar los distintos tipos de isómeros unos de otros, puede usarse la Sección E de las reglas de la IUPAC como referencia (*Pure Appl Chem* **45**, 11-30, 1976).

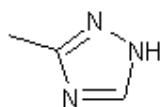
La presente invención abarca todos los estereoisómeros posibles de los compuestos de la presente invención, que pueden tomar la forma de estereoisómeros individuales o de mezclas de dichos estereoisómeros, por ejemplo, isómeros (R) o (S) o isómeros (E) o (Z), en cualquier proporción. El aislamiento de un único estereoisómero de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un único enantiómero o un único diastereómero, puede efectuarse con cualquier método conocido en la técnica, tal como la cromatografía, especialmente, por ejemplo, la cromatografía quiral.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga una unidad de pirazol como un grupo heteroarilo, por ejemplo, podrá existir como un tautómero 1H, como un tautómero 2H o incluso como una

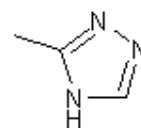
mezcla de los dos tautómeros en cualquier cantidad. Cualquier compuesto que contenga una unidad de triazol, por ejemplo, podrá existir como un tautómero 1H, como un tautómero 2H, como un tautómero 4H o incluso como una mezcla de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H en cualquier cantidad.



tautómero 1H



tautómero 2H



tautómero 4H

La presente invención abarca todos los tautómeros posibles de los compuestos de la presente invención, que pueden tomar la forma de tautómeros individuales o de mezclas de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, que se definen como aquellos compuestos de la presente invención que presentan al menos un nitrógeno oxidado. La presente invención abarca todos los N-óxidos posibles.

La presente invención también se relaciona con las formas útiles de los compuestos que se describen en la presente, tales como los metabolitos, los hidratos, los solvatos, las sales, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables, y los co-precipitados.

Cuando los compuestos de la presente invención contengan solventes polares, particularmente agua, metanol o etanol, por ejemplo, como un elemento estructural de su red

cristalina, podrán existir como un hidrato o como un solvato. La cantidad de los solventes polares, particularmente del agua, puede presentarse en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de los solvatos estequiométricos, por ejemplo, los hidratos, son posibles los hemi, (semi), mono, sesqui, di, tri, tetra, penta-solvatos o hidratos, respectivamente, etcétera. La presente invención abarca todos estos hidratos o solvatos.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas libres, por ejemplo, como una base libre, como un ácido libre o como un zwitterión, o pueden existir en forma de sales. Dichas sales pueden ser cualquier sal, que puede ser una sal de adición ácida orgánica o inorgánica, particularmente una sal de adición ácida orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, lo que constituye el uso habitual en la farmacia.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sal de adición ácida inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica, de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, *et al.* "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. **1977**, 66, 1-19.

Una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de la presente invención, que contiene un átomo de nitrógeno en una cadena o en un anillo,

por ejemplo, que es suficientemente básico, tal como una sal de adición ácida con un ácido inorgánico, tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como el ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfónico, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalenodisulfónico, canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico, o tiociánico, por ejemplo.

Además, otra sal apropiada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención es una sal de metal alcalino suficientemente ácida, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalino térreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o

una sal con una base orgánica que proporciona un catión aceptable para el uso fisiológico, por ejemplo, una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, dicitclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol o con una sal de amonio cuaternario, tal como tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(*n*-propil)amonio, tetra(*n*-butil)amonio o *N*-bencil-*N,N,N*-trimetilamonio.

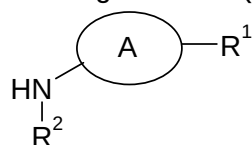
Aquellos versados en la técnica comprenderán además que las sales de adición ácida de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado utilizando cualquiera de los numerosos métodos conocidos. Como alternativa, se pueden preparar sales de metales alcalinos y alcalino-térreos de los compuestos ácidos de la invención por reacción de los compuestos de la invención con la base apropiada utilizando diversos métodos conocidos.

La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención, que pueden tomar la forma de sales individuales o de mezclas de cualquiera de dichas sales, en cualquier proporción.

Además, la presente invención abarca todas las formas cristalinas o las formas polimórficas posibles de los compuestos de la presente invención, que pueden ser formas

polimórficas individuales o mezclas de más de una forma polimórfica, en cualquier proporción.

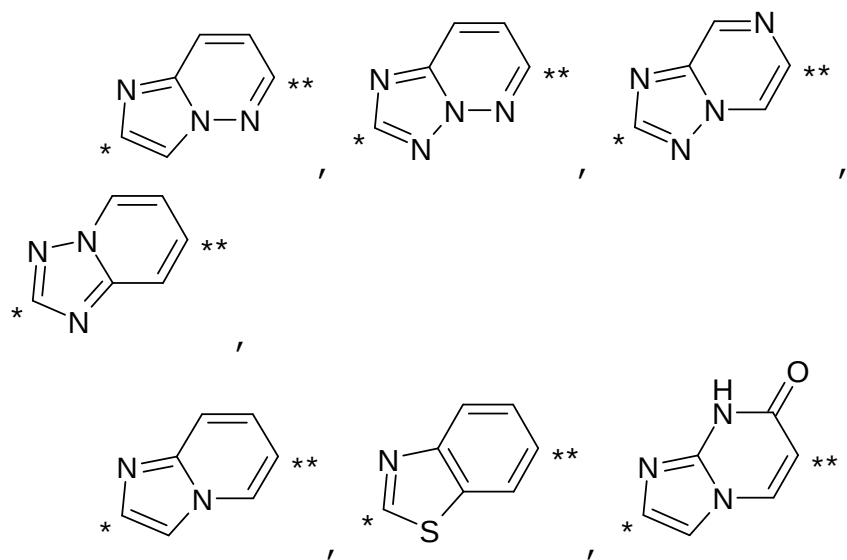
De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I):



(I)

en donde:

A se selecciona entre:



donde * representa el punto de unión al átomo de nitrógeno y ** representa el punto de unión al grupo R^1 ;

R^1 representa un grupo fenilo

- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado

entre:

-OH, -N(H)C(=O)R⁶, -N(R⁷)C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)NR⁶R⁷,
-N(R⁷)C(=O)NR⁶R⁷, -NH₂, -NR⁶R⁷, -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)NR⁶R⁷;

y

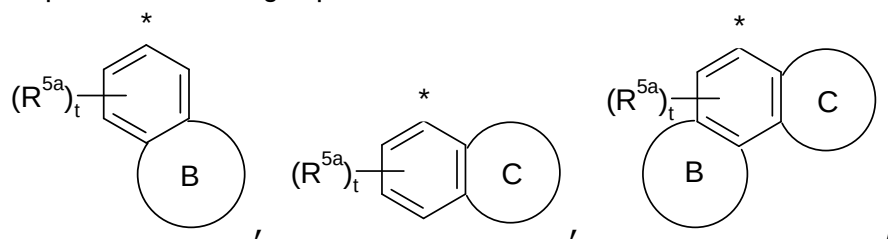
- que está opcionalmente sustituido, una o más veces,
en forma idéntica o diferente, con un grupo C₁-C₆-
alquilo;

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo
seleccionado entre fenilo, piridilo; donde dicho grupo
está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o
diferente, con un sustituyente seleccionado entre:
halo, hidroxilo, ciano, nitro, C₁-C₆-alquilo,
halo-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, halo-C₁-C₆-alcoxi,
hidroxilo-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo,
halo-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo,
R⁹-, R⁹-(C₁-C₆-alquilo), R⁹-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁹-(C₁-C₆-
alcoxi),
R⁹-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁹-(C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo),
R⁹-(C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquil)-O-, -O-(CH₂)_n-C(=O)NR⁹R⁷,
R⁹-O-, -C(=O)R⁹,
-C(=O)O-R⁹, -OC(=O)-R⁹, -N(H)C(=O)R⁹, -N(R⁷)C(=O)R⁹, -
N(H)C(=O)NR⁹R⁷,
-N(R⁷)C(=O)NR⁹R⁷, -NR⁹R⁷, -C(=O)N(H)R⁹, -C(=O)NR⁹R⁷, R⁹-S-
, R⁹-S(=O)-, R⁹-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁹, -N(R⁷)S(=O)R⁹, -
S(=O)N(H)R⁹, -S(=O)NR⁹R⁷,

-N(H)S(=O)₂R⁹, -N(R⁷)S(=O)₂R⁹, -S(=O)₂N(H)R⁹, -
 S(=O)₂NR⁹R⁷,
 -S(=O)(=NR⁹)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁹ o -N=S(=O)(R⁹)R⁷;

O

R² representa un grupo seleccionado entre:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

B representa un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros; que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con halo, -CN, -OH, nitro, C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, halo-C₁-C₆-alcoxi, hidroxio-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, R⁸-(C₁-C₆-alcoxi), R⁸-O-, -NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, (C₃-C₆-cicloalquil)-(CH₂)_n-O-;

C representa un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros; que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con halo,

-CN, -OH, nitro, C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi,
halo-C₁-C₆-alcoxi, hidroxio-C₁-C₆-alquilo,
C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-
alquilo,
R⁸-(C₁-C₆-alcoxi), R⁸-O-, -NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-
S(=O)₂-,
(C₃-C₆-cicloalquil)-(CH₂)_n-O-;

cada R^{5a}

en forma independiente representa un grupo seleccionado entre:

halo, ciano, nitro, C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alquilo,
C₁-C₆-alcoxi,
halo-C₁-C₆-alcoxi, hidroxio-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-
C₁-C₆-alquilo,
halo-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, R⁸-(C₁-C₆-alcoxi), R⁸-O-
, -NR⁸R⁷,
R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, (C₃-C₆-cicloalquil)-(CH₂)_n-
O-;

R⁶ representa un grupo seleccionado entre:

C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, heterocicloalquilo de
entre 3 y 10 miembros, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_q-(C₃-
C₆-cicloalquilo), -(CH₂)_q-heteroarilo, -(CH₂)_q-
(heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros), -(CH₂)_q-
arilo;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxilo, ciano, nitro, C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alquilo,

C₁-C₆-alcoxi, halo-C₁-C₆-alcoxi, hidroxilo-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo,

R⁸-(C₁-C₆-alquilo), R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(C₁-C₆-alcoxi),

R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo),

R⁸-(C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquil)-O-, arilo, R⁸-O-, -

C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸,

-OC(=O)-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷,

-N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷, -NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-

S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸, -N(R⁷)S(=O)R⁸, -

S(=O)N(H)R⁸, -S(=O)NR⁸R⁷,

-N(H)S(=O)₂R⁸, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(H)R⁸, -

S(=O)₂NR⁸R⁷,

-S(=O)(=NR⁸)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁸, -N=S(=O)(R⁸)R⁷;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo C₁-C₆-alquilo, o C₃-C₆-cicloalquilo;

o

R⁶ y R⁷,

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos,

representan un grupo heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros;

R^8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_1-C_6 -alquilo o C_3-C_6 -cicloalquilo;

R^9 representa un grupo C_1-C_6 -alquilo o C_3-C_6 -cicloalquilo;

o

R^9 y R^7 ,

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros;

que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, preferentemente con fluoro;

n , m , p

representan, en forma independiente entre sí, el entero 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

q representa el entero 0, 1, 2 o 3;

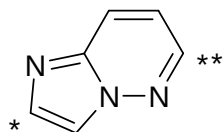
y

t representa el entero 0, 1 o 2;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En una forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

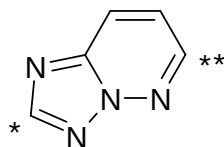
A representa:



donde * representa el punto de unión al átomo de nitrógeno y ** representa el punto de unión al grupo R^1 .

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

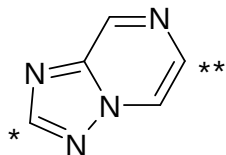
A representa:



donde * representa el punto de unión al átomo de nitrógeno y ** representa el punto de unión al grupo R^1 .

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

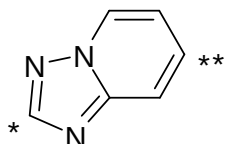
A representa:



donde * representa el punto de unión al átomo de nitrógeno y ** representa el punto de unión al grupo R^1 .

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

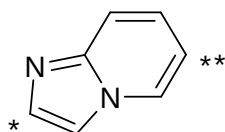
A representa:



donde * representa el punto de unión al átomo de nitrógeno y ** representa el punto de unión al grupo R^1 .

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

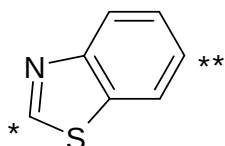
A representa:



donde * representa el punto de unión al átomo de nitrógeno y ** representa el punto de unión al grupo R^1 .

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

A representa:

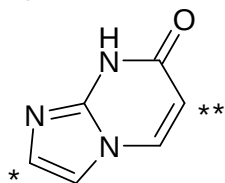


donde * representa el punto de unión al átomo de nitrógeno y ** representa el punto de unión al grupo R^1 .

En otra forma de realización preferida, la invención se

relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

A representa:



donde * representa el punto de unión al átomo de nitrógeno y ** representa el punto de unión al grupo R^1 .

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa un grupo fenilo

- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

-OH, -N(H)C(=O) R^6 , -NH₂, -C(=O)N(H) R^6 ;

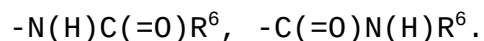
y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo C₁-C₆-alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

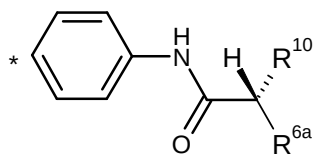
R^1 representa un grupo fenilo

- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:



En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa

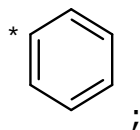


donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^{10} representa un grupo seleccionado entre: C_1 - C_3 -alquilo, hidroxí- C_1 - C_3 -alquilo, $\text{N}(\text{H})(\text{R}^8)$ - C_1 - C_3 -alquilo;

y

R^{6a} representa un grupo



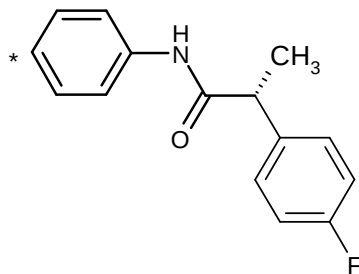
;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo metilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En una forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R^2 representa un grupo fenilo o un grupo piridilo
 - que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxilo, ciano, nitro, C_1 - C_6 -alquilo,
 halo- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alcoxi,
 hidroxilo- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo,
 halo- C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo,
 $-C(=O)R^9$, $-C(=O)O-R^9$, $-OC(=O)-R^9$, $-N(H)C(=O)R^9$, $-N(R^7)C(=O)R^9$,
 $-N(H)C(=O)NR^9R^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^9R^7$, $-NR^9R^7$, $-C(=O)N(H)R^9$,
 $-C(=O)NR^9R^7$, R^9-S- , $R^9-S(=O)-$, $R^9-S(=O)_2-$, $-N(H)S(=O)R^9$,
 $-N(R^7)S(=O)R^9$, $-S(=O)N(H)R^9$,
 $-S(=O)NR^9R^7$, $-N(H)S(=O)_2R^9$, $-N(R^7)S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(H)R^9$,
 $-S(=O)_2NR^9R^7$,
 $-S(=O)(=NR^9)R^7$, $-S(=O)(=NR^7)R^9$ o $-N=S(=O)(R^9)R^7$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R^2 representa un grupo fenilo

- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

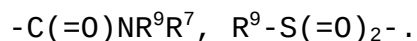
halo, hidroxilo, ciano, nitro, C_1 - C_6 -alquilo, halo- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alcoxi, hidroxilo- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo, halo- C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo, $-C(=O)R^9$, $-C(=O)O-R^9$, $-OC(=O)-R^9$, $-N(H)C(=O)R^9$, $-N(R^7)C(=O)R^9$, $-N(H)C(=O)NR^9R^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^9R^7$, $-NR^9R^7$, $-C(=O)N(H)R^9$, $-C(=O)NR^9R^7$, R^9-S- , $R^9-S(=O)-$, $R^9-S(=O)_2-$, $-N(H)S(=O)R^9$, $-N(R^7)S(=O)R^9$, $-S(=O)N(H)R^9$, $-S(=O)NR^9R^7$, $-N(H)S(=O)_2R^9$, $-N(R^7)S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(H)R^9$, $-S(=O)_2NR^9R^7$, $-S(=O)(=NR^9)R^7$, $-S(=O)(=NR^7)R^9$ o $-N=S(=O)(R^9)R^7$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R^2 representa un grupo fenilo

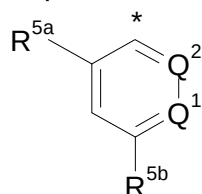
- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, ciano, C_1 - C_6 -alcoxi, hidroxilo- C_1 - C_6 -alquilo, $-NR^9R^7$,



En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R^2 representa



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^{5a} representa un grupo seleccionado entre: C_1 - C_4 -alcoxi, halo- C_1 - C_4 -alcoxi, C_1 - C_4 -alquilo;

R^{5b} representa un grupo seleccionado entre: $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^7$, $-\text{NR}^9\text{R}^7$, $\text{R}^9-\text{S}(=\text{O})_2-$;

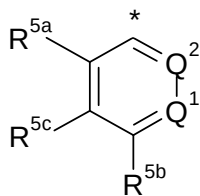
Q^1 representa CH o N;

Q^2 representa CH o N;

con la condición de que Q^1 representa CH si Q^2 representa N, y Q^2 representa CH si Q^1 representa N.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R^2 representa



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:

C_1 - C_4 -alcoxi, preferentemente metoxi, -CN;

R^{5b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre:

$-NR^9R^7$, $-C(=O)NR^9R^7$, $R^7-S(=O)_2-$, hidroxí- C_1 - C_6 -alquilo;

R^{5c} representa halo, preferentemente fluoro;

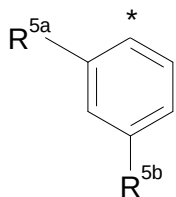
Q^1 representa CH o N;

Q^2 representa CH o N;

con la condición de que Q^1 representa CH si Q^2 representa N, y Q^2 representa CH si Q^1 representa N.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R^2 representa



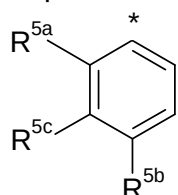
donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^{5a} representa un grupo seleccionado entre: C_1 - C_4 -alcoxi,
halo- C_1 - C_4 -alcoxi,
 C_1 - C_4 -alquilo;

R^{5b} representa un grupo seleccionado entre: $-C(=O)N(H)R^9$, $-C(=O)NR^9R^7$,
 $-NR^9R^7$, $R^9-S(=O)_2-$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R^2 representa



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:

C_1 - C_4 -alcoxi, preferentemente metoxi, $-CN$;

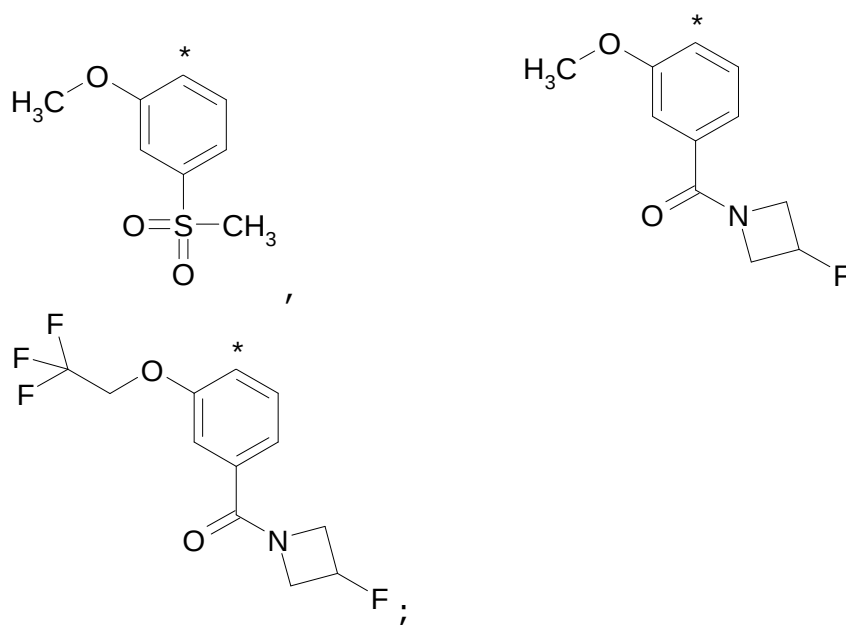
R^{5b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre:

$-NR^9R^7$, $-C(=O)NR^9R^7$, $R^7-S(=O)_2-$, hidroxio- C_1 - C_6 -alquilo;

R^{5c} representa halo, preferentemente fluoro.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

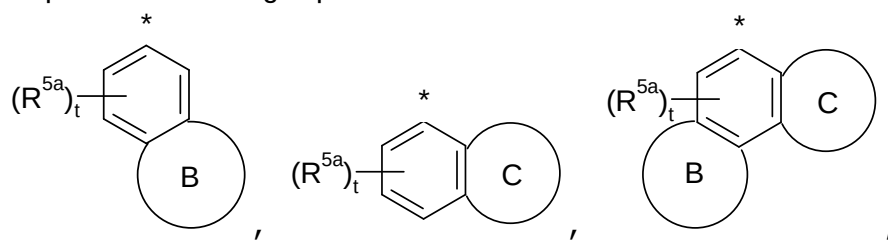
R^2 representa un grupo seleccionado entre:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

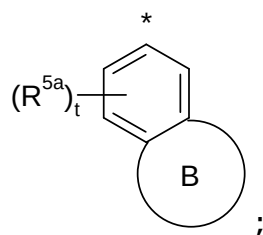
R^2 representa un grupo seleccionado entre:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

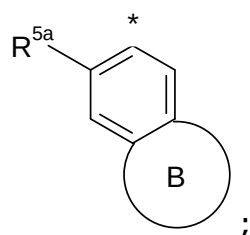
En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R^2 representa



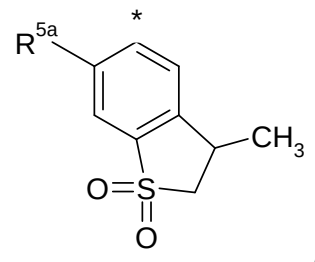
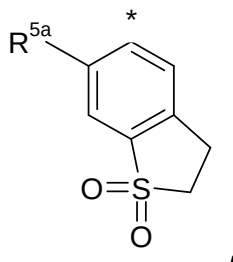
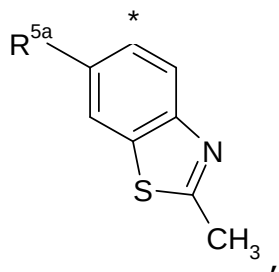
donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

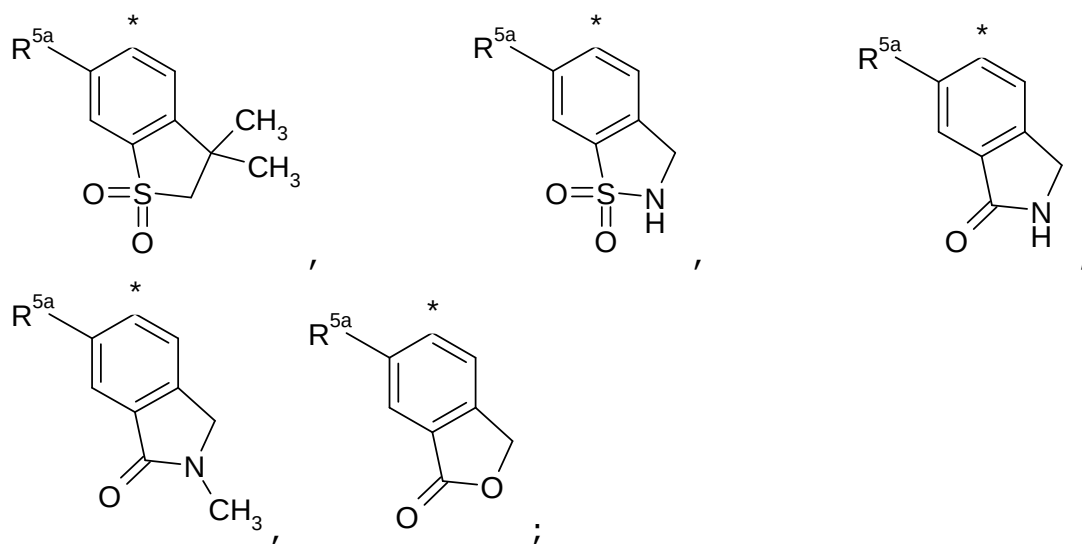
En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde R^2 representa:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

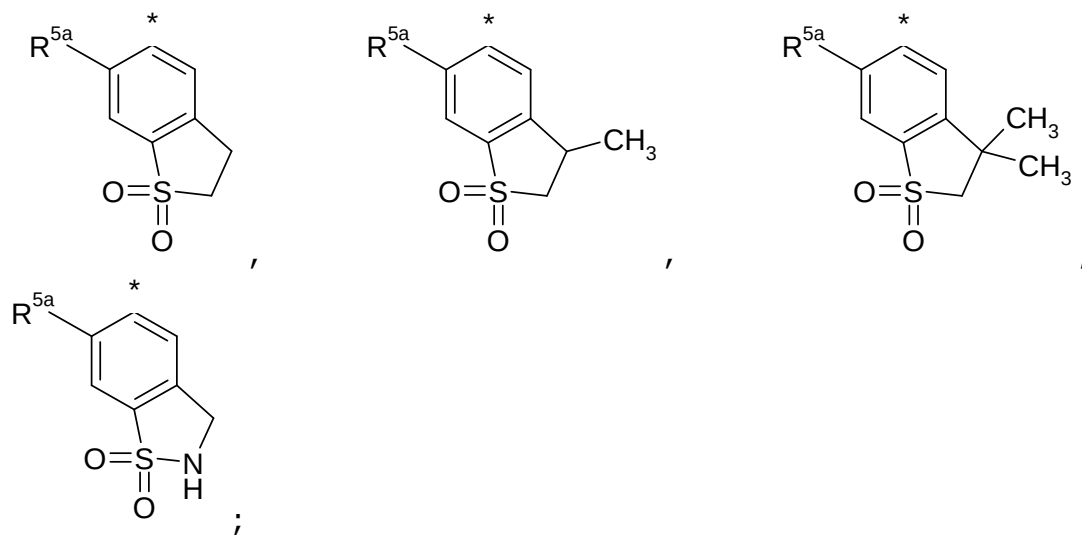
En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde R^2 se selecciona entre:





donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

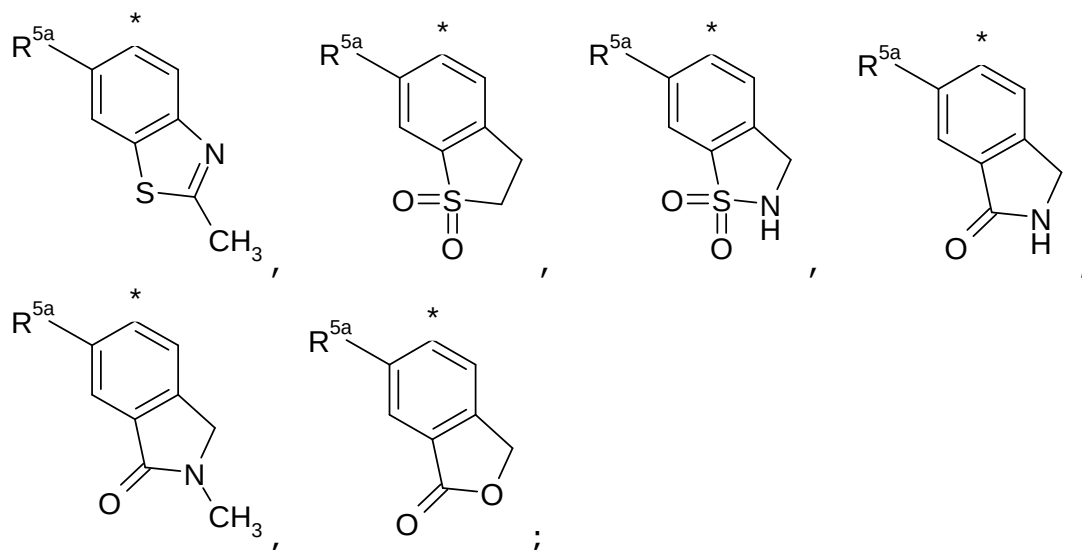
En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde R^2 se selecciona entre:



donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

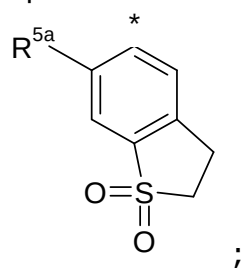
En otra forma de realización preferida, la invención se

relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde R^2 se selecciona entre:



donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

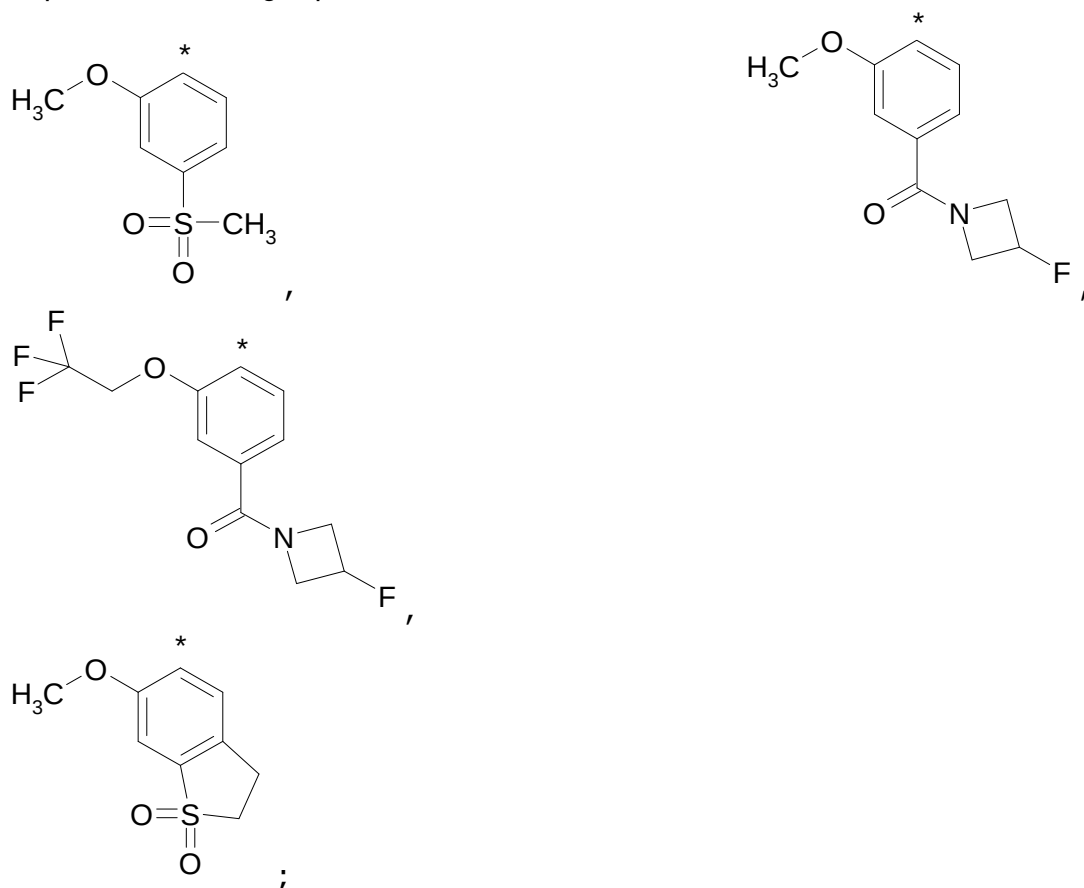
En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde R^2 representa:



donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde R^2

representa un grupo seleccionado entre:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde B representa un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con C_1 - C_3 -alquilo, halo- C_1 - C_3 -alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde B representa un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde B representa un anillo heterocíclico de 5 miembros.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde C representa un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con halo, -CN, -OH, C₁-C₃-alquilo, halo-C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-alcoxi, halo-C₁-C₃-alcoxi, hidrox-C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-alcoxi-C₁-C₃-alquilo, halo-C₁-C₃-alcoxi-C₁-C₃-alquilo, R⁸-(C₁-C₃-alcoxi), R⁸-O-, -NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, (C₃-C₆-cicloalquil)-(CH₂)_n-O-.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde C representa un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con C₁-C₃-alquilo, halo-C₁-C₃-alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde C representa un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde C representa un anillo heterocíclico de 5 miembros.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

$t = 1$; y

R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:

halo, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alcoxi,
 hidroxil- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo,
 halo- C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo, R^8 -(C_1 - C_6 -alcoxi), R^8 -O-
 , R^8 -S-,
 R^8 -S(=O)₂-, (C_3 - C_6 -cicloalquil)-(CH₂)_n-O-.

Preferentemente, R^{5a} se selecciona entre:

halo, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alcoxi,
 C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo,
 (C_3 - C_6 -cicloalquil)-(CH₂)_n-O-.

Más preferentemente, R^{5a} se selecciona entre:

F-, metilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi,
 ciclopropil-O-, ciclopropil-CH₂-O-, CH₃-O-CH₂CH₂-O-,
 CHF₂-O-, CF₃-O-,
 CF₃CH₂-O-.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

$t = 1$; y

R^{5a} representa un grupo C_1 - C_6 -alcoxi.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

$t = 1$; y

R^{5a} representa un grupo C_1 - C_3 -alcoxi.

En otra forma de realización preferida, la invención se

relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

$t = 1$; y

R^{5a} representa un grupo halo- C_1 - C_6 -alcoxi.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

$t = 1$; y

R^{5a} representa un grupo halo- C_1 - C_3 -alcoxi.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

$t = 1$; y

R^{5a} representa un grupo (C_3 - C_6 -cicloalquil)- $(CH_2)_n$ -O-.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), *supra*, donde $t = 1$, y R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:

C_1 - C_3 -alcoxi, halo- C_1 - C_3 -alcoxi, C_1 - C_3 -alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), *supra*, donde $t = 1$, y R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:

C_1 - C_2 -alcoxi, halo- C_1 - C_2 -alcoxi, C_1 - C_2 -alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), *supra*, donde $t = 1$, y R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:

C_1 - C_3 -alcoxi, halo- C_1 - C_3 -alcoxi.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), *supra*, donde t

= 1, y R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:

C_1-C_2 -alcoxi, halo- C_1-C_2 -alcoxi.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), *supra*, donde $t = 1$, y R^{5a} representa un grupo metoxi o etoxi que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno. El átomo de halógeno preferido es F.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), *supra*, donde $t = 1$, y R^{5a} representa un grupo seleccionado entre: metoxi, etoxi, F_3C-CH_2-O- .

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), *supra*, donde $t = 1$, y R^{5a} representa un grupo seleccionado entre: metoxi, F_3C-CH_2-O- .

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), *supra*, donde $t = 1$, y R^{5a} representa metoxi.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), *supra*, donde $t = 1$, y R^{5a} representa F_3C-CH_2-O- .

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{5b} representa un grupo seleccionado entre:

$-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^7$, $-\text{NR}^9\text{R}^7$, $\text{R}^9-\text{S}(=\text{O})_2-$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{5b} representa un grupo seleccionado entre:

$-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^7$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{5b} representa un grupo:

$-\text{NR}^9\text{R}^7$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{5b} representa un grupo:

$\text{R}^9-\text{S}(=\text{O})_2-$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{5b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre:

$-\text{NR}^9\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^7$, $\text{R}^7-\text{S}(=\text{O})_2-$, hidroxí-C₁-C₆-alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{5b} representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{5b} representa un grupo:

hidroxí-C₁-C₆-alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde donde R^{5c} representa halo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde donde R^{5c} representa fluoro.

R^6 representa un grupo seleccionado entre:

C_3 - C_6 -cicloalquilo, $-(CH_2)_q$ -(C_3 - C_6 -cicloalquilo),
 $-(CH_2)_q$ -(heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros), -
 $(CH_2)_q$ -arilo, o
 $-(CH_2)_q$ -heteroarilo;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1 - C_6 -alquilo, halo- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alcoxi.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R^6 representa $-(CH_2)_q$ -(C_3 - C_6 -cicloalquilo);

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1 - C_6 -alquilo, halo- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alcoxi.

En otra forma de realización preferida, la invención se

relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R⁶ representa $-(CH_2)_q$ -arilo;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, halo-C₁-C₆-alcoxi.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R⁶ representa un grupo seleccionado entre:

$-(CH_2)_q$ -(C₃-C₆-cicloalquilo), $-(CH_2)_q$ -arilo;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C₁-C₆-alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R⁶ representa $-(CH_2)_q$ -(C₃-C₆-cicloalquilo);

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C₁-C₆-alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R⁶ representa $-(CH_2)_q$ -arilo;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

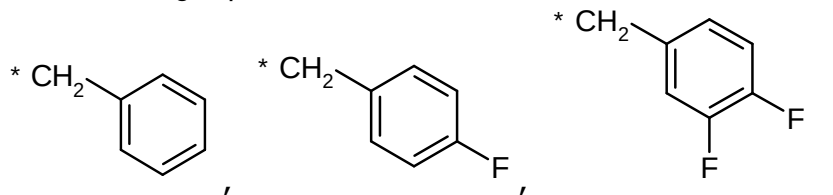
halo, C₁-C₆-alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R⁶ representa C₁-C₆-alquilo, -(CH₂)_q-(C₃-C₆-cicloalquilo) o-(CH₂)_q-arilo;

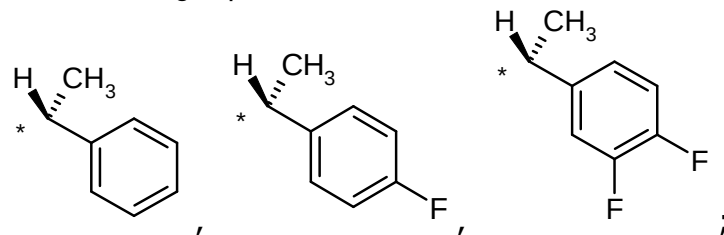
donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con halo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R⁶ representa un grupo seleccionado entre:



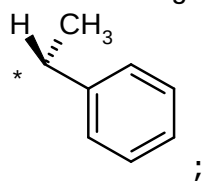
donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R⁶ representa un grupo seleccionado entre:



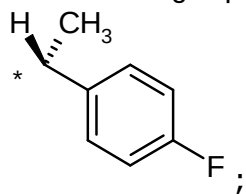
donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R⁶ representa un grupo:



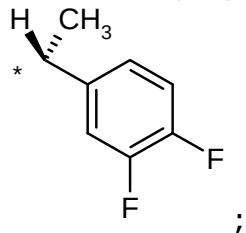
donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R⁶ representa un grupo:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R⁶ representa un grupo:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_1-C_6 -alquilo, o C_3-C_6 -cicloalquilo.

Preferentemente, R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6 -alquilo. Más preferentemente, R^7 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R^6 y R^7 ,
junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6 -alquilo.

Preferentemente, R^8 representa un grupo C_1-C_6 -alquilo

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R^9 representa un grupo C_1-C_6 -alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

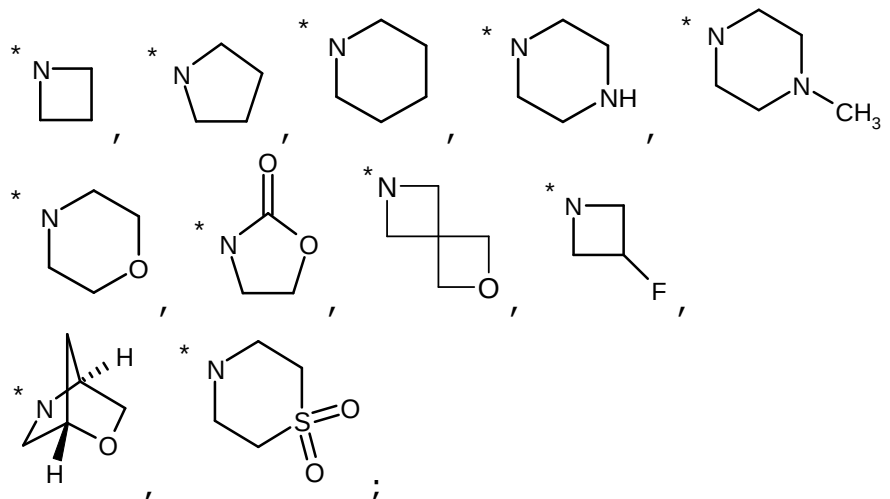
R^9 y R^7 ,

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, preferentemente con fluoro.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R^9 y R^7 ,

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, representan un grupo seleccionado entre:

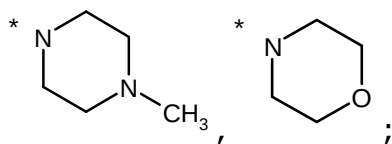


donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R^9 y R^7 ,

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, representan un grupo seleccionado entre:

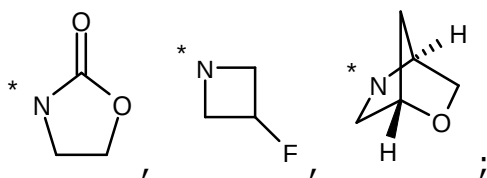


donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

R^9 y R^7 ,

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, representan un grupo seleccionado entre:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde Q^1 representa CH y Q^2 representa CH.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

n , m , p

representan, en forma independiente entre sí, el entero 0, 1, 2 o 3.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

q representa el entero 1 o 2.

Preferentemente, q es 1.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), donde:

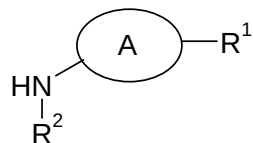
t representa el entero 1 o 2.

Preferentemente, t representa 1.

Debe comprenderse que la presente invención también se relaciona con cualquier combinación de las formas de realización preferidas descritas precedentemente.

A continuación se proveen algunos ejemplos de combinaciones. Sin embargo, la invención no se encuentra limitada por estas combinaciones.

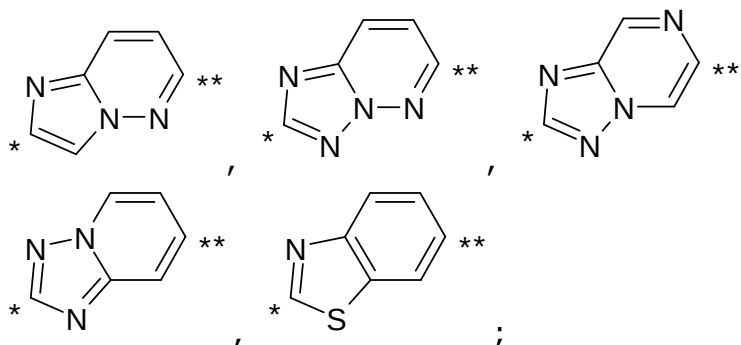
En una forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I):



(I)

en donde:

A se selecciona entre:



donde * representa el punto de unión al átomo de nitrógeno y ** representa el punto de unión al grupo R^1 ;

R^1 representa un grupo fenilo

- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

-OH, -N(H)C(=O) R^6 , -NH₂, -C(=O)N(H) R^6 ;

y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo C₁-C₆-alquilo;

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo; donde dicho grupo fenilo está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, ciano, C₁-C₆-alquilo,

halo-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, halo-C₁-C₆-alcoxi,

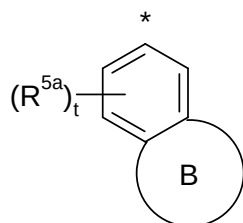
hidroxi-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo,

halo-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo,

-NR⁹ R^7 , -C(=O)NR⁹ R^7 , R⁹-S(=O)₂-;

o

R^2 representa:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

B representa un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con C₁-C₃-alquilo, halo-C₁-C₃-alquilo.

R^{5a} representa un grupo seleccionado entre: halo, C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, halo-C₁-C₆-alcoxi;

R⁶ representa un grupo seleccionado entre: C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, -(CH₂)_q-(C₃-C₆-cicloalquilo), -(CH₂)_q-arilo; donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: fluoro;

R⁹ y R⁷, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros;

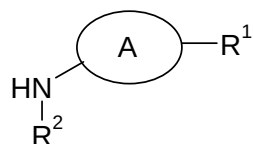
q representa el entero 1;

y

t representa el entero 1;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

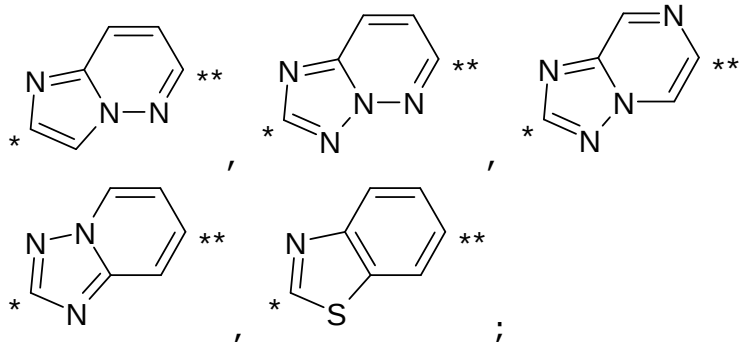
En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I):



(I)

en donde:

A se selecciona entre:



donde * representa el punto de unión al átomo de nitrógeno y ** representa el punto de unión al grupo R^1 ;

R^1 representa un grupo fenilo

- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

-OH, -N(H)C(=O)R⁶, -NH₂, -C(=O)N(H)R⁶;

y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo C₁-C₆-alquilo;

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo; donde dicho grupo fenilo está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, ciano, C₁-C₆-alquilo,

halo-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, halo-C₁-C₆-alcoxi,

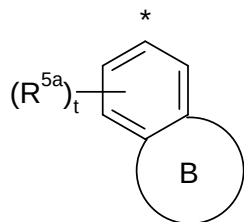
hidroxi-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo,

halo-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo,

-NR⁹R⁷, -C(=O)NR⁹R⁷, R⁹-S(=O)₂-;

o

R² representa:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

B representa un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con

C₁-C₃-alquilo, halo-C₁-C₃-alquilo.

R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:

halo, C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi,
halo-C₁-C₆-alcoxi;

R⁶ representa un grupo seleccionado entre:

C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo,
-(CH₂)_q-(C₃-C₆-cicloalquilo), -(CH₂)_q-arilo;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o
más veces, en forma idéntica o diferente, con un
sustituyente seleccionado entre:

fluoro, metilo;

R⁹ y R⁷,

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos,
representan un grupo heterocicloalquilo de entre 3 y 10
miembros;

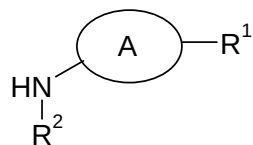
q representa el entero 1;

y

t representa el entero 1;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato,
un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los
mismos.

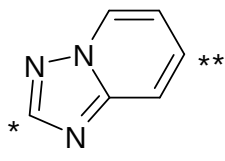
En otra forma de realización preferida, la invención se
relaciona con los compuestos de fórmula (I):



(I)

en donde:

A representa



donde * representa el punto de unión al átomo de nitrógeno y ** representa el punto de unión al grupo R^1 ;

R^1 representa un grupo fenilo

- que está sustituido una vez con un sustituyente seleccionado entre:

$-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^6$;

R^2 representa un grupo fenilo; donde dicho grupo fenilo está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxilo, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$,

halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alcoxi}$, halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alcoxi}$,

hidroxilo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alcoxi-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$,

halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alcoxi-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$,

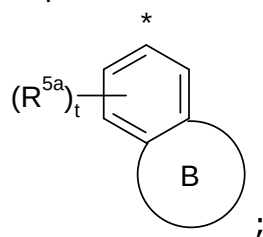
$-\text{NR}^9\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^7$, $\text{R}^9\text{-S-}$, $\text{R}^9\text{-S}(=\text{O})\text{-}$, $\text{R}^9\text{-S}(=\text{O})_2\text{-}$,

$-\text{N}(\text{H})\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^9$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^7$,

$-N(H)S(=O)_2R^9$, $-N(R^7)S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(H)R^9$, $-S(=O)_2NR^9R^7$,
 $-S(=O)(=NR^9)R^7$, $-S(=O)(=NR^7)R^9$ o $-N=S(=O)(R^9)R^7$;

o

R^2 representa



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

B representa un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros; que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con halo, -CN, -OH, nitro, C_1 - C_6 -alquilo, halo- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alcoxi, hidroxio- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo, halo- C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo,
 R^8 -(C_1 - C_6 -alcoxi), R^8 -O-, $-NR^8R^7$, R^8 -S-, R^8 -S(=O)-, R^8 -S(=O)₂-,
 $(C_3$ - C_6 -cicloalquil)-(CH₂)_n-O-;

cada R^{5a}

en forma independiente representa un grupo seleccionado entre:

halo, nitro, C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi,
halo-C₁-C₆-alcoxi, hidroxio-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo,
halo-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, R⁸-(C₁-C₆-alcoxi), R⁸-O-,
-, -NR⁸R⁷,
R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, (C₃-C₆-cicloalquilo)-(CH₂)_n-O-;

R⁶ representa un grupo seleccionado entre:
C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_q-(C₃-C₆-cicloalquilo), -(CH₂)_q-heteroarilo, -(CH₂)_q-(heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros), -(CH₂)_q-arilo;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxio, ciano, nitro, C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alquilo,
C₁-C₆-alcoxi, halo-C₁-C₆-alcoxi, hidroxio-C₁-C₆-alquilo,
C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo,
R⁸-(C₁-C₆-alquilo), R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(C₁-C₆-alcoxi),
R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo),

R^8 -(C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquil)-O-, arilo, R^8 -O-, -
 $C(=O)R^8$, -C(=O)O- R^8 ,
 $-OC(=O)-R^8$, -N(H)C(=O) R^8 , -N(R^7)C(=O) R^8 , -N(H)C(=O)NR⁸ R^7 ,
 $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$, -NR⁸ R^7 , -C(=O)N(H) R^8 , -C(=O)NR⁸ R^7 , R^8 -
 $S-$, $R^8-S(=O)-$, $R^8-S(=O)_2-$, -N(H)S(=O) R^8 , -N(R^7)S(=O) R^8 , -
 $S(=O)N(H)R^8$, -S(=O)NR⁸ R^7 ,
 $-N(H)S(=O)_2R^8$, -N(R^7)S(=O)₂ R^8 , -S(=O)₂N(H) R^8 , -
 $S(=O)_2NR^8R^7$,
 $-S(=O)(=NR^8)R^7$, -S(=O)(=NR⁷) R^8 , -N=S(=O)(R^8) R^7 ;

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo C₁-C₆-alquilo, o C₃-C₆-cicloalquilo;

R^8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo C₁-C₆-alquilo o C₃-C₆-cicloalquilo;

R^9 representa un grupo C₁-C₆-alquilo;

o

R^9 y R^7 ,

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos,
 representan un grupo heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros;

n, m, p

representan, en forma independiente entre sí, el entero 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

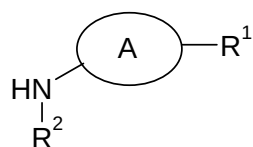
q representa el entero 1;

y

t representa el entero 0, 1 o 2;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

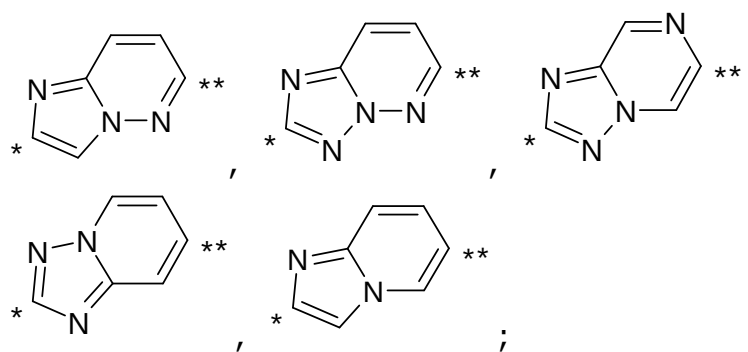
En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I):



(I)

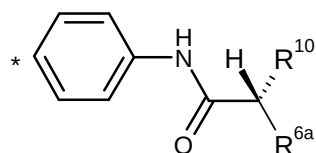
en donde:

A se selecciona entre:



donde * representa el punto de unión al átomo de nitrógeno y ** representa el punto de unión al grupo R^1 ;

R^1 representa



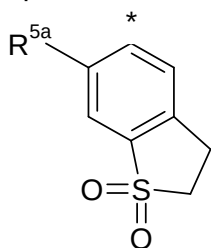
donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^2 representa un grupo fenilo que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, ciano, C_1 - C_6 -alcoxi, hidroxil- C_1 - C_6 -alquilo, $-NR^9R^7$, $-C(=O)NR^9R^7$, $R^9-S(=O)_2-$;

o

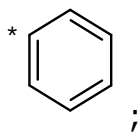
R^2 representa:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^{5a} representa un grupo C_1 - C_3 -alcoxi- o halo- C_1 - C_3 -alcoxi;

R^{6a} representa un grupo



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo metilo;

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_1 - C_6 -

alquilo, o C₃-C₆-cicloalquilo;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un grupo C₁-C₆-alquilo o C₃-C₆-cicloalquilo;

R⁹ representa un grupo C₁-C₆-alquilo;

o

R⁹ y R⁷,

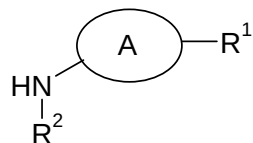
junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros;

y

R¹⁰ representa un grupo seleccionado entre: C₁-C₃-alquilo, hidroxi-C₁-C₃-alquilo, N(H)(R⁸)-C₁-C₃-alquilo;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

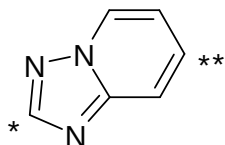
En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I):



(I)

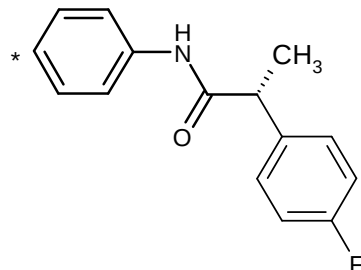
en donde:

A representa



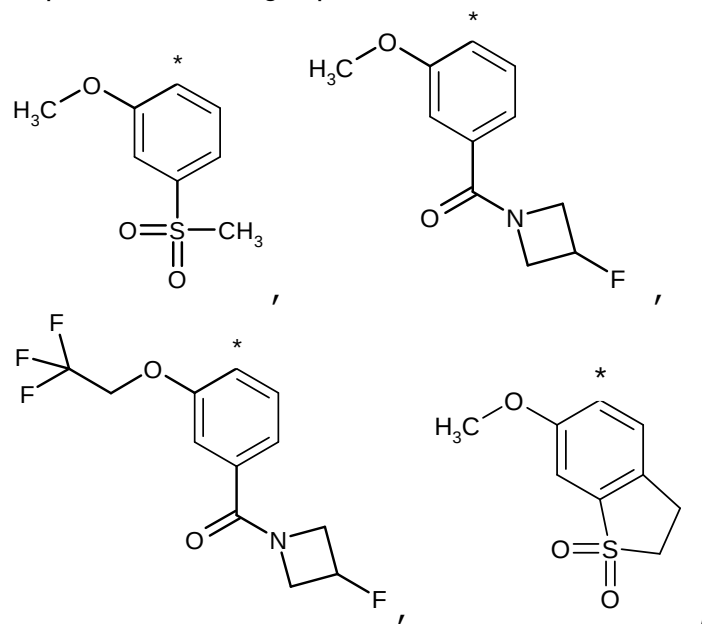
donde * representa el punto de unión al átomo de nitrógeno y ** representa el punto de unión al grupo R^1 ;

R^1 representa



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^2 representa un grupo seleccionado entre:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato,

un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

La presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I) que se divulgan en la sección de ejemplos de este texto, *infra*.

En una forma de realización de las formas de realización mencionadas previamente de los aspectos indicados previamente, la invención se relaciona con un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos, de cualquiera de los compuestos de la fórmula (I).

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca métodos de preparación de los compuestos de la presente invención, donde dichos métodos comprenden los pasos descritos en la Sección Experimental de la presente.

Esta invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Estas composiciones pueden utilizarse para obtener un efecto farmacológico deseado al administrarse a un paciente que las necesita. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluyendo un humano, que necesita el tratamiento para una condición o enfermedad particular. Por ello, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas compuestas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una

cantidad eficaz para uso farmacéutico de un compuesto, o una sal de éste, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferiblemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inocuo para un paciente, a concentraciones consistentes con la actividad efectiva del ingrediente activo, de modo que los efectos colaterales que pueden adjudicarse al vehículo no perjudican los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad efectiva para el uso farmacéutico del compuesto es preferiblemente una cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la condición particular a tratar. Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica, usando cualquier forma de dosificación convencional efectiva, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y demorada, de administración oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y semejantes.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, donde la combinación no posee efectos adversos inaceptables. La presente invención también se relaciona con dichas combinaciones. Por ejemplo, pueden combinarse los compuestos de esta invención con agentes anti-hiperproliferativos conocidos o con agentes

para tratar otras indicaciones, y semejantes, así como con mezclas y combinaciones de éstos. Otros agentes que se pueden indicar incluyen, pero en un sentido no limitativo, agentes anti-angiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercaladores de ADN, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica o antihormonas.

Los agentes farmacéuticos adicionales preferidos son: ¹³¹I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleuquina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecano, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleuquina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoyetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileuquina, diftitox,

denosumab, deslorelina, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitioestanol, epoyetina alfa, epoyetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-¹²⁵, ácido ibandronico, ibritumomab tiuxetano, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecano, ixabepilona, lanreotide, lapatinib, lenalidomide, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisole, lisuride, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitioestano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalén, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtide, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotane, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatino, terapia con el gen p53, paclitaxel, palifermina, semilla de

paladio-¹⁰³, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoyetina beta (metoxi PEG-epoyetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirano, sobuzoxano, glicididazol sodio, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermino, teceleuquina tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecano, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptofano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporeotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, itrio-⁹⁰ microesferas de vidrio, zinostatina, zinostatina estimalámero, ácido zoledrónico, zorubicina o combinaciones de los mismos.

Los agentes anti-hiperproliferativos opcionales que

pueden agregarse a la composición incluyen, sin limitaciones, los compuestos indicados para los regímenes de quimioterapia del cáncer en la 11ª edición de *Merck Index*, (1996), que se incorpora en la presente documentación a modo de referencia, tales como asparraginas, bleomicina, carboplatina, carmustina, clorambucilo, cisplatina, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiaurea, ifosfamida, irinotecan, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifen, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecan, vinblastina, vincristina y vindesina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos apropiados para usar con la composición de la invención incluyen, sin limitaciones, aquellos compuestos que pueden usarse en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, según se indica en *Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis de Terapéuticos* (novena edición), editado por Molinoff y col., publicado por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora en la presente documentación a modo de referencia, tales como aminoglutetimida, L-asparraginas, azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfan, dietilstilbestrol, 2'-deoxi-2'-difluorodeoxicitidina, docetaxel,

eritroidroxinoniladenina, etinil estradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalan, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos apropiados para usar con la composición de la invención incluyen, sin limitaciones, otros agentes anti-cáncer, tales como epotilona y sus derivados, irinotecan, raloxifeno y topotecan.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden administrar en combinación con compuestos terapéuticos de proteínas. Dichos compuestos terapéuticos de proteínas apropiados para el tratamiento de cáncer u otros trastornos angiogénicos y para su uso con las composiciones de la invención incluyen, pero en un sentido no limitativo, un interferón (por ejemplo, interferón.alfa., .beta., o.gamma.) anticuerpos monoclonales supraagonista, Tuebingen, vacuna de la proteína TRP-1, Colostrina, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileuquina diftitox,

rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasermina, mecasermina rinfabato, oprelvequina, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, inmunotoxina específica de ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, B43-genisteína, compuestos radioinmunoterapéuticos basados en L-19, AC-9301, vacuna NY-ESO-1, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, aviscumina, MDX-1307, vacuna Her-2, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1,3, IGN-311, Endostatina, volociximab, PRO-1762, lexatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, proteína de fusión L19-IL-2, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapotide, CAT-3888, labetuzumab, lintuzumab ligado a radioisótopos emisores de partículas alfa, EM-1421, vacuna HiperAcute, tucotuzumab celmoleuquina, galiximab, HPV-16-E7, Javelin: cáncer de próstata, Javelin: melanoma, vacuna NY-ESO-1, vacuna EGF, CYT-004-MelQbG10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredequina besudotox, WX-G250, Albuferón, aflibercept, denosumab, vacuna, CTP-37, efungumab o ^{131}I -chTNT-1/B. Los anticuerpos monoclonales de utilidad como compuestos terapéuticos de proteínas incluyen, pero en un sentido no limitativo, muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromomab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab e infliximab.

En general, el uso de agentes citotóxicos y/o

citostáticos en combinación con un compuesto o una composición de la presente invención contribuirá a:

(1) obtener una mayor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor, o aún permitirá eliminar el tumor, en comparación con la administración de cada agente por separado,

(2) poder administrar menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos empleados,

(3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado en el paciente, con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias con agentes individuales y otras terapias de combinación,

(4) poder tratar un espectro más amplio de distintos tipos de cáncer en mamíferos, especialmente humanos,

(5) obtener una tasa de respuesta más elevada entre los pacientes tratados,

(6) obtener un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos quimioterapéuticos convencionales,

(7) lograr un tiempo de progresión tumoral más prolongado, y/u

(8) obtener resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los obtenidos con el uso de los agentes por separado, en comparación con las instancias

conocidas donde otras combinaciones de agentes anti-cáncer produzcan efectos de antagonismo.

De acuerdo con otro aspecto de la misma, la presente invención abarca con un compuesto de la fórmula general (I), *supra*, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, como se describe y define en la presente, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, como se mencionó *supra*.

Otro aspecto particular de la presente invención es entonces el uso de un compuesto de la fórmula general (I), descrito *supra*, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

Otro aspecto particular de la presente invención es entonces el uso de un compuesto de la fórmula general (I) descrito *supra* en la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

Las enfermedades a las que se hizo referencia en los dos párrafos precedentes son enfermedades de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia

celular descontrolada, respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas o enfermedades acompañadas de un crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, en particular en donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celular descontrolada, las respuestas celulares inmunes inapropiadas o las respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediadas por la Mps-1, tal como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores de cerebro y metástasis de cerebro, tumores de tórax incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endócrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

El término "inapropiado" en el contexto de la presente invención, en particular en el contexto de "respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas", según se usa en la presente, se considerará como significar preferiblemente una respuesta

que es menor o mayor que la normal, y que está asociado con la patología de dichas enfermedades, es responsable de la misma o da como resultado la patología.

Preferentemente, el uso es para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, en donde las enfermedades son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

La presente invención está relacionada con un método para usar los compuestos de acuerdo con la presente invención y composiciones con los mismos, en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos de mamífero. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o división celular y/o produce apoptosis. Este método comprende administrarle a un mamífero que lo necesita, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, forma polimórfica, metabolito, hidrato, solvato o éster de ésta; etc. que sea eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos, tales como cáncer de mama, del tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojos, hígado, piel,

cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfoma, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, sin limitaciones, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de distintos tipos de cáncer del tracto respiratorio incluyen, sin limitaciones, carcinomas de las células pulmonares pequeñas y no pequeñas, así como adenomas bronquiales y blastomas pleuropulmonares.

Los ejemplos de distintos tipos de cáncer de cerebro incluyen, sin limitaciones gliomas del tallo cerebral y el hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumores neuroectodérmicas y pineales.

Los tumores de los órganos reproductivos masculinos incluyen, sin limitaciones, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductivos femeninos incluyen, sin limitaciones, cáncer del endometrio, cervical, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma de útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, sin limitaciones, distintos tipos de cáncer anales, de colon, colorrectales, esofágico, de vejiga, gástricos, pancreáticos, rectales, del intestino delgado y de las

glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero en un sentido no limitativo, cáncer de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral y papilar renal humano.

Los distintos tipos de cáncer oculares incluyen, sin limitaciones, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de distintos tipos de cáncer hepáticos incluyen, sin limitaciones, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variantes fibrolamelares), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los distintos tipos de cáncer de piel incluyen, sin limitaciones, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de células cutáneas de Merkel y cáncer cutáneo distinto del melanoma.

Los distintos tipos de cáncer de cabeza y cuello incluyen, pero en un sentido no limitativo, de laringe, de hipofaringe, nasofaringeo, orofaringeo, labio y de la cavidad oral y de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero en un sentido no limitativo, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, sin limitaciones, sarcoma de los

tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfomas y rhabdomyosarcoma.

Las leucemias incluyen, sin limitaciones, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de las células pilosas.

Estos trastornos han sido todos bien caracterizados en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y se pueden tratar administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término "tratando" o "tratamiento", según se estableció en todo este documento de uso de la manera convencional, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aminorar, reducir, aliviar, mejorar la condición, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

La presente invención también provee métodos para el tratamiento de los trastornos asociados con una actividad de quinasas extracelular regulada por mitógenos aberrante, incluyendo, pero sin limitaciones, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, mal de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazo de xenoinjerto, shock séptico o asma.

Las cantidades eficaces de los compuestos de la

presente invención se pueden usar para tratar dichos trastornos, incluyendo las enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas antes en la sección de Antecedentes. Sin embargo, dichos tipos de cáncer y otras enfermedades se pueden tratar con los compuestos de acuerdo con la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la quinasa y el trastorno.

La frase "actividad de quinasa aberrante" o "actividad tirosina quinasa aberrante" incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la quinasa o del polipéptido codificado por el mismo. Los ejemplos de dicha actividad aberrante incluyen, pero en un sentido no limitativo, la sobreexpresión del gen o polipéptido; la amplificación del gen; mutaciones que producen una actividad de quinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones de genes, supresiones, sustituciones, adiciones, etc.

La presente invención también provee métodos para inhibir una actividad quinasa, en especial de una quinasa extracelular regulada por mitógenos, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluyendo sales, formas polimórficas, metabolitos, hidratos, solvatos de los mismos y sus formas diaestereoisoméricas. La actividad de quinasa se puede inhibir en células (por ejemplo, *in vitro*), o en las células

de un sujeto mamífero, en especial un paciente humano que necesita de dicho tratamiento.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

En la siguiente tabla se indican las abreviaturas usadas en este párrafo y en la sección de Ejemplos.

Abreviatura	Significado
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
rac-BINAP	rac-(2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo)
(R)-BINAP	(R)-(2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo)
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
h	hora
HATU	Hexafluorofosfato de <i>N</i> -[(dimetilamino)(3 <i>H</i> -[1,2,3]triazol[4,5- <i>b</i>]piridin-3-iloxi)metiliden]- <i>N</i> -metilmetanaminio
HPLC, LC	cromatografía líquida de alta presión
Base de Hünig	N-etil-N-isopropilpropan-2-amina
M	Molar (M = mol / L)
min	minuto
MS	espectroscopía de masa

RMN	resonancia magnética nuclear
NMP	N-Metilpirrolidinona
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Acetato de paladio
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II)
$\text{Pd}(\text{dba})_2$	(1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio (2:1)
Pd_2dba_3	Tris-(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \bullet \text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2$	aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II);
Pd-Brett-Phos-pre-cat	cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II)
Pd-tBu-X-Phos-pre-cat	cloro(2-di-ter-butilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II),
Pd-X-Phos-pre-cat	aducto de metil-ter-butyl-éter-cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II)
PPh_3	trifenilfosfino
$\text{P}(\text{oTol})_3$	tri-o-tolilfosfino
Rac	racémico

Rt	tiempo de retención
r.t.	temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBTU	Tetrafluoroborato de <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-iloxi)-(dimetilamino)metilen]- <i>N</i> -metilmetanaminio
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
X-Fos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Se indican las formas de los picos de NMR como aparecen en los espectros; no se han considerado los posibles efectos de un orden superior.

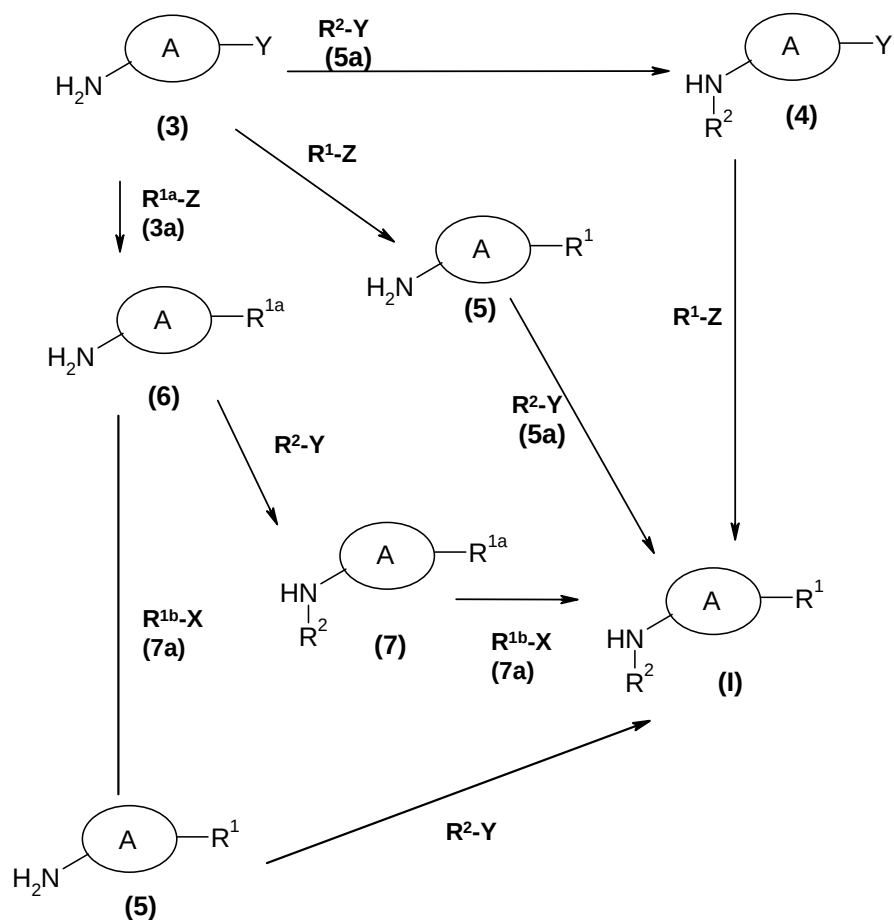
En los esquemas y procedimientos descriptos a continuación se ilustran rutas de síntesis para preparar los compuestos de la fórmula general (I) de la invención, y no han de interpretarse de forma limitativa. Para el especialista en la técnica resultará evidente que se puede modificar el orden de las transformaciones ejemplificadas en los Esquemas de diversas maneras. Por ello es que el orden de las transformaciones ejemplificadas en los Esquemas no pretende ser limitativo. Además, se puede lograr una interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R^1 , R^2 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , R^8 o R^9 antes y/o después de las

transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por aquellos versados en la técnica. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por aquellos versados en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición, Wiley 1999). En los párrafos subsiguientes se describen ejemplos específicos.

A continuación se describe un primer esquema de reacción.

Síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención

Esquema 1



en donde A, R^1 y R^2 son como se definieron para los compuestos de la fórmula general (I), *supra*, e Y representa un grupo saliente, tal como por ejemplo un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilsulfoniloxi o nonafluorobutilsulfoniloxi, y Z representa un grupo funcional adecuado por el cual se puede acoplar R^1 del compuesto R^1-Z , en una reacción de acoplamiento, con el átomo de carbono que contiene al radical Y de un compuesto (4), reemplazando así dicho Y por dicho grupo R^1 . Muchos de los haluros de arilo de la fórmula R^2-Y se pueden obtener

comercialmente. Los reactivos de la estructura general R^{1a} -Z y R^1 -Z pueden ser, por ejemplo, ácidos arilborónicos o ésteres arilborónicos. Muchos de tales reactivos de las estructuras generales R^{1a} -Z y R^1 -Z también se encuentran disponibles comercialmente. Los reactivos de las estructuras generales R^{1a} -Z y R^1 -Z se pueden preparar a partir de haluros de arilo [véase, por ejemplo, K.L. Billingslay, T.E. Barde, S.L. Buchwald, *Angew. Chem.*, 2007, 119, 5455, o T. Graening, *Nachrichten aus der Chemie*, enero de 2009, 57, 34].

R^{1a} se puede convertir en R^1 en uno o varios pasos. Típicamente, R^{1a} puede ser una fenil-amina protegida, en especial -fenil-NH-Boc, o un ácido fenil-carboxílico, [-fenil-C(=O)OH] o un éster del ácido -fenil-carboxílico [-fenil-C(=O)O-alquilo]. Por ejemplo, cuando R^{1a} es un grupo fenilo al cual se une un sustituyente $-NH_2$, se puede permitir que este sustituyente $-NH_2$ reaccione con un compuesto de la fórmula general R^{1b} -X (7a), en donde R^{1b} es $-C(=O)R^6$ o $-C(=O)NR^6R^7$ (R^6 y R^7 se definen como para los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención definidos en las reivindicaciones), y X es un grupo funcional adecuado (por ejemplo, un grupo $-OH$, $-O-C_1-C_6$ -alquilo, o un átomo de halógeno), por medio del cual R^{1b} del compuesto R^{1b} -X (7a) se puede acoplar, en una reacción de acoplamiento, tal como por ejemplo una reacción de acoplamiento de amida, sobre el sustituyente $-NH_2$ unido al

grupo fenilo R^{1a} del compuesto (7), reemplazando de esa manera dicho X por dicho R^{1a} , y proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I) de la presente invención.

Los intermediarios de la fórmula general (3) se pueden convertir en los intermediarios de la fórmula general (4) por reacción con los compuestos arilo R^2 -Y adecuados, preferiblemente bromuros de arilo o ioduros de arilo o, por ejemplo, trifluorometilsulfonatos de arilo o nonafluorobutilsulfonatos de arilo, en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo NaOtBu o carbonato de cesio o fosfato de potasio, y un sistema de catalizador/ligando adecuado, como por ejemplo $Pd_2(dba)_3/rac$ -BINAP, Pd_2dba_3/X -Fos, Pd_2dba_3/tBu -X-Fos, $Pd_2dba_3/Brett$ -Fos, Pd -X-Fos-pre-cat/X-Fos, Pd -tBu-X-Fos-pre-cat/tBu-X-Fos, Pd -Brett-Fos-pre-cat/Brett-Fos, en un solvente adecuado tal como THF, tolueno, xileno, DME o NMP, o mezclas de estos solventes a temperaturas que varían en un rango entre temperatura ambiente y 200 °C. El especialista en el arte comprenderá que la elección apropiada de las condiciones de reacción, tal como la temperatura, la elección del solvente y del sistema catalizador resultan críticas para una derivatización preferida en el grupo amino de los intermediarios de la fórmula general (3).

Como alternativa, los intermediarios de la fórmula

general (3) se pueden convertir en los intermediarios de la fórmula general (4) por reacción con los compuestos fenilo o piridilo R^2-Y adecuados, preferiblemente cloruros de fenilo, y más preferiblemente 2-cloro-piridinas o 6-cloro-piridinas, en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo hidruro de sodio en un solvente adecuado tal como THF, DMF, DME o NMP, preferiblemente THF o NMP, o mezclas de estos solventes a temperaturas que varían en un rango entre temperatura ambiente y 200 °C, preferiblemente 130 °C en un recipiente para microondas.

Los intermediarios de la fórmula general (4) se pueden convertir en los compuestos de la fórmula general (I) por reacción con un reactivo adecuado, como por ejemplo un derivado del ácido borónico en la presencia de un sistema catalizador adecuado, como por ejemplo $Pd(OAc)_2$ y $P(oTol)_3$, o $PdCl_2(PPh_3)_2$ y PPh_3 y una base adecuada, como por ejemplo carbonato de potasio acuoso en un solvente adecuado, como por ejemplo THF, DME, etanol o 1-propanol, o mezclas de estos solventes a temperaturas que varían en un rango entre temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente el punto de ebullición del solvente usada.

En una ruta alternativa para la síntesis de los compuestos de la fórmula general (I), los intermediarios de la fórmula general (3) se pueden hacer reaccionar con un reactivo adecuado, como por ejemplo un derivado del ácido

borónico en la presencia de un sistema catalizador adecuado, como por ejemplo $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y $\text{P}(\text{oTol})_3$, o $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ y PPh_3 y una base adecuada, como por ejemplo carbonato de potasio acuoso en un solvente adecuado, como por ejemplo THF, DME, etanol o 1-propanol, o mezclas de estos solventes a temperaturas que varían en un rango entre temperatura ambiente y 200°C , preferiblemente el punto de ebullición del solvente usada, a fin de obtener los intermediarios de la fórmula general (5).

Los intermediarios de la fórmula general (5) se pueden convertir en los compuestos de la fórmula general (I) por reacción con los compuestos fenilo o piridilo $\text{R}^2\text{-Y}$ adecuados, preferiblemente bromuros, ioduros, trifluorometilsulfonatos o nonafluorobutilsulfonatos, en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo NaOtBu o carbonato de cesio o fosfato de potasio, y un sistema de catalizador/ligando adecuado, como por ejemplo $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{rac-BINAP}$, $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{X-Fos}$, $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{tBu-X-Fos}$, $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{Brett-Fos}$, $\text{Pd-X-Fos-pre-cat/X-Fos}$, $\text{Pd-tBu-X-Fos-pre-cat/tBu-X-Fos}$, $\text{Pd-Brett-Fos-pre-cat/Brett-Fos}$, en un solvente adecuado tal como THF, tolueno, xileno, DME o NMP, o mezclas de estos solventes a temperaturas que varían en un rango entre temperatura ambiente y 200°C .

También se muestra en el Esquema 1 la siguiente ruta alternativa adicional para la síntesis de los compuestos de

la fórmula general (I): Los intermediarios de la fórmula general (3) se pueden convertir en los intermediarios de la fórmula general (6) mediante una reacción de acoplamiento como se describió *supra* para la síntesis del intermediario de la fórmula general (5), reemplazando de esa manera dicho Y de los intermediarios de la fórmula general (3) por dicha porción R^{1a}.

Los intermediarios de la fórmula general (6) se pueden convertir luego en los intermediarios de la fórmula general (7) mediante una reacción de acoplamiento como se describió *supra* para la síntesis de los intermediarios de la fórmula general (4), formando de esa manera un enlace entre NH y dicho grupo R². Los intermediarios de la fórmula general (7) se pueden convertir luego en los compuestos de la fórmula general (I) mediante una o más transformaciones adicionales. Pueden ser modificaciones, tal como el clivaje de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por el especialista en el arte, por ejemplo, la formación de un enlace amida, la formación de una urea o la formación de una sulfonamida, convirtiendo de esa manera R^{1a} en dicho grupo R¹.

Adicionalmente, los intermediarios de la fórmula general (6) se pueden convertir en los intermediarios de la fórmula general (5) mediante una o más transformaciones

adicionales. Pueden ser modificaciones tales como clivaje o corte de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por el especialista en el arte, por ejemplo, la formación de un enlace amida, la formación de una urea o la formación de una sulfonamida, convirtiendo de esa manera R^{1a} en dicho grupo R^1 .

Los intermediarios de la fórmula general (5) se pueden convertir luego en compuestos de la fórmula general (I) mediante una reacción de acoplamiento como se describió *supra* para la síntesis de los intermediarios de la fórmula general (4), formando de esa manera un enlace entre NH y dicho grupo R^2 .

Puede ser necesario purificar los compuestos y los intermediarios que se producen de acuerdo con los métodos de la invención. La purificación de los compuestos orgánicos ha de ser conocida para aquellos versados en la técnica, y puede haber diversas maneras para purificar un mismo compuesto. En algunos casos, puede no ser necesaria una purificación. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cristalización. En algunos casos, las impurezas pueden separarse utilizando un solvente apropiado. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar por cromatografía, en particular cromatografía en columna flash, usando, por ejemplo, cartuchos de gel de sílice

preempaquetados, por ejemplo, de Separtis, tales como el gel de sílice Isolute® Flash (cromatografía en gel de sílice) o el gel de sílice Isolute® Flash NH₂ (cromatografía en gel de sílice y aminofase) en combinación con un sistema cromatográfico adecuado tal como un Flashmaster II (Separtis) o un sistema Isolera (Biotage), y eluyentes tales como, por ejemplo, gradientes de hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por HPLC preparativa utilizando por ejemplo, un autopurificador Aguas equipado con un detector por conjunto de diodos y/o espectrómetro de masa de ionización por electroatomización en línea, en combinación con una columna de fase reversa preparada apropiada y eluyentes como por ejemplo, gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos como por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco acuoso.

Los nombres de los compuestos se generaron usando el programa ACD/Name Batch versión 12.00 o el programa ACD/Name Batch versión 12.01. Los nombres de los compuestos en formato de tabla se generaron usando el programa ACD/Name Batch versión 12.00.

En el presente texto, en particular en la Sección Experimental, para la síntesis de los intermediarios y de los ejemplos de la presente invención, cuando un compuesto se menciona como una forma de sal con la correspondiente

base o ácido, en la mayoría de los casos se desconoce la composición estequiométrica exacta de dicha forma de sal, obtenida mediante un proceso respectivo de preparación y/o purificación.

A menos que se especifique de otra manera, los sufijos de los nombres químicos o de las fórmulas estructurales, tales como, por ejemplo, "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal de sodio" o " x HCl", " x CF₃COOH", " x Na⁺", no se interpretarán como una especificación estequiométrica, sino solamente como una forma de sal.

Esto se aplica de manera análoga a los casos en donde los intermediarios de síntesis o los compuestos de ejemplo o sus sales se obtuvieron mediante los procesos de preparación y/o purificación descritos, como solvatos, tales como hidratos con una composición estequiométrica desconocida (si se define).

Métodos de HPLC:

Método 1

Instrumento: Waters Acquity UPLCMS ZQ4000; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico 0,05% en volumen, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico 0,05% en volumen, gradiente: 0-1,6 min 1-99% de B, 1,6-2,0 min 99% de B; velocidad de flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 μ l; barrido DAD: 210-400 nm; ELSD.

Método 2

Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SQD 3001; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico 0,1% en volumen (95%), eluyente B: acetonitrilo, gradiente: 0-1,6 min 1-99% de B, 1,6-2,0 min 99% de B; velocidad de flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 μl ; barrido DAD: 210-400 nm; ELSD.

Método 3

Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SQD; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico 0,05% en volumen (95%), eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico 0,05% en volumen (95%), gradiente: 0-1,6 min 1-99% de B, 1,6-2,0 min 99% de B; velocidad de flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 μl ; barrido DAD: 210-400 nm; ELSD.

Método 4

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7, 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico 0,1% en volumen (99%), eluyente B: acetonitrilo, gradiente: 0-1,6 min 1-99% de B, 1,6-2,0 min 99% de B; velocidad de flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 μl ; barrido DAD: 210-400 nm; ELSD.

Método 5

Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SQD 3001; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua +

amoníaco 0,2% en volumen (32%), eluyente B: acetonitrilo, gradiente: 0-1,6 min 1-99% de B, 1,6-2,0 min 99% de B; velocidad de flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido DAD: 210-400 nm; ELSD.

Método 6

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7, 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + amoníaco 0,2% en volumen (32%), eluyente B: acetonitrilo, gradiente: 0-1,6 min 1-99% de B, 1,6-2,0 min 0,2% de B; velocidad de flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido DAD: 210-400 nm; ELSD.

Método 7

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS ZQ; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7, 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico 0,1% en volumen (99%), eluyente B: acetonitrilo, gradiente: 0-1,6 min 1-99% de B, 1,6-2,0 min 0,2% de B; velocidad de flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido DAD: 210-400 nm; ELSD.

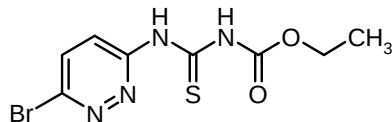
Método 8

Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SQD; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + amoníaco 0,2% en volumen (32%), eluyente B: acetonitrilo, gradiente: 0-1,6 min 1-99% de B, 1,6-2,0 min 0,2% de B; velocidad de flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60°C; inyección: 2 µl; barrido DAD: 210-400 nm; ELSD.

Intermediarios

Ejemplo Intermediario 01.01.

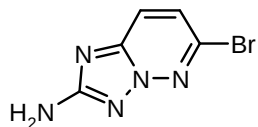
[(6-bromopiridazin-3-il)carbamoil]carbamato de etilo



Se agregó isotiocianato de etoxicarbonilo (9,12 g) a una solución agitada de 6-bromopiridazin-3-amina (11 g) en dioxano (113 mL). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Precipitó un sólido blanco. Se agregó hexano (110 mL) y el sólido blanco se recogió mediante filtración para dar 16,6 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 01.02.

6-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-amina

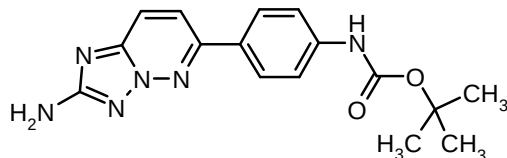


Se suspendió cloruro de hidroxilamonio (13,7 g) en metanol (70 mL), y se agregó etanol (70 mL) y base de Hünig (20,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C, se agregó [(6-bromopiridazin-3-il)carbamoil]carbamato de etilo (10,0 g) en porciones, y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. Precipitó un sólido y se recogió mediante filtración. El sólido se agitó con hidróxido de sodio acuoso (100 mL, c = 1M) durante 1 h. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con agua y se secó al vacío para dar

5,1 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 01.03.

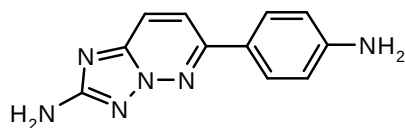
[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-6-il)fenil]carbamato de tert-butilo



A una solución agitada de 6-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-amina (5,0 g) en 1-propanol (135 mL) se agregó solución de carbonato de potasio 2M (35 mL), ácido {4-[(tert-butoxicarbonil)amino]fenil}borónico (6,1 g), trifenilfosfina (306 mg) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (953 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 1h. Se agregó más trifenilfosfina (306 mg) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (953 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1h. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, precipitó un sólido y se recogió mediante filtración. El sólido se agitó con agua (100 mL) durante 1 h. El sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío para dar 5,6 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 01.04.

6-(4-aminofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-amina

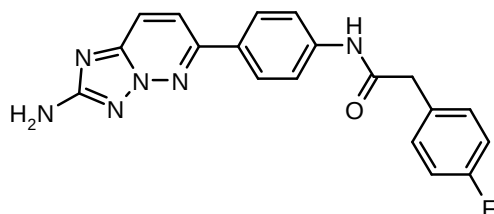


A una suspensión agitada de [4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-amina

b]piridazin-6-il)fenil]carbamato de tert-butilo (5,6 g) en diclorometano (56 mL) se agregó TFA (13,2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 h. La mezcla se concentró al vacío. Se agregó agua y la solución se filtró. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio hasta alcanzarse pH 11. Precipitó un sólido y se recogió mediante filtración y se secó al vacío para dar 2,7 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 01.05.

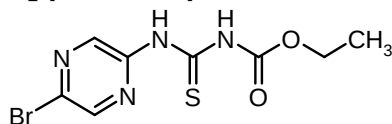
N-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida



A una solución agitada de 6-(4-aminofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-amina (2,70 g) en THF (135 mL) se agregó base de Hünig (2,29 mL), ácido (4-fluorofenil)acético (2,02 g), y HATU (4,99 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregó agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y hexano y se secó al vacío para dar 2,4 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 02.01.

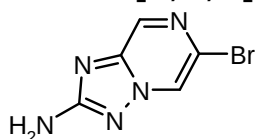
[(5-bromopirazin-2-il)carbamotioil]carbamato de etilo



Se agregó isotiocianato de etoxicarbonilo (49,7 g) a una solución agitada de 5-bromopirazin-2-amina (60,0 g) en dioxano (600 mL). La mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Precipitó un sólido blanco. El sólido blanco se recogió mediante filtración para dar 78,5 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 02.02.

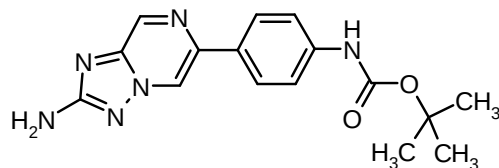
6-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina



Se suspendió cloruro de hidroxilamonio (99,1 g) en metanol (498 mL), y se agregó etanol (450 mL) y base de Hünig (150 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C, se agregó [(5-bromopirazin-2-il)carbamotioil]carbamato de etilo (75 g) en porciones, y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. Se agregó hexano (500 mL), y se recogió un sólido mediante filtración. El sólido se agitó con agua (75 mL) durante 1 h. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con agua y se secó al vacío para dar 46,2 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 02.03.

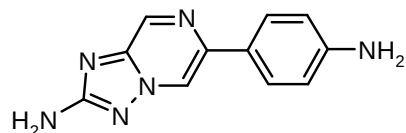
[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]carbamato de tert-butilo



A una solución agitada de 6-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (10,0 g) en 1-propanol (420 mL) se agregó solución de carbonato de potasio 2M (70 mL), ácido {4-[(tert-butoxicarbonil)amino]fenil}borónico (15,6 g), trifenilfosfina (613 mg) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3,28 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 2h. Se agregó agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Precipitó un sólido y se recogió mediante filtración y se secó al vacío para dar 14,7 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 02.04.

6-(4-aminofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina

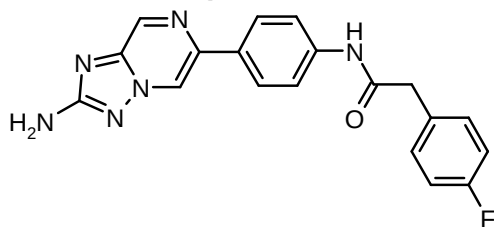


A una suspensión agitada de [4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]carbamato de tert-butilo (14,7 g) en diclorometano (115 mL) se agregó TFA (52 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío hasta aproximadamente 40 mL. Se agregó agua y se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio hasta alcanzarse pH 11. Precipitó un sólido y se recogió

mediante filtración y se secó al vacío para dar 8,7 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 02.05.

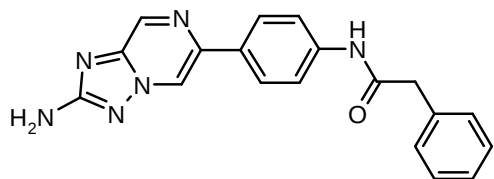
N-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida



A una solución agitada de 6-(4-aminofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (4,00 g) en THF (270 mL) se agregó base de Hünig (5,4 mL), ácido (4-fluorofenil)acético (3,48 g), y HATU (12,1 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregó agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol y éter y se secó al vacío para dar 5,4 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 02.06.

N-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]-2-fenilacetamida

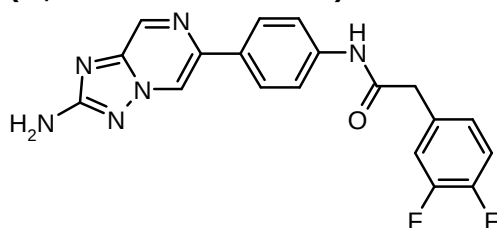


A una suspensión agitada de 6-(4-

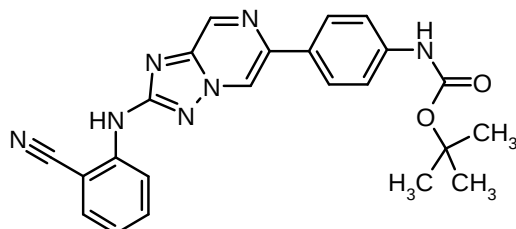
aminofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (300 mg) en DMF (10 mL) se agregó carbonato de potasio (0,49 g), ácido fenilacético (199 mg), y HATU (554 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregó agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío para dar un sólido que se recrystalizó a partir de etanol para dar 330 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 02.07.

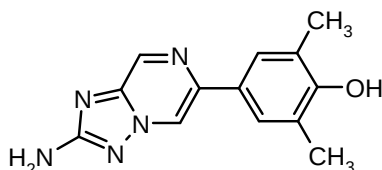
N-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]-2-(3,4-difluorofenil)acetamida



A una solución agitada de 6-(4-aminofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (300 mg) en THF (25 mL) se agregó base de Hünig (0,25 mL), ácido (3,4-difluorofenil)acético (256 mg), y HATU (555 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con etanol y éter. El sólido se recrystalizó a partir de etanol para dar 500 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 02.08.**(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}fenil)carbamato de tert-butilo**

A una suspensión agitada de [4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]carbamato de tert-butilo (2,0 g) en tolueno (10 mL) y NMP (0,4 mL) se agregó 2-bromobenzonitrilo (1,57 g), rac-BINAP (389 mg) y Pd_2dba_3 (281 mg) y carbonato de cesio (6,1 g) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío para dar un sólido que se trituroó con diclorometano para dar 1,3 g del compuesto del título.

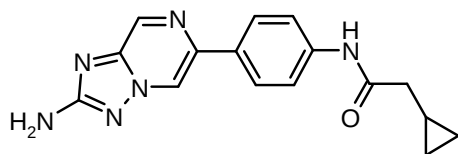
Ejemplo Intermediario 02.09.**4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2,6-dimetilfenol**

A una solución de 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (777 mg) en diclorometano se agregó ácido clorhídrico acuoso (c=2N, 7,5 mL). La mezcla se agitó enérgicamente durante 5 minutos, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (100:1). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío.

El residuo (720 mg) se disolvió en 1-propanol (35 mL) y se agregó una solución de carbonato de potasio 2 M (3,5 mL), 6-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (500 mg), trifenilfosfina (13 mg) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (164 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 3h, se agregó agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (3:1). La fase orgánica se lavó con agua y con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio un sólido que se trituró con etanol para dar 250 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 02.10.

N-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]-2-ciclopropilacetamida

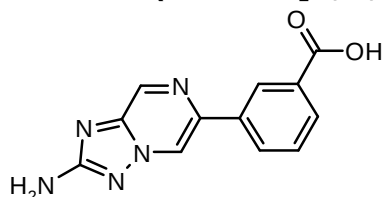


A una solución agitada de 6-(4-

aminofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (320 mg) en THF (27 mL) se agregó base de Hünig (0,27 mL), ácido ciclopropilacético (156 mg), y HATU (592 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. Se agregó agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con etanol y éter para dar 420 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 02.11.

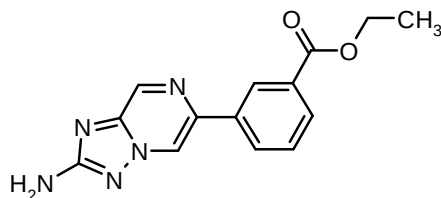
ácido 3-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzoico



A una solución agitada de 6-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (5,0 g) en 1-propanol (350 mL) se agregó solución de carbonato de potasio 2M (35 mL), ácido 3-(dihidroxiboril)benzoico (5,04 g), trifenilfosfina (306 mg) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1,64 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 2h. El solvente se eliminó al vacío. Se agregó una solución acuosa de ácido cítrico (10% p/p) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se filtró y el solvente se eliminó al vacío para dar 5,82 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 02.12.

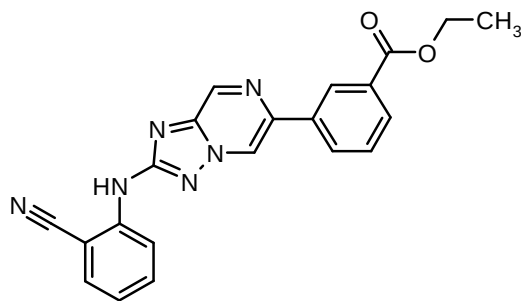
3-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzoato de

etilo

A una suspensión agitada de ácido 3-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzoico (6,0 g) en etanol (120 mL) se agregó dicloruro de tionilo (15,4 mL) con enfriamiento en baño de hielo. La mezcla se calentó a reflujo durante 48 h. Se agregó más etanol (100 mL) y más dicloruro de tionilo (15,4 mL) con enfriamiento en baño de hielo y la mezcla se calentó a reflujo durante otras 64 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se recogió un sólido mediante filtración. El sólido se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol (10:1) y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se filtró y el solvente se eliminó al vacío para dar 4,31 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 02.13.

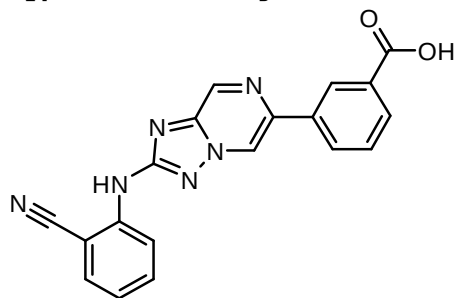
3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}benzoato de etilo



A una suspensión agitada de 3-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzoato de etilo (500 mg) en tolueno (15 mL) y NMP (0,3 mL) se agregó 2-bromobenzonitrilo (662 mg), rac-BINAP (112 mg) y Pd_2dba_3 (81 mg) y carbonato de cesio (1,76 g) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 548 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 02.14.

ácido 3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}benzoico

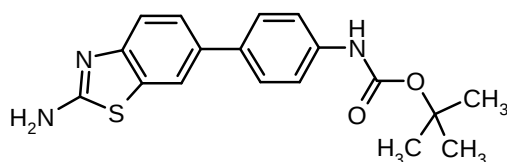


A una solución agitada de 3-{2-[(2-

cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}benzoato de etilo (444 mg) en metanol (14 mL) y tetrahidrofurano (7,0 mL) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (11,6 mL, c = 2,5 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó una solución acuosa de ácido clorhídrico (c = 2 N) hasta alcanzarse pH 3. La mezcla se agitó durante 10 minutos y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para dar 407 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 03.01.

[4-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)fenil]carbamato de tert-butilo

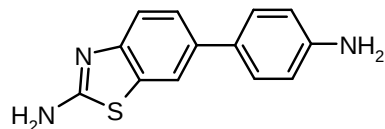


A una solución agitada de 6-bromo-1,3-benzotiazol-2-amina (2,0 g) en 1-propanol (50 mL) se agregó solución de carbonato de potasio 2M (13 mL), ácido {4-[(tert-butoxicarbonil)amino]fenil}borónico (2,28 g), trifenilfosfina (343 mg) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (919 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. El solvente se eliminó al vacío, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), se filtró a través de celite y el solvente se eliminó al vacío. El

residuo se trituró con diclorometano para dar 1,21 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 03.02.

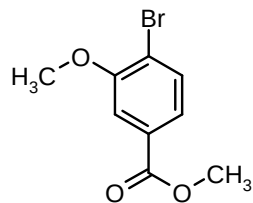
6-(4-aminofenil)-1,3-benzotiazol-2-amina



A una solución agitada de [4-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)fenil]carbamato de tert-butilo (1,2 g) en diclorometano (6,0 mL) se agregó TFA (2,7 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se agregó una solución saturada de carbonato de potasio hasta alcanzarse pH 9. La mezcla se extrajo con diclorometano. La solución se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice-aminofase dio un sólido que se trituró con diclorometano para dar 662 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 04.01.

4-bromo-3-metoxibenzoato de metilo

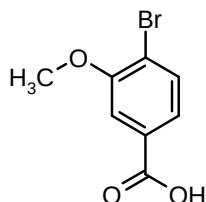


A una solución agitada de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (10,0 g) en DMF (50 mL) se agregó carbonato de potasio (17,9 g) y yodometano (9,2 mg). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío para dar 10 g del compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. ^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,82 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 7,41 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,67 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario 04.02.

ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico



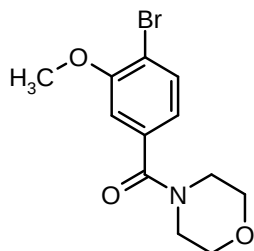
A una solución agitada de 4-bromo-3-metoxibenzoato de metilo (11,2 g) en THF (130 mL), metanol (45 mL) y agua (45 mL) se agregó una solución de hidróxido de litio en agua 1 M (140 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío. Se agregó agua y se agregó ácido clorhídrico 1 N con enfriamiento en baño de hielo hasta alcanzarse pH 4. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 10,1 g del compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

^1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,87 (s, 3H), 7,42 (dd,

1H), 7,50 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 13,21 (br. s., 1H).

Ejemplo Intermediario 04.03.

(4-bromo-3-metoxifenil)(morfolin-4-il)metanona

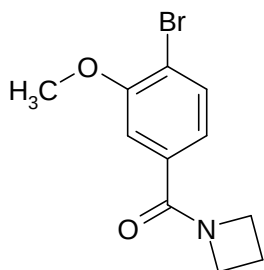


A una solución agitada de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (3,0 g) en diclorometano (32 mL) y DMF (1,0 mL) se agregó cloruro de oxalilo (1,78 g) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en THF (62 mL) y se agregó base de Hünig (6,6 mL) y morfolina (1,66 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 3,76 g del compuesto del título.

¹H-RMN (400MHz, CLOROFORMO-d): d [ppm] = 3,74 (br. s., 8H), 3,92 (s, 3H), 6,83 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,56 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario 04.04.

azetidin-1-il(4-bromo-3-metoxifenil)metanona

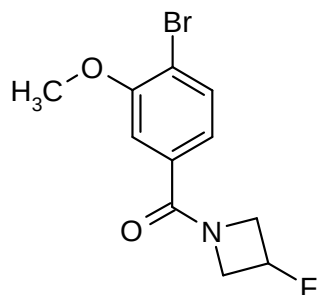


A una solución agitada de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (400 mg) en DMF (4,0 mL) se agregó carbonato de potasio (720 mg), azetidina (148 mg) y TBTU (890 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. Se agregó agua, la mezcla se agitó durante 15 minutos y el solvente se eliminó al vacío. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 370 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 2,15 - 2,27 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 7,07 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,61 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario 04.05.

(4-Bromo-3-metoxifenil)(3-fluoroazetidín-1-il)metanona

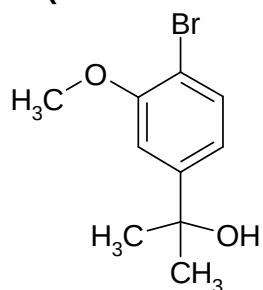


A una solución agitada de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (1,4 g) en DMF (15 mL) se agregó carbonato de potasio (2,51 g), clorhidrato de 3-fluoroazetidina (1,01 g) y HATU (3,69 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se agregó agua, la mezcla se agitó durante 15 minutos y el solvente se eliminó al vacío. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío, para dar 1,25 g del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,90 (s, 3H), 3,99 - 4,16 (m, 1H), 4,31 - 4,65 (m, 3H), 5,36 (tt, 0,5H), 5,50 (tt, 0,5H), 7,14 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,66 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario 05.01.

2-(4-bromo-3-metoxifenil)propan-2-ol

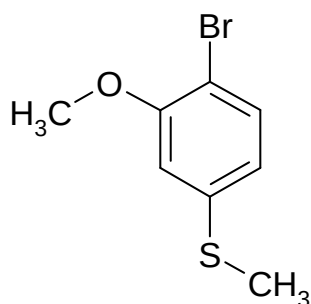


A una solución agitada de 4-bromo-3-metoxibenzoato de metilo (5,3 g) en THF (250 mL) se agregó bromuro de metilmagnesio (21,5 mL; $c = 3,0$ M) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se agregó una solución acuosa parcialmente saturada de cloruro de amonio y la mezcla se

extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 3,09 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 06.01.

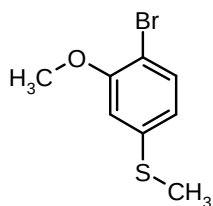
1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfanil)benceno



A una solución agitada de 1-bromo-4-fluoro-2-metoxibenceno (4,0 mg) en DMF (40 mL) se agregó metantiolato de sodio (2,76 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 85°C durante 2 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 280 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,46 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,74 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,44 (d, 1H).

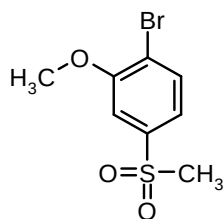
1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfanil)benceno



A una solución agitada de 1-bromo-4-fluoro-2-metoxibenceno (10,0 g) en DMF (100 mL) se agregó metantionato de sodio (4,44 g). La mezcla se agitó a 65°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó yoduro de metilo (4,55 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se agregó más metantionato de sodio (4,44 g). La mezcla se agitó a 65°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó yoduro de metilo (4,55 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 6,2 g del compuesto del título como una mezcla 2:1 con el material de partida. La mezcla se usó para el siguiente paso sin purificación.

Ejemplo Intermediario 06.02.

1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfonil)benceno



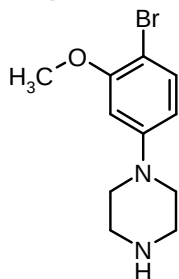
A una solución agitada de 1-bromo-2-metoxi-4-

(metilsulfanil)benceno (265 mg) en cloroformo (10 mL) se agregó ácido 3-clorobencencarboperoxoico (mCPBA) (890 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 252 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,22 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,39 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,84 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario 07.01.

1-(4-Bromo-3-metoxifenil)piperazina



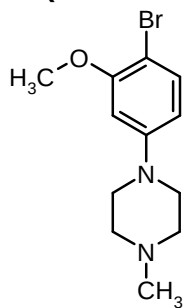
Se agregó diclorhidrato de 1-(3-metoxifenil)piperazina (11,97 g, 45,1 mmol) y acetato de sodio (4,07 g, 49,7 mmol) a una mezcla de agua (77 mL) y ácido acético glacial (360 mL) a 5 °C. Se agregó bromo (7,93 g, 49,7 mmol) lentamente y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego, los solventes se eliminaron al vacío. Este residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución de hidróxido de sodio 1N. La

fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el solvente se evaporó. La separación por HPLC dio 4,39 g del compuesto del título.

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,79 - 2,83 (4H), 3,03 - 3,08 (4H), 3,33 (1H), 3,81 (3H), 6,42 (1H), 6,59 (1H), 7,30 (1H).

Ejemplo Intermediario 07.02.

1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-4-metilpiperazina

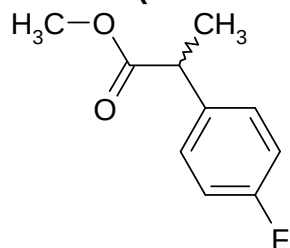


A una solución agitada de 1-(4-Bromo-3-metoxifenil)piperazina (1,0 g, 3,69 mmol) en metanol (60 mL) se agregó ácido acético (0,42 mL) y luego de 5 min cianoborohidruro de sodio (463 mg, 7,38 mmol). Después de otros 5 min se agregó solución de formaldehído (33 % en agua; 0,59 mL, 7,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Luego, los solventes se eliminaron al vacío. Este residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución de hidróxido de sodio 1N. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el solvente se evaporó. La cristalización desde pentanos/éter tert-butílico metílico dio 961 mg (91%) del compuesto del título.

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,21 (3H), 2,41 - 2,46 (4H), 3,12 - 3,17 (4H), 3,81 (3H), 6,44 (1H), 6,61 (1H), 7,30 (1H).

Ejemplo Intermediario 08.01.

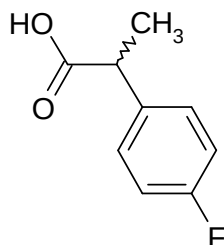
Rac- 2-(4-fluorofenil)propanoato de metilo



A una solución agitada de diisopropilamina (13,0 g) en tetrahydrofurano (160 mL) se agregó una solución de n-butillitio en hexano (51,4 mL; $c = 2,5 \text{ M}$) a -78°C . La solución se agitó a 0°C durante 15 minutos. La solución se enfrió a -78°C y se agregó una solución de (4-fluorofenil)acetato de metilo (18,0 g) disuelto en tetrahydrofurano (40 mL). La solución se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se agregó yoduro de metilo (10,0 mL) a -78°C , y la solución se dejó calentar hasta 0°C a lo largo de 1 h. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 18,9 g del compuesto del título.

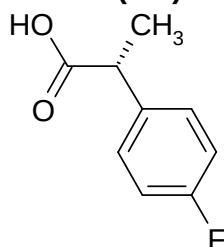
^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,34 (d, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,79 (q, 1H), 7,08 - 7,15 (m, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H).

Ejemplo Intermediario 08.02.

ácido rac-2-(4-fluorofenil)propanoico

A una solución agitada de rac- 2-(4-fluorofenil)propanoato de metilo (18,9 g) en etanol (200 mL) se agregó una solución de hidróxido de potasio (35 g) disuelto en agua (200 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h. Se agregó ácido clorhídrico (c = 4,0 M) hasta alcanzarse pH 5 y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y el solvente se eliminó al vacío para dar 15,64 g del producto del título. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

^1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,31 (d, 3H), 3,66 (q, 1H), 7,05 - 7,15 (m, 2H), 7,24 - 7,33 (m, 2H), 12,30 (s, 1H).

Ejemplo Intermediario 08.03.**ácido (2R)-2-(4-fluorofenil)propanoico**

A una solución agitada de ácido rac-2-(4-fluorofenil)propanoico (23,6 g) en acetato de etilo en

reflujo (250mL) se agregó una solución de (1S)-1-feniletanamina (17,35 g) en acetato de etilo. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente a lo largo de 1 h. Se recogió un sólido blanco mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío para dar 27,5 g de un sólido. El sólido se recrystalizó a partir de 400 mL de acetato de etilo en reflujo. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se recogió un sólido blanco mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío para dar 18,3 g de un sólido. El sólido se recrystalizó dos veces desde acetato de etilo en reflujo (350 mL; 300 mL). Se recogió un sólido blanco mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío para dar 10,51 g de un sólido. El sólido se disolvió en agua, se agregó ácido clorhídrico ($c = 2,0 \text{ M}$) hasta alcanzarse pH 5 y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío para dar 5,6 g del producto del título. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

^1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,31 (d, 3H), 3,66 (q, 1H), 7,05 - 7,16 (m, 2H), 7,24 - 7,33 (m, 2H), 12,28 (br. s., 1H).

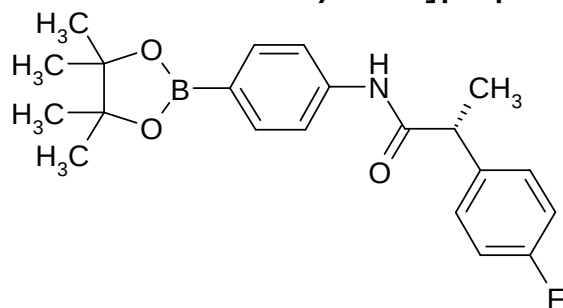
$[\alpha]_D^{20}$: $-79,3^\circ$ (en DMSO)

Columna: Chiralcel OJ-H 150x4,6; Flujo: 1,00 mL/min;
Solvente: A: Hexano, B: 2-propanol con 0,1 % de ácido

fórmico; Mezcla de solventes: 80% de A + 20% de B. Tiempo de corrida: 30 min. Tiempo de retención: 3,41 min; UV 254 nm; Relación enantiomérica: 99,8%: 0,2%.

Ejemplo Intermediario 08.04.

(2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanamida



A una solución agitada de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,0 g) en DMF (45 mL) y diclorometano (90 mL) se agregó bicarbonato de sodio (766 mg), ácido (2R)-2-(4-fluorofenil)propanoico (844 mg) y HATU (2,6 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó agua, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,53 g del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,23 (12H), 1,37 (3H), 3,74-3,87 (1H), 7,06-7,16 (2H), 7,31-7,42 (2H), 7,51-7,61

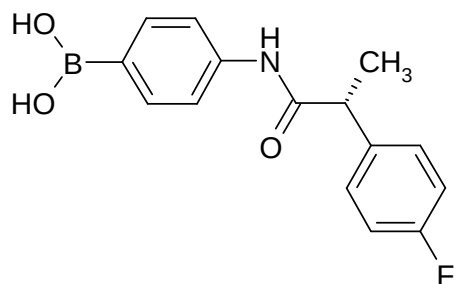
(4H), 10,12 (1H).

Ejemplo Intermediario 08.05.

ácido

(4-{[(2R)-2-(4-

fluorofenil)propanoil]amino}fenil)borónico

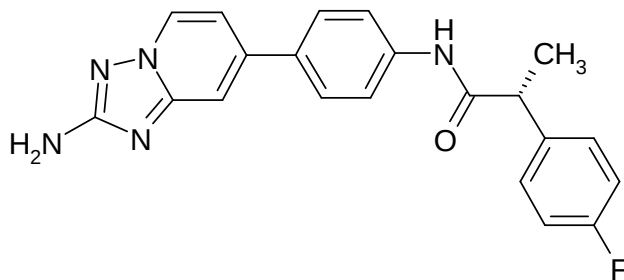


A una solución agitada de clorhidrato de ácido (4-aminofenil)borónico (2,00 g) en DMF (42 mL) se agregó bicarbonato de sodio (2,9 g), ácido (2R)-2-(4-fluorofenil)propanoico (2,04 g) y HATU (6,58 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se agregó agua (140 mL), y la mezcla se agitó durante 2 h. El precipitado blanco se recogió mediante filtración y se lavó con agua y se secó al vacío para dar 2,86 g del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,39 (3H), 3,84 (1H), 7,08-7,21 (2H), 7,35-7,44 (2H), 7,52 (2H), 7,69 (2H), 7,88 (2H), 10,07 (1H).

Ejemplo Intermediario 09.01.

(2R)-N-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)propanamida

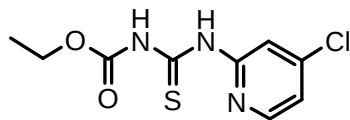


A una solución agitada de 7-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (100 mg; CAS-RN [882521-63-3]; disponible comercialmente de Allichem LLC, Estados Unidos; Baltimore, MD; preparación descrita en W02010/020363A1) en 1-propanol (3 mL) se agregó solución de carbonato de potasio (0,7 mL, c = 2 M), ácido (4-{[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)borónico (202 mg), trifenilfosfina (12 mg) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (33 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Se agregó más trifenilfosfina (12 mg) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (33 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante otras 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de gel de sílice-aminofase y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 150 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 1,42 (3H), 3,86 (1H), 5,97 (2H), 7,08-7,25 (3H), 7,35-7,49 (2H), 7,58 (1H), 7,63-7,83 (4H), 8,53 (1H), 10,21 (1H).

Ejemplo Intermediario 09.02.

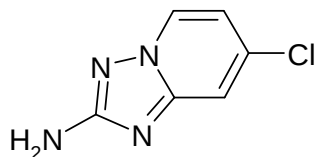
[(4-cloropiridin-2-il)carbamotioil]carbamato de etilo



Se agregó isotiocianato de etoxicarbonilo (11,1 g) a una solución agitada de 2-amino-4-cloropiridina (10,1 g) en dioxano (100 mL). La mezcla se agitó durante 2h a temperatura ambiente. Precipitó un sólido blanco. Se agregó hexano (25 mL) y el sólido blanco se recogió mediante filtración para dar 8,0 g del compuesto del título. La solución se concentró al vacío y el residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo para dar otros 8,5 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario 09.03.

7-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



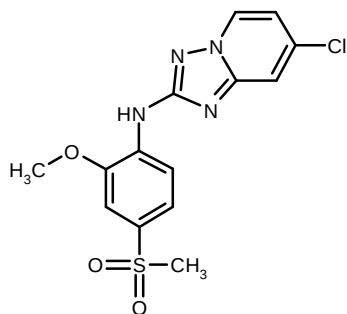
Se suspendió cloruro de hidroxilamonio (13,9 g) en metanol (70 mL), y se agregó etanol (65 mL) y base de Hünig (21,1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C, se agregó [(4-cloropiridin-2-il)carbamotioil]carbamato de etilo (9,0 g) en porciones, y la mezcla se agitó a 60°C durante 2h. El solvente se eliminó al vacío y se agregó agua (150 mL). Se recogió un sólido mediante filtración y se lavó con etanol y se secó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 4,2 g del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 6,14 (2H), 6,92 (1H), 7,50 (1H), 8,55 (1H).

Ejemplo Intermediario 09.04.

7-cloro-N-[2-metoxi-4-

(metilsulfonil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

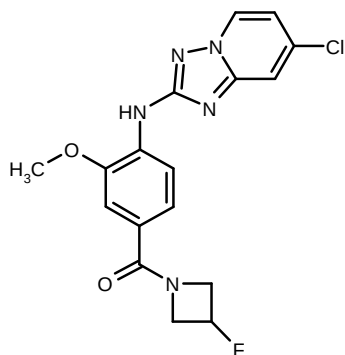


Comenzando a partir de 7-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (300 mg) y 1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfonil)benceno (543 mg), se preparó el Ejemplo Intermediario 09.04. de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo Intermediario 09.05. Rendimiento: 236 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,18 (3H), 3,97 (3H), 7,17 (1H), 7,44 (1H), 7,53 (1H), 7,86 (1H), 8,43 (1H), 8,75 (1H), 8,87 (1H).

Ejemplo Intermediario 09.05.

{4-[(7-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-3-metoxifenil}(3-fluoroazetidin-1-il)metanona

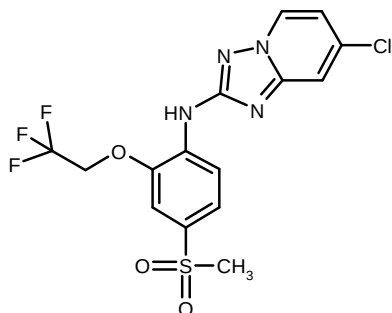


A una suspensión agitada de 7-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (190 mg) en tolueno (7 mL) y NMP (0,7 mL) se agregó (4-bromo-3-metoxifenil)(3-fluoroazetidin-1-il)metanona (373 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-tert-butiléter (28 mg), X-Phos (16 mg) y fosfato de potasio monohidrato en polvo (0,60 g) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Se agregó una solución parcialmente saturada de carbonato de potasio y la mezcla se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 120 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,91 (3H), 3,94-4,80 (4H), 5,26-5,59 (1H), 7,15 (1H), 7,23-7,33 (2H), 7,82 (1H), 8,21-8,36 (1H), 8,46 (1H), 8,85 (1H).

Ejemplo Intermediario 09.06.

7-cloro-N-[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

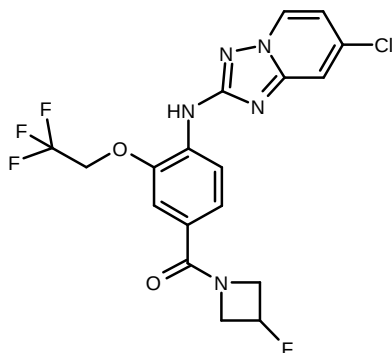


Comenzando a partir de 7-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (100 mg) y 1-bromo-4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno (227 mg), se preparó el Ejemplo Intermediario 09.06. de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo Intermediario 09.05. Rendimiento: 50 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,19 (3H), 5,00 (2H), 7,18 (1H), 7,58-7,71 (2H), 7,86 (1H), 8,44 (1H), 8,70 (1H), 8,81-8,92 (1H).

Ejemplo Intermediario 09.07.

{4-[(7-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil}(3-fluoroazetidin-1-il)metanona

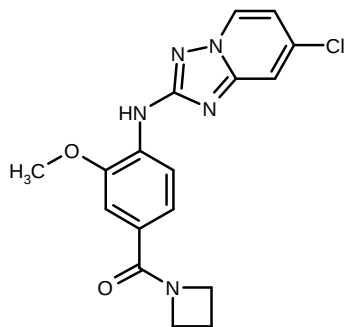


Comenzando a partir de 7-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (250 mg) y [4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil](3-fluoroazetidin-1-il)metanona (607 mg), se preparó el Ejemplo Intermediario 09.07. de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo Intermediario 09.05. Rendimiento: 198 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,93-4,72 (4H), 4,93 (2H), 5,32-5,55 (1H), 7,16 (1H), 7,36-7,43 (2H), 7,83 (1H), 8,27-8,33 (1H), 8,41 (1H), 8,81-8,90 (1H).

Ejemplo Intermediario 09.08.

azetidin-1-il{4-[(7-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-3-metoxifenil}metanona

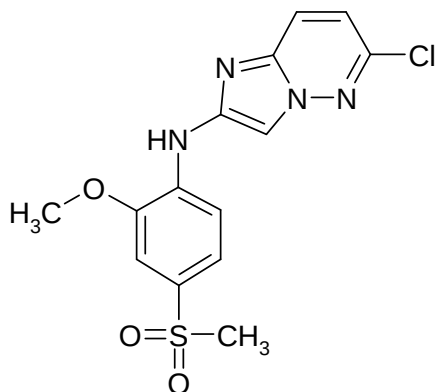


Comenzando a partir de 7-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (190 mg) y azetidin-1-il(4-bromo-3-metoxifenil)metanona (350 mg), se preparó el Ejemplo Intermediario 09.08. de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo Intermediario 09.05. Rendimiento: 130 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 2,27 (2H), 3,88-3,94 (3H), 3,97-4,47 (4H), 7,15 (1H), 7,23-7,31 (2H), 7,83 (1H), 8,28 (1H), 8,42 (1H), 8,79-8,93 (1H).

Ejemplo Intermediario 10.01.

6-cloro-N-[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-amina

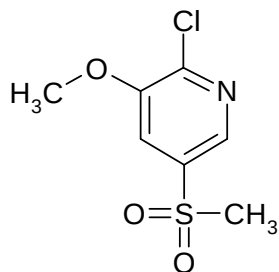


A una suspensión agitada de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-amina (250 mg; CAS-RN [887625-09-4]; disponible comercialmente de Zilexa Pharma Ltd.; Reino Unido) en tolueno (10 mL) y NMP (1,0 mL) se agregó 1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfonil)benceno (590 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-tert-butiléter (123 mg), X-Phos (71 mg) y fosfato de potasio monohidrato en polvo (1,57 g) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice seguida por cromatografía en

gel de sílice-aminofase dio 120 mg del compuesto del título.
 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,15 (3H), 3,99 (3H), 7,26 (1H), 7,40 (1H), 7,46 (1H), 8,01 (1H), 8,05 (1H), 8,53 (1H), 8,92 (1H).

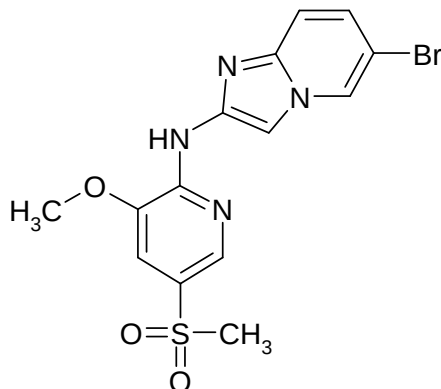
Ejemplo Intermediario 11.01.

2-cloro-3-metoxi-5-(metilsulfonil)piridina



A una solución de sulfito de sodio (448 mg) y bicarbonato de sodio (313 mg) en agua (2,4 ml) se agregó cloruro de 6-cloro-5-metoxipiridin-3-sulfonilo (430 mg; CAS-RN [75720-93-3]; disponible comercialmente de Ablock Pharmatech, Inc., Estados Unidos) y etanol (1,2 mL). La mezcla se calentó a 50°C durante 45 minutos y se concentró hasta secar. El residuo se suspendió en DMF (3,6 mL), se agregó yodometano (1261 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua precipitando el producto deseado. El sólido se separó mediante filtración por succión y se secó al vacío para dar 265 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3), δ [ppm] = 3,16 (3H), 4,04 (3H), 7,66 (1H), 8,55 (1H).

Ejemplo Intermediario 11.02.**6-bromo-N-[3-metoxi-5-(metilsulfonil)piridin-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-amina**

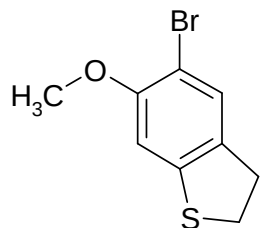
A una suspensión agitada de clorhidrato de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-amina (144 mg; CAS-RN [947248-52-4]; disponible comercialmente de Apollo Scientific Ltd.; Reino Unido) en THF (10 mL) a 0°C se agregó hidruro de sodio (101 mg; 55%) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó 2-cloro-3-metoxi-5-(metilsulfonil)piridina (150 mg) y la suspensión se calentó a 130°C durante 1 hora en un recipiente para microondas cerrado en un horno de microondas. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice dio 75 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 3,24 (3H), 3,98 (3H),

7,32 (1H), 7,40 (1H), 7,55 (1H), 8,29 (1H), 8,40 (1H), 8,93 (1H), 9,07 (1H).

Ejemplo Intermediario 12.01

5-bromo-6-metoxi-2,3-dihidro-1-benzotiofeno

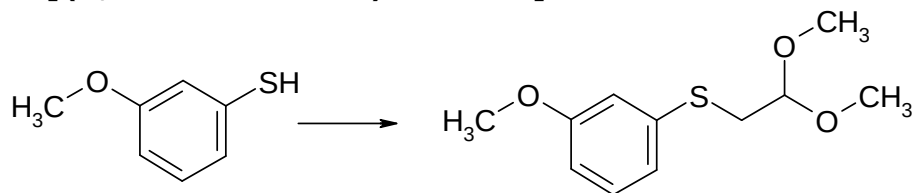


El Int12.01 se preparó como se describe en David W. Robertson et al. en European Journal of Medicinal Chemistry, 1986, 21, p223-229.

El Int12.01 también puede prepararse de manera similar como se describe a continuación:

Ejemplo Intermediario 12.01.a

1-[(2,2-dimetoxietil)sulfanil]-3-metoxibenceno



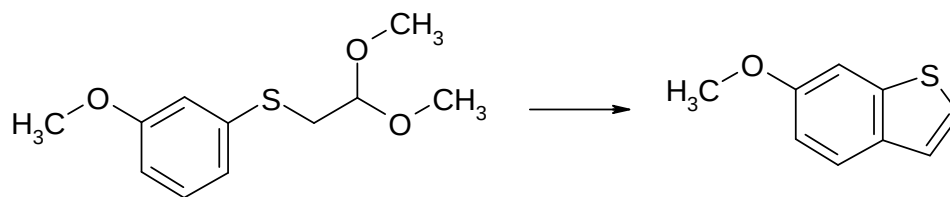
A una solución agitada de 3-metoxibencentiol (5,14 g) en acetonitrilo (31 mL) se agregó carbonato de potasio (6,08 g) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se agregó 2-bromo-1,1-dimetoxietano (7,67 g) y la mezcla se agitó durante a temperatura ambiente durante 70 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:1). La fase orgánica se secó (sulfato de

sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 8,0 g del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, CLOROFORMO- d), δ [ppm] = 3,15 (2H), 3,40 (6H), 3,82 (3H), 4,56 (1H), 6,76 (1H), 6,92-7,01 (2H), 7,19-7,26 (1H).

Ejemplo Intermediario 12.01.b

6-metoxi-1-benzotiofeno

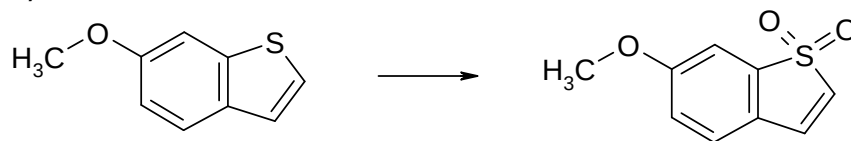


A una solución agitada de 1-[(2,2-dimetoxietil)sulfanil]-3-metoxibenceno (1,0 g) en clorobenceno (40 mL) se agregó ácido polifosfórico (1,0 g; CAS-RN: [8017-16-1]; >83% de fosfato (as P_2O_5) de from Sigma-Aldrich; Nro. de Orden 04101) y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0°C con un baño de hielo y se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio con enfriamiento en baño de hielo hasta haberse alcanzado pH 7. La mezcla se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 407 mg del compuesto del título, que contenía aproximadamente 20% de un segundo isómero. Esta mezcla se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,81 (3H), 6,99 (1H), 7,31-7,35 (1H), 7,51 (1H), 7,56 (1H), 7,74 (1H). El producto contenía aproximadamente 20% de un segundo isómero.

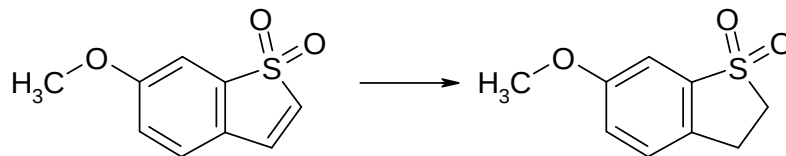
Ejemplo Intermediario 12.01.c

1,1-dióxido de 6-metoxi-1-benzotiofeno



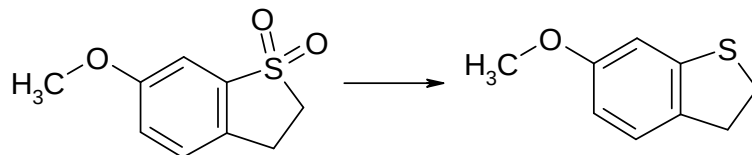
A una solución agitada de 6-metoxi-1-benzotiofeno (700 mg) en cloroformo (11 mL) a 0°C se agregó ácido 3-clorobencencarboperoxoico (1,99 g) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa de sulfurotioato de disodio, la mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo consecutivamente con acetato de etilo y con diclorometano. Ambas fases orgánicas se lavaron con una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y con solución saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se combinaron, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 612 mg del compuesto del título, que contenía aproximadamente 20% de un segundo isómero. Esta mezcla se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,86 (3H), 7,15-7,22 (2H), 7,45 (1H), 7,49 (1H), 7,54 (1H).

Ejemplo Intermediario 12.01.d**1,1-dióxido de 6-metoxi-2,3-dihidro-1-benzotiofeno**

A una solución agitada de 1,1-dióxido de 6-metoxi-1-benzotiofeno (605 mg) en etanol (10 mL) y diclorometano (10 mL) se agregó paladio sobre carbono (10 % p/p de paladio) (147 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio un sólido que se recrystalizó a partir de etanol para dar 248 mg del compuesto del título, como un único isómero.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,20-3,29 (2H), 3,53-3,63 (2H), 3,82 (3H), 7,18-7,25 (2H), 7,42 (1H).

Ejemplo Intermediario 12.01.e**6-metoxi-2,3-dihidro-1-benzotiofeno**

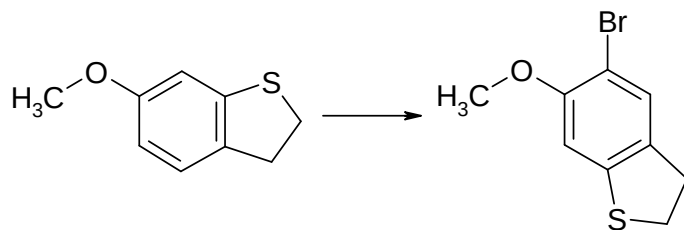
A una solución agitada de 1,1-dióxido de 6-metoxi-2,3-dihidro-1-benzotiofeno (224 mg) en éter dietílico (80 mL) se agregó hidruro de aluminio y litio (386 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Se agregó agua, y se agregó ácido clorhídrico acuoso hasta haberse formado una solución

transparente. La mezcla se extrajo con éter dietílico, la solución se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 136 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,08-3,17 (2H), 3,28-3,37 (2H), 3,69 (3H), 6,55 (1H), 6,81 (1H), 7,11 (1H).

Ejemplo Intermediario 12.01

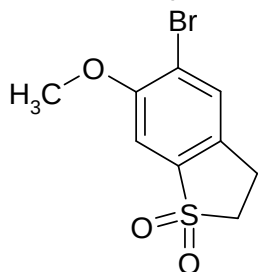
5-bromo-6-metoxi-2,3-dihidro-1-benzotiofeno



A una solución agitada de 6-metoxi-2,3-dihidro-1-benzotiofeno (136 mg) en triclorometano (9,5 mL) se agregó una solución recién preparada de bromo en triclorometano (0,44 mL; $c = 10\%$ p/p) a 0°C y la solución se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó una solución acuosa de sulfurotioato de disodio, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 170 mg del compuesto del título.

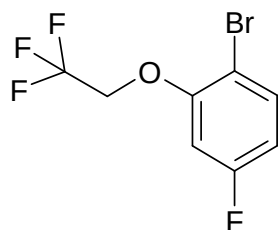
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,13-3,19 (2H), 3,34-3,40 (2H), 3,78 (3H), 7,03 (1H), 7,33-7,45 (1H).

Ejemplo Intermediario 12.02

5-bromo-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-6-ilmetiléter

A una solución agitada de 5-bromo-6-metoxi-2,3-dihidro-1-benzotiofeno (200 mg) en cloroformo (15 mL) se agregó ácido 3-clorobencencarboperoxoico (380 mg) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa de sulfurotioato de disodio, la mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución parcialmente saturada de carbonato de potasio y con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 130 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,26 (2H), 3,59 (2H), 3,93 (3H), 7,40 (1H), 7,82 (1H).

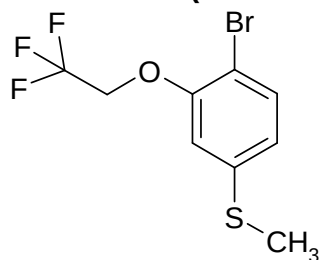
Ejemplo Intermediario 13.01**1-bromo-4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno**

A una solución agitada de 2-bromo-5-fluorofenol (1,5 g) en acetonitrilo (0,5 mL) y DMF (8,5 mL) en un tubo para microondas se agregó carbonato de potasio (2,1 g) y trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (2,37 g). La mezcla se calentó a 150°C en un horno de microondas durante 30 minutos. En un segundo tubo para microondas se repitió la misma reacción. Se combinaron ambas mezclas. El solvente se eliminó al vacío, se agregó acetato de etilo y hexano (1:1) y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 4,0 g del compuesto del título.

^1H -RMN (300MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 4,39 (q, 2H), 6,62 - 6,78 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H).

Ejemplo Intermediario 13.02

1-bromo-4-(metilsulfanil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno



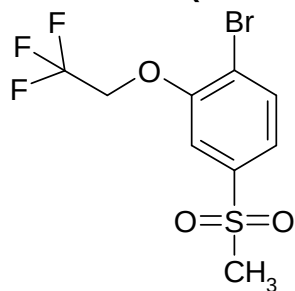
A una solución agitada de 1-bromo-4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno (4,0 g) en DMF (15 mL) se agregó metantionato de sodio (1,0 g). La mezcla se agitó durante 2 h a 60 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La

fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío para dar 3,8 g del compuesto crudo del título, que se usó para el siguiente paso sin purificación.

^1H -RMN (300MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 2,48 (s, 3H), 4,39 (q, 2H), 6,78 - 6,88 (m, 2H), 7,46 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario 13.03

1-bromo-4-(metilsulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno



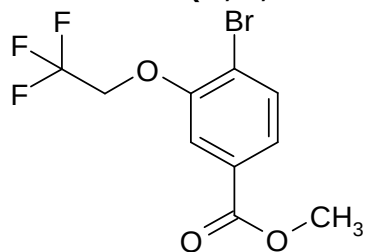
A una solución agitada de 1-bromo-4-(metilsulfanil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno (3,8 g) en cloroformo (100 mL) se agregó ácido 3-clorobencencarboperoxoico (mCPBA) (8,48 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Con enfriamiento en baño de hielo, se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y una solución de tiosulfato de sodio 0,2 M, la mezcla se agitó durante 30 minutos y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución de tiosulfato de sodio 0,2 M y una solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio un sólido que se

trituro con éter para dar 2,1 g del compuesto del título.

^1H -RMN (400MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 3,06 (s, 3H), 4,50 (q, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H).

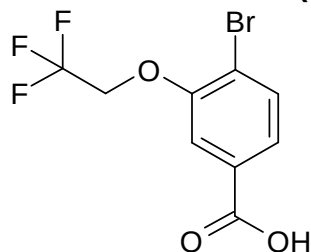
Ejemplo Intermediario 14.01

4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de metilo



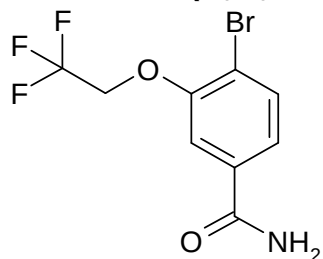
A una solución agitada de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (2,5 g) en acetonitrilo (0,5 mL) y DMF (10 mL) en un tubo para microondas se agregó carbonato de potasio (2,93 g) y trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (2,79 g). La mezcla se calentó a 150°C en un horno de microondas durante 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío, se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La recristalización del residuo desde etanol dio 1,2 g del compuesto del título. El licor madre se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice-aminofase seguida por recristalización desde metanol y agua para dar otros 0,64 g del compuesto del título.

^1H -RMN (300MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 3,93 (s, 3H), 4,47 (q, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,58 - 7,70 (m, 2H).

Ejemplo Intermediario 14.02**ácido 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico**

A una solución agitada de 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de metilo (1,83 g) en THF (30 mL), metanol (10 mL) y agua (10 mL) se agregó una solución de hidróxido de litio en agua 1 M (18 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua y se agregó ácido clorhídrico 2 N hasta alcanzarse pH 4. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua. El sólido se suspendió con tolueno y se concentró al vacío. La trituration del residuo con hexano dio 1,6 g del compuesto del título.

^1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 4,95 (q, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 13,29 (br. s., 1H).

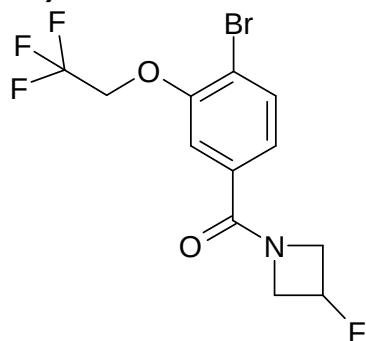
Ejemplo Intermediario 14.03**4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida**

A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico (0,50 g) en THF (20 mL) se agregó DMF (0,2 mL) y cloruro de oxalilo (0,30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Con enfriamiento en baño de hielo, se burbujeó gas amoníaco a través de la mezcla de reacción. Precipitó un sólido blanco. La mezcla se agitó durante otros 15 minutos. Se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío para dar un sólido blanco. El sólido se trituroó con tolueno y se lavó con tolueno y hexanos para dar 0,27 g del compuesto del título.

^1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 4,88 (q, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,50 (br. s., 1H), 7,64 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,00 (br. s., 1H).

Ejemplo Intermediario 14.04

[4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil](3-fluoroazetidín-1-il)metanona



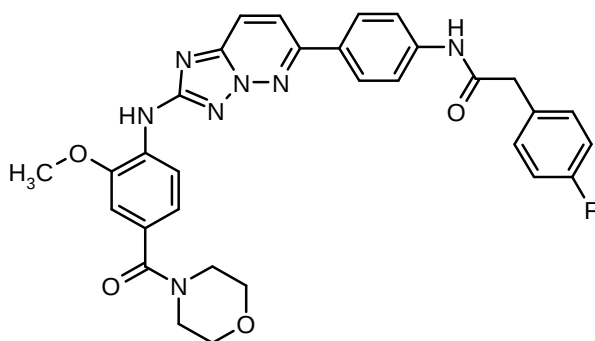
Comenzando a partir de ácido 4-bromo-3-(2,2,2-

trifluoroetoxi)benzoico y clorhidrato de 3-fluoroazetidina, se preparó el Ejemplo Intermediario 14.04 de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo Intermediario 04.05.

EJEMPLOS

Ejemplo 1.1.

2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(morfolin-4-ilcarbonyl)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-6-il)fenil]acetamida



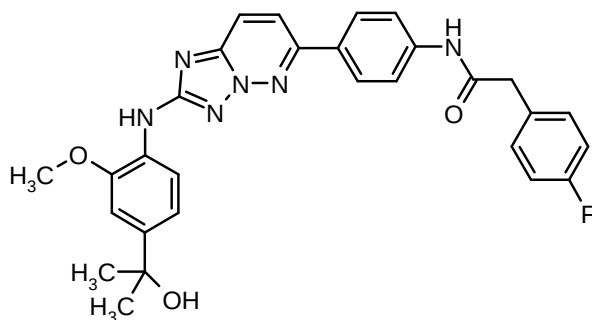
A una suspensión agitada de N-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida (100 mg) en tolueno (2,5 mL) y NMP (1,3 mL) se agregó (4-bromo-3-metoxifenil)(morfolin-4-il)metanona (124 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-tert-butiléter (22,8 mg) y X-Phos (13,4 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó fosfato de potasio en polvo

(293 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de gel de sílice-aminofase y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice-aminofase dio 79 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,50 (4H), 3,58 (4H), 3,66 (2H), 3,89 (3H), 7,03-7,08 (2H), 7,09-7,18 (2H), 7,31-7,39 (2H), 7,76 (2H), 8,03 (2H), 8,07-8,12 (1H), 8,15-8,21 (1H), 8,26 (1H), 8,46 (1H), 10,38 (1H).

Ejemplo 1.2.

2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-6-il)fenil]acetamida



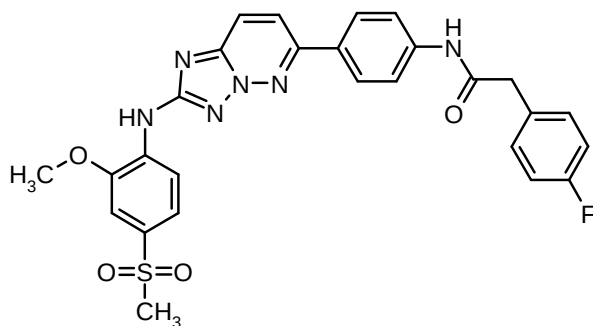
A una suspensión agitada de N-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida (100 mg) en tolueno (2,5 mL) y NMP (1,3 mL) se agregó 2-(4-bromo-3-metoxifenil)propan-2-ol (101 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-

propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-tert-butiléter (22,8 mg) y X-Phos (13,4 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó fosfato de potasio en polvo (293 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de gel de sílice-aminofase y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice-aminofase dio 90 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,41 (6H), 3,66 (2H), 3,84 (3H), 4,93 (1H), 7,01 (1H), 7,07-7,18 (3H), 7,29-7,40 (2H), 7,75 (2H), 7,96-8,09 (4H), 8,09-8,17 (2H), 10,39 (1H).

Ejemplo 1.3.

2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-6-il)fenil]acetamida



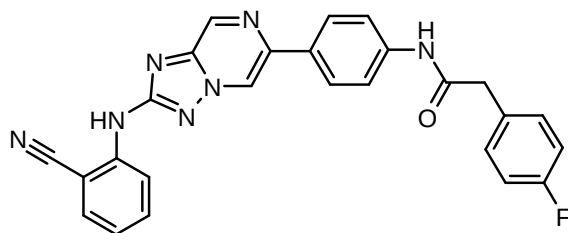
A una suspensión agitada de N-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-6-il)fenil]-2-(4-

fluorofenil)acetamida (100 mg) en tolueno (2,5 mL) y NMP (1,3 mL) se agregó 1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfonil)benceno (110 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-tert-butiléter (22,8 mg) y X-Phos (13,4 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó fosfato de potasio en polvo (293 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de gel de sílice-aminofase y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice-aminofase dio 90 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,17 (3H), 3,66 (2H), 3,96 (3H), 7,08-7,17 (2H), 7,31-7,39 (2H), 7,44 (1H), 7,55 (1H), 7,76 (2H), 8,04 (2H), 8,13 (1H), 8,19-8,27 (1H), 8,46 (1H), 8,85 (1H), 10,40 (1H).

Ejemplo 2.1.

N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}fenil)-2-(4-fluorofenil)acetamida

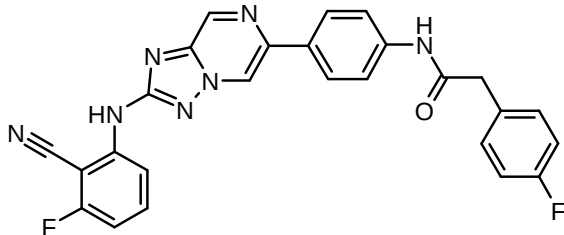


A una suspensión agitada de N-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida (4,00 g) en tolueno (100 mL) y NMP (8,0 mL) se agregó 2-bromobenzonitrilo (4,10 g), (R)-BINAP (1,37 g) y Pd_2dba_3 (1,01 g) y carbonato de cesio (17,98 g) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio un sólido que se trituró con diclorometano y luego con acetato de etilo caliente para dar 1,88 g del compuesto del título crudo como un sólido. El sólido se disolvió en DMF (50 mL). Se agregó acetato de etilo (300 mL) y la fase orgánica se lavó con una solución parcialmente saturada de cloruro de sodio tres veces. El compuesto precipitó en la fase orgánica y se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con diclorometano y hexano y se secó al vacío para dar 1,65 g del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 3,65 (2H), 7,09-7,16 (2H), 7,20 (1H), 7,31-7,38 (2H), 7,62-7,72 (3H), 7,76 (1H), 7,94 (1H), 8,01-8,08 (2H), 9,10 (1H), 9,43 (1H), 9,90 (1H), 10,33 (1H).

Ejemplo 2.2.

N-(4-{2-[(2-ciano-3-fluorofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}fenil)-2-(4-fluorofenil)acetamida

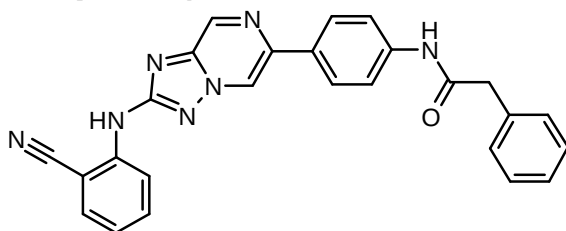


A una suspensión agitada de N-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida (200 mg) en tolueno (2 mL) y NMP (0,2 mL) se agregó 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo (227 mg), (rac)-BINAP (35 mg) y Pd_2dba_3 (25 mg) y carbonato de cesio (551 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Se agregó una mezcla de acetato de etilo y metanol (100:1; 250 mL) y la mezcla se filtró a través de celite. La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. Se sometió a cromatografía en gel de sílice repetidamente para dar un sólido que se trituroó con etanol caliente para dar 31 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 3,64 (2H), 7,08-7,18 (3H), 7,30-7,39 (2H), 7,65-7,75 (3H), 7,80-7,87 (1H), 8,05 (2H), 9,15 (1H), 9,46 (1H), 10,23 (1H), 10,31 (1H).

Ejemplo 2.3.

N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}fenil)-2-fenilacetamida

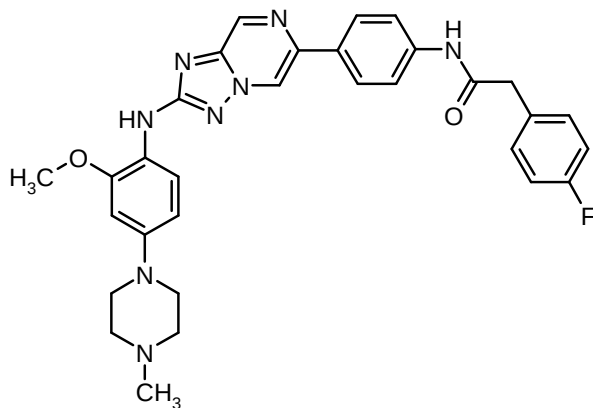


A una solución agitada de 2-{[6-(4-aminofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}benzonitrilo (70 mg) en DMF (2,1 mL) se agregó carbonato de potasio (118 mg), ácido fenilacético (43,7 mg) y TBTU (206 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. Se agregó agua, la mezcla se agitó durante 15 minutos y la mezcla se extrajo con diclorometano y metanol (100:1). La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. Se sometió a cromatografía en gel de sílice repetidamente y luego a HPLC preparativa en fase reversa para dar un sólido que se trituroó con etanol caliente para dar 11 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,64 (2H), 7,16-7,25 (2H), 7,26-7,35 (4H), 7,62-7,73 (3H), 7,76 (1H), 7,94 (1H), 8,04 (2H), 9,11 (1H), 9,43 (1H), 9,90 (1H), 10,31 (1H).

Ejemplo 2.4.

2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-

il)fenil]acetamida

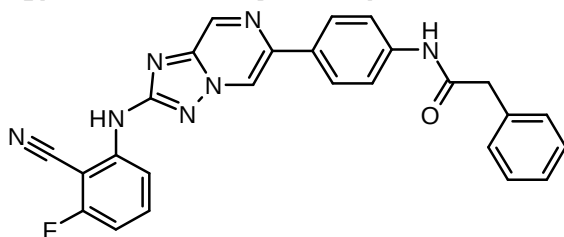
A una suspensión agitada de N-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida (150 mg) en tolueno (7,0 mL) y NMP (3,4 mL) se agregó 1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-4-metilpiperazina (236 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-tert-butiléter (34,2 mg) y X-Phos (20,1 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó 2-metilpropan-2-olato de sodio (199 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y metanol (10:1). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. Se sometió a cromatografía en gel de sílice-aminofase

repetidamente para dar un sólido que se trituro con diclorometano para dar 28 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 2,19 (3H), 2,40-2,45 (4H), 3,02-3,12 (4H), 3,64 (2H), 3,79 (3H), 6,48 (1H), 6,62 (1H), 7,08-7,17 (2H), 7,30-7,38 (2H), 7,68 (2H), 7,72-7,77 (1H), 8,02 (2H), 8,20 (1H), 8,93-9,02 (1H), 9,35 (1H), 10,30 (1H).

Ejemplo 2.5.

N-(4-{2-[(2-ciano-3-fluorofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}fenil)-2-fenilacetamida



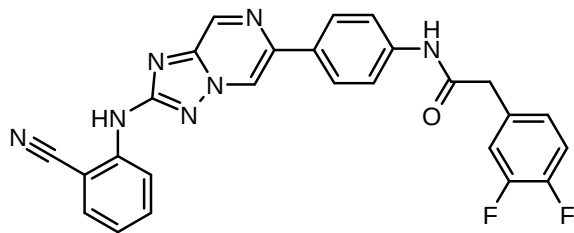
A una suspensión agitada de N-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]-2-fenilacetamida (330 mg) en tolueno (3,5 mL) y NMP (0,35 mL) se agregó 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo (395 mg), (rac)-BINAP (61 mg) y Pd_2dba_3 (44 mg) y carbonato de cesio (956 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Se agregó una mezcla de acetato de etilo y metanol (100:1; 250 mL) y la mezcla se filtró a través de celite. La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de

sodio) y el solvente se eliminó al vacío. Se sometió a cromatografía en gel de sílice y luego repetidamente a cromatografía en gel de sílice-aminofase para dar un sólido que se disolvió en DMF/THF/metanol y se precipitó agregando esta solución a un exceso de agua. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, etanol y éter y se secó al vacío para dar 52 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 3,64 (2H), 7,13 (1H), 7,19-7,25 (1H), 7,26-7,35 (4H), 7,65-7,75 (3H), 7,84 (1H), 8,05 (2H), 9,15 (1H), 9,47 (1H), 10,24 (1H), 10,32 (1H).

Ejemplo 2.6.

N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}fenil)-2-(3,4-difluorofenil)acetamida



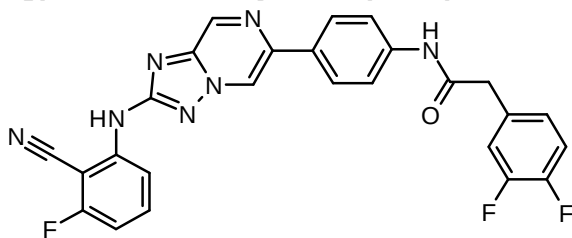
A una suspensión agitada de N-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]-2-(3,4-difluorofenil)acetamida (270 mg) en tolueno (4,0 mL) y NMP (0,4 mL) se agregó 2-bromobenzonitrilo (196 mg), (rac)-BINAP (45,1 mg) y Pd_2dba_3 (32,5 mg) y carbonato de cesio (708 mg) y el recipiente se degasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Se agregó acetato de etilo y metanol (100:1) y la mezcla se filtró a

través de una columna de gel de sílice y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice-aminofase dio un sólido que se trituró con etanol para dar un sólido. El sólido se disolvió en DMF y THF (1:1) y se precipitó agregando esta solución a un exceso de agua. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, etanol y éter y se secó al vacío para dar un sólido que se recrystalizó a partir de etanol para dar 17 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,68 (2H), 7,11-7,25 (2H), 7,31-7,42 (2H), 7,61-7,72 (3H), 7,76 (1H), 7,94 (1H), 8,05 (2H), 9,11 (1H), 9,43 (1H), 9,89 (1H), 10,31 (1H).

Ejemplo 2.7.

N-(4-{2-[(2-ciano-3-fluorofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}fenil)-2-(3,4-difluorofenil)acetamida



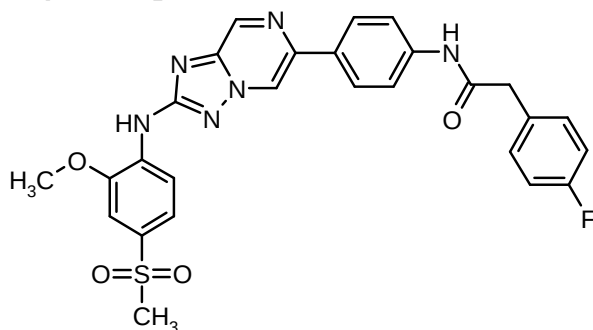
A una suspensión agitada de N-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]-2-(3,4-difluorofenil)acetamida (270 mg) en tolueno (4,0 mL) y NMP (0,4 mL) se agregó 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo (220 mg), (rac)-BINAP (45,1 mg) y Pd_2dba_3 (32,5 mg) y carbonato de cesio (708 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se

llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Se agregó acetato de etilo y metanol (100:1) y la mezcla se filtró a través de una columna de gel de sílice y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice-aminofase dio un sólido que se trituroó con etanol para dar un sólido. El sólido se disolvió en DMF y THF (1:1) y se precipitó agregando esta solución a un exceso de agua. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, etanol y éter y se secó al vacío para dar 80 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,67 (2H), 7,06-7,19 (2H), 7,29-7,43 (2H), 7,63-7,76 (3H), 7,78-7,88 (1H), 8,06 (2H), 9,15 (1H), 9,46 (1H), 10,22 (1H), 10,32 (1H).

Ejemplo 2.8.

2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]acetamida



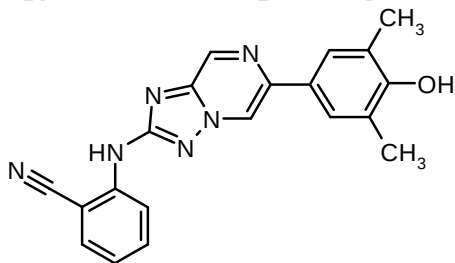
A una suspensión agitada de N-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]-2-(4-

fluorofenil)acetamida (100 mg) en tolueno (3,0 mL) y NMP (1,5 mL) se agregó 1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfonil)benceno (146 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-tert-butiléter (22,8 mg) y X-Phos (13,4 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó fosfato de potasio en polvo (293 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de gel de sílice-aminofase y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice-aminofase dio 88 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,17 (3H), 3,65 (2H), 3,95 (3H), 7,06-7,19 (2H), 7,35 (2H), 7,44 (1H), 7,53 (1H), 7,70 (2H), 8,07 (2H), 8,46 (1H), 9,06 (1H), 9,17 (1H), 9,47 (1H), 10,32 (1H).

Ejemplo 3.1.

2-{[6-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}benzonitrilo

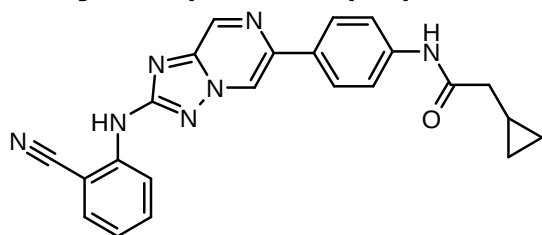


A una suspensión agitada de 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2,6-dimetilfenol (90 mg) en tolueno (3,0 mL) y NMP (0,3 mL) se agregó 2-bromobenzonitrilo (97,2 mg), (rac)-BINAP (22,4 mg) y Pd_2dba_3 (16,1 mg) y carbonato de cesio (352 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Se agregó acetato de etilo y metanol (100:1) y la mezcla se filtró a través de celite. La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio un sólido que se trituró con etanol caliente para dar 80 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 2,14-2,25 (6H), 7,19 (1H), 7,61-7,71 (3H), 7,75 (1H), 7,94 (1H), 8,52 (1H), 9,06 (1H), 9,30 (1H), 9,86 (1H).

Ejemplo 3.2.

N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}fenil)-2-ciclopropilacetamida



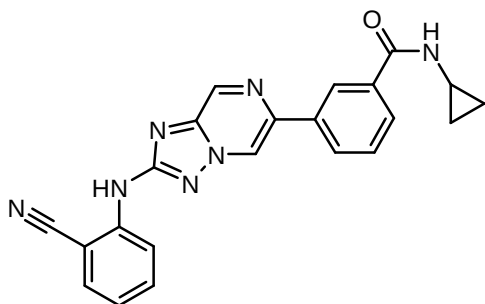
A una suspensión agitada de N-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]-2-

ciclopropilacetamida (140 mg) en tolueno (1,65 mL) y NMP (0,165 mL) se agregó 2-bromobenzonitrilo (125 mg), (rac)-BINAP (28,8 mg) y Pd_2dba_3 (20,8 mg) y carbonato de cesio (453 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Se agregó acetato de etilo y metanol (100:1) y la mezcla se filtró a través de una columna de gel de sílice y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice-aminofase dio un sólido que se trituroó con etanol para dar un sólido. El sólido se disolvió en DMF y THF (1:1), se filtró y se precipitó agregando esta solución a un exceso de agua. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, etanol y éter y se secó al vacío para dar 87 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 0,13-0,22 (2H), 0,41-0,51 (2H), 0,98-1,11 (1H), 2,21 (2H), 7,21 (1H), 7,63-7,72 (3H), 7,76 (1H), 7,94 (1H), 7,99-8,08 (2H), 9,11 (1H), 9,44 (1H), 9,91 (1H), 9,95 (1H).

Ejemplo 3.3.

3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}-N-ciclopropilbenzamida

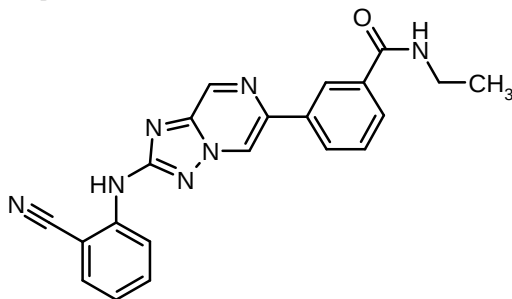


A una suspensión agitada de ácido 3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}benzoico (88 mg) en THF (3,0 mL) se agregó base de Hünig (46 μ L), ciclopropanamina (19 μ L), y HATU (103 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se trituroó con metanol para dar 56 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 0,53-0,61 (2H), 0,65-0,74 (2H), 2,85 (1H), 7,22 (1H), 7,55 (1H), 7,67 (1H), 7,77 (1H), 7,83 (1H), 7,94 (1H), 8,22 (1H), 8,45-8,59 (2H), 9,17 (1H), 9,56 (1H), 9,96 (1H).

Ejemplo 3.4.

3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}-N-etilbenzamida

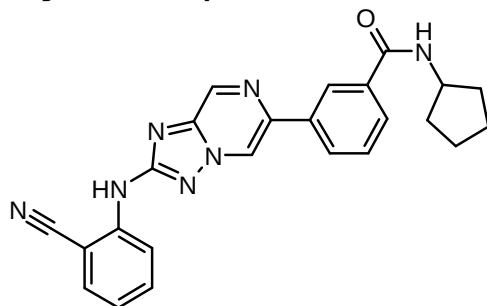


A una suspensión agitada de ácido 3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}benzoico (133 mg) en THF (5,0 mL) se agregó base de Hünig (70 µL), etanamina (205 µL; solución en THF, c = 2M), y HATU (156 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. Se agregó agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter y se secó al vacío para dar 130 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, detected signals), d [ppm] = 1,13 (3H), 7,22 (1H), 7,56 (1H), 7,67 (1H), 7,77 (1H), 7,85 (1H), 7,94 (1H), 8,22 (1H), 8,49-8,61 (2H), 9,17 (1H), 9,57 (1H), 9,97 (1H).

Ejemplo 3.5.

3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}-N-ciclopentilbenzamida



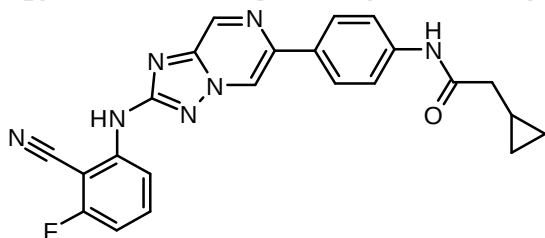
A una suspensión agitada de ácido 3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}benzoico (133 mg) en THF (5,0 mL) se agregó base de Hünig (70 µL), ciclopentanamina (40 µL), y HATU (156 mg). La mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 64 h. Se agregó agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter y se secó al vacío para dar 140 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,40-1,61 (4H), 1,62-1,77 (2H), 1,81-1,99 (2H), 4,13-4,33 (1H), 7,22 (1H), 7,55 (1H), 7,67 (1H), 7,77 (1H), 7,85 (1H), 7,94 (1H), 8,17-8,26 (1H), 8,37 (1H), 8,50 (1H), 9,18 (1H), 9,59 (1H), 9,96 (1H).

Ejemplo 3.6.

N-(4-{2-[(2-ciano-3-fluorofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}fenil)-2-ciclopropilacetamida



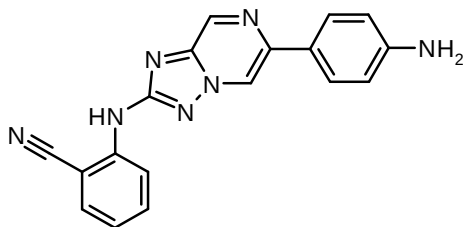
A una suspensión agitada de N-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]-2-ciclopropilacetamida (280 mg) en tolueno (3,3 mL) y NMP (0,33 mL) se agregó 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo (280 mg), (rac)-BINAP (57,7 mg) y Pd_2dba_3 (41,6 mg) y carbonato de cesio (906 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Se agregó acetato de etilo y metanol (100:1) y la mezcla se filtró a través de celite y a través de una columna de gel

de sílice y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se trituro con etanol para dar un sólido. El sólido se disolvió en DMF y THF (1:1) y se precipitó agregando esta solución a un exceso de agua. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, etanol y éter y se secó al vacío para dar un sólido que se recrystalizó a partir de etanol para dar 258 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 0,10-0,24 (2H), 0,38-0,52 (2H), 0,94-1,13 (1H), 2,20 (2H), 7,07-7,19 (1H), 7,63-7,77 (3H), 7,80-7,88 (1H), 8,05 (2H), 9,15 (1H), 9,46 (1H), 9,95 (1H), 10,23 (1H).

Ejemplo 3.7.

2-{[6-(4-aminofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}benzonitrilo



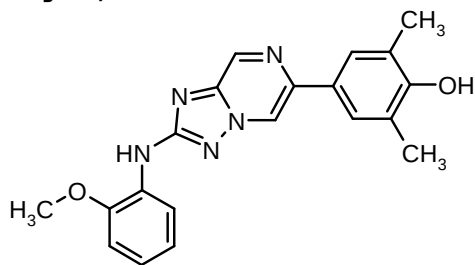
A una suspensión agitada de (4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}fenil)carbamato de tert-butilo (1,3 g) en diclorometano (65 mL) se agregó 1,3 dimetoxibenceno (3,89 mL) y ácido acético glacial (43 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta haberse formado una solución transparente. La solución se enfrió a 0°C y se agregó dietileterato de

trifluoruro de boro (1,54 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio hasta alcanzarse pH 11 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 120 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 5,40 (2H), 6,61 (2H), 7,19 (1H), 7,66 (1H), 7,72-7,82 (3H), 7,94 (1H), 9,03 (1H), 9,21 (1H), 9,81 (1H).

Ejemplo 3.8.

4-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}-2,6-dimetilfenol



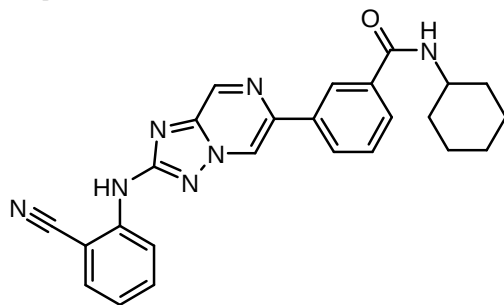
A una suspensión agitada de 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2,6-dimetilfenol (160 mg) en tolueno (5,3 mL) y NMP (0,53 mL) se agregó 1-bromo-2-metoxibenceno (0,16 mL), (rac)-BINAP (39,8 mg) y Pd_2dba_3 (28,7 mg) y carbonato de cesio (612 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 5

h. Se agregó acetato de etilo y metanol (100:1) y la mezcla se filtró a través de celite. La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio un sólido que se trituroó con una mezcla de éter diisopropílico y etanol para dar 9 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 2,21 (6H), 3,84 (3H), 6,88-7,08 (3H), 7,69 (2H), 8,08-8,22 (1H), 8,36 (1H), 8,51 (1H), 9,03 (1H), 9,29 (1H).

Ejemplo 3.9.

3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}-N-ciclohexilbenzamida



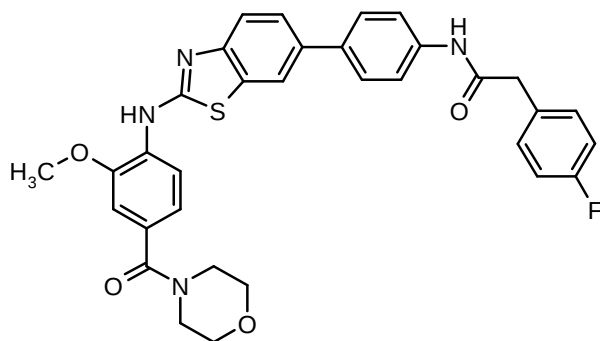
A una suspensión agitada de ácido 3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}benzoico (133 mg) en THF (5,0 mL) se agregó base de Hünig (70 μL), ciclohexanamina (41 μL), y HATU (156 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. Se agregó agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El

sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y éter y se secó al vacío para dar 140 mg de un sólido que se trituro con diclorometano para dar 109 mg el compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, METANOL- d_4), δ [ppm] = 1,85-1,99 (1H), 2,02-2,19 (4H), 2,41 (1H), 2,53 (2H), 2,65 (2H), 4,49-4,67 (1H), 8,03 (1H), 8,37 (1H), 8,48 (1H), 8,58 (1H), 8,64-8,69 (1H), 8,75 (1H), 9,00-9,06 (1H), 9,10 (1H), 9,26-9,36 (1H), 9,99 (1H), 10,40 (1H), 10,78 (1H).

Ejemplo 4.1.

2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino}-1,3-benzotiazol-6-il)fenil]acetamida



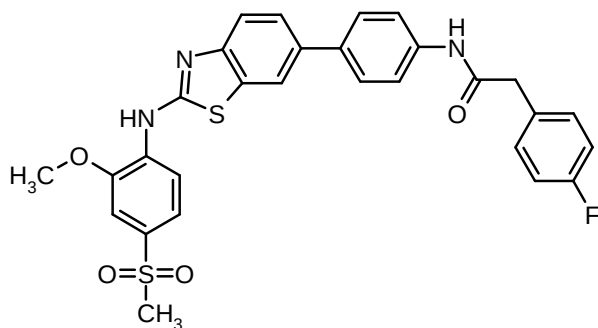
A una suspensión agitada de N-[4-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida (100 mg) en tolueno (2,4 mL) y NMP (1,3 mL) se agregó (4-bromo-3-metoxifenil)(morfolin-4-il)metanona (119 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-

bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-tert-butiléter (21,9 mg) y X-Phos (12,9 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó fosfato de potasio en polvo (281 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Se agregó más aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-tert-butiléter (11 mg) y X-Phos (6,5 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante otras 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de gel de sílice-aminofase y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice-aminofase seguida por HPLC preparativa en fase reversa dio un sólido que se trituroó con diclorometano para dar 7 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,44-3,66 (10H), 3,89 (3H), 7,00-7,19 (4H), 7,34 (2H), 7,51-7,72 (6H), 8,07 (1H), 8,62 (1H), 10,03 (1H), 10,20 (1H).

Ejemplo 4.2.

2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}-1,3-benzotiazol-6-il)fenil]acetamida



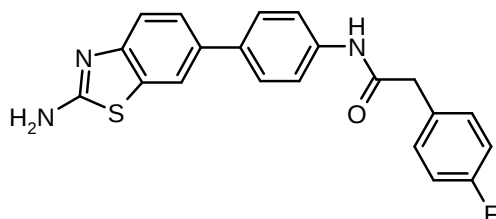
A una suspensión agitada de N-[4-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida (100 mg) en tolueno (2,4 mL) y NMP (1,3 mL) se agregó 1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfonil)benceno (105 mg), aducto cloro(2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-tert-butiléter (21,9 mg) y X-Phos (12,9 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó fosfato de potasio en polvo (281 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de gel de sílice-aminofase y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice-aminofase seguida por HPLC preparativa en fase reversa dio un sólido que se trituró con diclorometano para dar 25 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,18 (3H), 3,63 (2H),

3,98 (3H), 7,09-7,17 (2H), 7,29-7,39 (2H), 7,46 (1H), 7,55 (1H), 7,57-7,70 (6H), 8,12 (1H), 8,88 (1H), 10,24 (1H), 10,33 (1H).

Ejemplo 4.3.

N-[4-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida

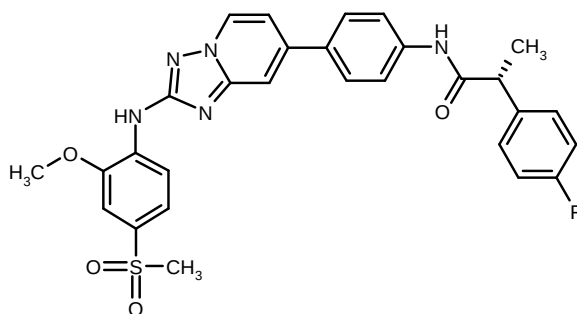


A una solución agitada de 6-(4-aminofenil)-1,3-benzotiazol-2-amina (645 mg) en THF (33 mL) se agregó base de Hünig (0,50 mL), ácido (4-fluorofenil)acético (454 mg) y HATU (1,12 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó agua, la mezcla se agitó durante 1 h y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se trituroó con diclorometano para dar 970 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,62 (2H), 7,08-7,16 (2H), 7,29-7,37 (3H), 7,45 (1H), 7,48 (2H), 7,53-7,59 (2H), 7,60-7,64 (2H), 7,90 (1H), 10,20 (1H).

Ejemplo 5.1.

(2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)fenil]propanamida



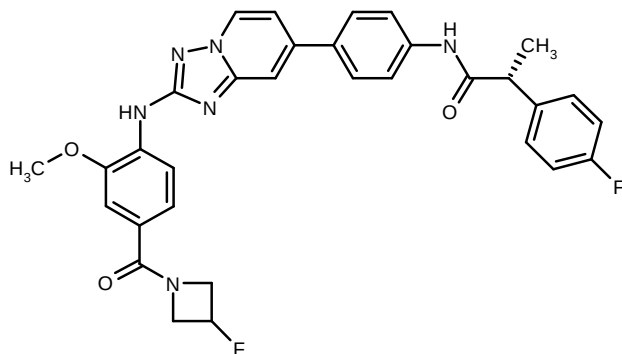
A una suspensión agitada de (2R)-N-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)propanamida (100 mg) en tolueno (4 mL) y NMP (0,2 mL) se agregó 1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfonil)benceno (106 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-tert-butiléter (22 mg), X-Phos (13 mg) y fosfato de potasio monohidrato en polvo (283 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice seguida por HPLC preparativa en fase reversa dio 10 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,44 (3H), 3,20 (3H), 3,88 (1H), 4,00 (3H), 7,12-7,24 (2H), 7,40-7,50 (4H), 7,56 (1H), 7,75 (2H), 7,86 (2H), 7,92 (1H), 8,52 (1H), 8,63 (1H), 8,86 (1H), 10,28 (1H).

LC-MS (Método 2): $R_t = 1,28$ min; MS (ESIpos) $m/z = 560$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 5.2.

(2R)-N-{4-[2-({4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-2-metoxifenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}fenil}-2-(4-fluorofenil)propanamida



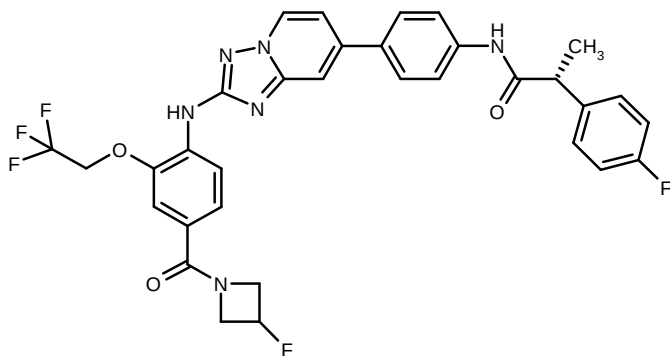
A una suspensión agitada de {4-[(7-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-3-metoxifenil}(3-fluoroazetidin-1-il)metanona (110 mg) en tolueno (4,0 mL) y NMP (0,4 mL) se agregó ácido (4-{[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)borónico (126 mg), fosfato de potasio monohidrato en polvo (248 mg), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (24 mg) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6,6 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice-aminofase dio un sólido que se trituroó con éter para dar 150 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,44 (3H), 3,82-3,98 (4H), 3,98-4,77 (4H), 5,31-5,59 (1H), 7,18 (2H), 7,24-7,35 (2H), 7,37-7,50 (3H), 7,75 (2H), 7,80-7,95 (3H), 8,29-8,48 (2H), 8,83 (1H), 10,27 (1H).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,27 min; MS (ESIpos) m/z = 583 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 5.3.

(2R)-N-{4-[2-({4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]fenil}-2-(4-fluorofenil)propanamida



Comenzando a partir de {4-[(7-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil}(3-fluoroazetidin-1-il)metanona (70 mg) y ácido (4-{[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)borónico (61 mg), se preparó el Ejemplo 5.3. de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 5.2. Rendimiento: 73 mg del compuesto del título.

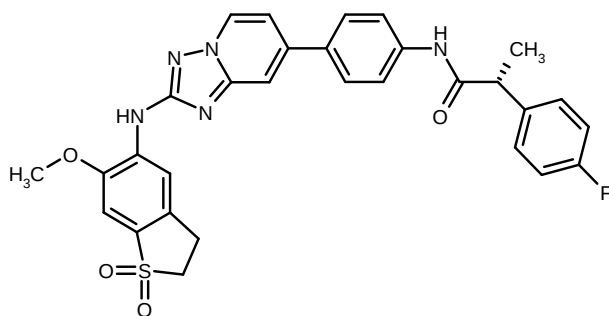
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,44 (3H), 3,89 (1H), 3,96-4,76 (4H), 4,96 (2H), 5,34-5,59 (1H), 7,13-7,22 (2H),

7,39-7,48 (5H), 7,75 (2H), 7,81-7,87 (2H), 7,89 (1H), 8,28 (1H), 8,38-8,44 (1H), 8,84 (1H), 10,28 (1H).

LC-MS (Método 2): $R_t = 1,35$ min; MS (ESIpos) $m/z = 651$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 5.4.

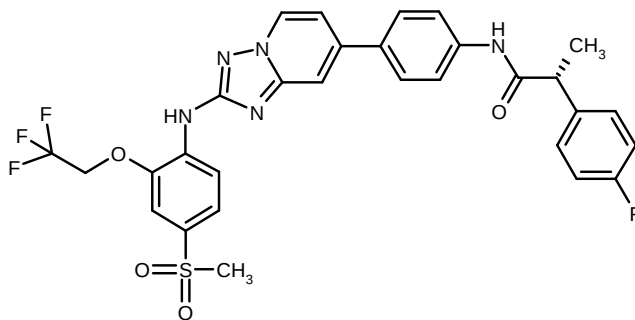
(2R)-2-(4-fluorofenil)-N-(4-{2-[(6-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}fenil)propanamida



El compuesto de Ejemplo 5.4. puede prepararse análogamente a los métodos descritos en la presente.

Ejemplo 5.5.

(2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)fenil]propanamida



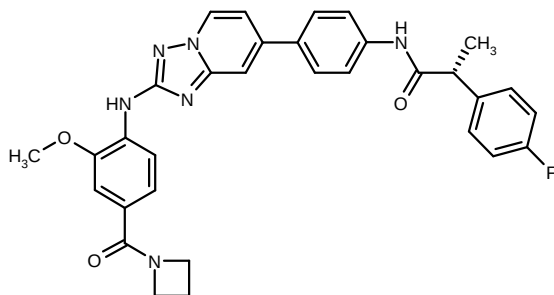
Comenzando a partir de 7-cloro-N-[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (50 mg) y ácido (4-{[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)borónico (51 mg), se preparó el Ejemplo 5.5. de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 5.2. Rendimiento: 20 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,42 (3H), 3,19 (3H), 3,87 (1H), 5,02 (2H), 7,12-7,20 (2H), 7,39-7,46 (3H), 7,62-7,67 (2H), 7,74 (2H), 7,81-7,88 (2H), 7,91 (1H), 8,53 (1H), 8,60 (1H), 8,85 (1H), 10,27 (1H).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,35 min; MS (ESIpos) m/z = 628 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 5.6.

(2R)-N-[4-(2-{[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)propanamida



Comenzando a partir de azetidin-1-il{4-[(7-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-3-metoxifenil}metanona (120 mg) y ácido (4-{[(2R)-2-(4-

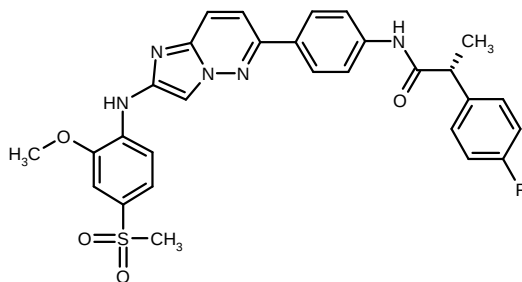
fluorofenil)propanoil]amino}fenil)borónico (144 mg), se preparó el Ejemplo 5.6. de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 5.2. Rendimiento: 30 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,42 (3H), 2,25 (2H), 3,82-3,94 (4H), 4,03 (2H), 4,36 (2H), 7,12-7,20 (2H), 7,22-7,29 (2H), 7,35-7,46 (3H), 7,73 (2H), 7,80-7,89 (3H), 8,29 (1H), 8,33 (1H), 8,81 (1H), 10,26 (1H).

LC-MS (Método 2): Rt = 1,27 min; MS (ESIpos) m/z = 565 [M+H] $^+$.

Ejemplo 6.1.

(2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil]propanamida



A una suspensión agitada de 6-cloro-N-[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-amina (100 mg) en tolueno (4,0 mL) y NMP (0,4 mL) se agregó ácido (4-{[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)borónico (122 mg), fosfato de potasio monohidrato en polvo (240 mg), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (23 mg) y

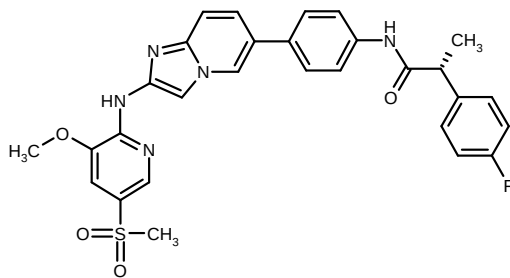
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6,4 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se llenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice seguida por cromatografía en gel de sílice-aminofase y por HPLC preparativa en fase reversa dio un sólido que se trituró con etanol caliente para dar 35 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1,44 (3H), 3,17 (3H), 3,89 (1H), 4,01 (3H), 7,12-7,24 (2H), 7,38-7,53 (4H), 7,70 (1H), 7,77 (2H), 7,97-8,08 (4H), 8,57 (1H), 8,84 (1H), 10,31 (1H).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,28 min; MS (ESIpos) m/z = 560 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 7.1.

(2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[3-metoxi-5-(metilsulfonil)piridin-2-il]amino}imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]propanamida



Una suspensión agitada de 6-bromo-N-[3-metoxi-5-(metilsulfonil)piridin-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-amina (70 mg), ácido (4-{[2-(4-

fluorofenil)propanoil]amino}fenil)borónico (56 mg) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) (14 mg) en 1,2-dimetoxietano (1,29 mL) y una solución acuosa de carbonato de potasio (2M, 0,26 mL) se agitó a 90°C bajo argón durante la noche. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa para dar 20 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,43 (3H), 3,26 (3H), 3,87 (1H), 4,01 (3H), 7,13-7,20 (2H), 7,42-7,46 (2H), 7,47-7,50 (1H), 7,53-7,57 (2H), 7,64 (2H), 7,69-7,72 (2H), 8,32 (1H), 8,42 (1H), 8,92 (1H), 8,99 (1H), 10,18 (1H).

Además, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden convertirse a cualquier sal como se describe en la presente, por cualquier método conocido por los especialistas en la materia. De manera similar, cualquier sal de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención pueden convertirse al compuesto libre, por cualquier método conocido por los especialistas en la materia.

Ensayo biológico: Ensayo de proliferación

Se plaquearon células tumorales cultivadas (MCF7, células de carcinoma de mama humano dependiente de hormonas,

ATCC HTB22; NCI-H460, células de carcinoma de pulmón de células no pequeñas humano, ATCC HTB-177; DU 145, células de carcinoma de próstata humano independiente de hormonas, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, células de carcinoma cervical humano, EPO-GmbH, Berlin; HeLa-MaTu-ADR, células de carcinoma cervical humano resistente a múltiples drogas, EPO-GmbH, Berlin; células de tumores cervicales humanos HeLa, ATCC CCL-2; células de melanoma de ratón B16F10, ATCC CRL-6475) a una densidad de 5000 células/pocillo (MCF7, DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3000 células/pocillo (NCI-H460, HeLa-MaTu, HeLa) o 1000 células/pocillo (B16F10) en una placa para microtitulación de 96 pocillos en 200 µl de su respectivo medio de crecimiento suplemented con suero fetal bovino al 10%. Después de 24 horas, se tiñeron las células de una placa (placa del punto cero) con violeta cristal (véase más adelante), en tanto el medio de las otras placas era reemplazado por medio de cultivo fresco (200 µl), al cual se agregaron las sustancias de prueba a diversas concentraciones (0 µM, así como en el rango de 0,01-30 µM; la concentración final del solvente dimetilsulfóxido era de 0,5%). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de las sustancias de prueba. La proliferación de las células se determinó por coloración de las células con violeta cristal: las células se fijaron por adición de 20 µl/punto de medición de una solución de aldehído glutárico 11%

durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de tres ciclos de lavado con agua de las células fijadas, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron por adición de 100 μ l/punto de medición de una solución de violeta cristal 0,1% (pH 3,0). Después de tres ciclos de lavado con agua de las células teñidas, las placas se secaron a temperatura ambiente. El colorante se disolvió por adición de 100 μ l/punto de medición de una solución de ácido acético 10%. La extinción se determinó por fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El cambio en la cantidad de células, como un porcentaje, se calculó normalizando los valores medidos con respecto a los valores de extinción de la placa del punto cero (=0%) y la extinción de las células no tratadas (0 μ m) (=100%). Los valores de IC₅₀ se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros usando el software de la empresa.

Los compuestos de la presente invención se caracterizan por los siguientes valores de IC₅₀, determinados en un ensayo de proliferación de células HeLa (según se describió previamente):

Nº Ejemplo	Inhibición de la proliferación celular, línea de células HeLa, IC ₅₀
5.1	118 nM
5.2	24 nM
5.3	13 nM

5.5	82 nM
5.6	57 nM
6.1	501 nM

Ensayo con la Mps-1 quinasa

La quinasa humana Mps-1 fosforila un sustrato peptídico biotinilado. La detección del producto fosforilado se efectúa a través de una transferencia de energía de resonancia por fluorescencia con resolución temporal (TR-FRET), a partir de un anticuerpo anti-fosfo-serina/treonina marcado con europio, que hace de las veces de donante, y con estreptavidina marcada con alofcocianina entrecruzada (SA-XLent) como aceptor. Se evalúa la actividad de inhibición de la quinasa de los compuestos.

Se usó una quinasa Mps-1 recombinante humana completa, con una marca de GST en el extremo N (que se adquirió en Invitrogen, Karlsruhe, Alemania, cat. N° PV4071). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó un péptido biotinilado con la siguiente secuencia de aminoácidos: PWDPDDADITEILG (con el extremo C en forma de amida, que se adquirió en Biosynthan GmbH, Berlín).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 cavidades de volumen bajo (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de Mps-1 en el amortiguador de ensayo

[orto-vanadato de sodio 0,1 mM, MgCl_2 10 mM, DTT 2 mM, HEPES 25 mM, pH 7,7, 0,05% de BSA, 0,001% de Pluronic F-127] y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22°C, con el propósito de permitir que tuviera lugar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y Mps-1, antes de comenzar con la reacción de la quinasa. Luego se comenzó la reacción de la quinasa agregando 3 μl de una solución de tri-fosfato de adenosina (ATP 16,7 μM , la concentración final en el volumen del ensayo, 5 μl , fue de 10 μM) y el sustrato peptídico (1,67 μM , la concentración final en el volumen del ensayo, 5 μl , fue de 1 μM) en el amortiguador del ensayo. La mezcla se incubó durante un período de 60 minutos a 22°C. La concentración de Mps-1 en el ensayo se ajustó en función de la actividad del lote de la enzima, y se la seleccionó de manera que fuera apropiada para mantener un rango lineal en el ensayo. Las concentraciones típicas de las enzima fueron de aproximadamente 1 nM (la concentración final en el volumen del ensayo, 5 μl). La reacción se detuvo agregando 3 μl de una solución de los reactivos de detección de HTRF (HEPES 100 mM, pH 7,4, 0,1% de BSA, EDTA 40 mM, estreptavidina-XLent 140 nM [N° 61GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, Francia], así como un anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr) marcado con europio 1,5 nM [N° AD0180, PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania].

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir

la unión del péptido fosforilado al anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-Europio. Posteriormente la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó por medida de transferencia de energía de resonancia del anticuerpo marcado con europio anti-fosfo(Ser/Thr) al estreptavidina-XLent. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm luego de la excitación a 350 nm en un lector Viewlux TR-FRET (PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania). La "relación normalizada corregida por blanco" (una lectura específica de Viewlux, similar a la relación tradicional de las emisiones a 665 nm y a 622 nm, en las cuales se sustrae el blanco y la reacción cruzada con Eu-donante de la señal a 665 nm antes de que se calcule la relación) se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Los compuestos de prueba se ensayaron en la misma placa para microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el rango de entre 20 μ M y 1 nM (20 μ M, 6,7 μ M, 2,2 μ M, 0,74 μ M, 0,25 μ M, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, se prepararon series de dilución antes del ensayo con un nivel de soluciones madre concentradas 100 veces por diluciones seriales 1:3) por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores de IC₅₀ por un ajuste de 4 parámetros usando un

programa de computación interno.

Nº Ejemplo	Inhibición de Mps-1, IC ₅₀
	(Ensayo con ATP 10 µM)
1,1	= 1 nM
1,2	= 1 nM
1,3	= 1 nM
2,1	= 1 nM
2,2	= 1 nM
2,3	2,6 nM
2,4	= 1 nM
2,5	= 1 nM
2,6	2,1 nM
2,7	2,9 nM
2,8	= 1 nM
3,1	33,5 nM
3,2	22,4 nM
3,3	84,1 nM
3,4	206 nM
3,5	35,4 nM
3,6	14,6 nM
3,7	443 nM
3,8	71,6 nM
3,9	69 nM

4,1	= 1 nM
4,2	2,9 nM
4,3	8,6 nM
5,1	= 1 nM
5,2	= 1 nM
5,3	= 1 nM
5,5	= 1 nM
5,6	= 1 nM
6,1	= 1 nM
7,1	= 1 nM

Ensayo del punto de verificación del ensamblaje del huso

Con el ensayo del punto de verificación del ensamblaje del huso, puede asegurarse la segregación apropiada de los cromosomas durante la mitosis. Una vez que comienza la mitosis, los cromosomas comienzan a condensarse, lo que está acompañado por la fosforilación de la serina 10 en la histona H3. La desfosforilación de la serina 10 en la histona H3 comienza en la anafase y termina prácticamente en la telofase. Por consiguiente, la fosforilación de la serina 10 en la histona H3 puede utilizarse como marcador de las células en mitosis. El nocodazol es una sustancia que desestabiliza los microtúbulos. Por lo tanto, el nocodazol interfiere con la dinámica de los microtúbulos y moviliza el punto de verificación del ensamblaje del huso. En las

células, la mitosis se interrumpe en la transición G2/M. Las células presentan la histona H3 fosforilada en la serina 10. La inhibición del punto de verificación del ensamblaje del huso con inhibidores de Mps-1 anula el bloqueo de la mitosis en presencia de nocodazol, por lo que las células completan la mitosis de manera prematura. Esta alteración se detecta a través de la disminución en las células que presentan la histona H3 fosforilada en la serina 10. Esta declinación se usa como marcador para determinar la capacidad de los compuestos de la presente invención de inducir una alteración en la mitosis.

Se sembraron células cultivadas de la línea de células de tumores cervicales humanos HeLa (ATCC CCL-2), en una densidad de 2500 células/cavidad, en una placa de 384 cavidades, en 20 μ l del medio de Dulbecco (sin rojo fenol o piruvato de sodio, con 1000 mg/ml de glucosa y piridoxina) con la adición de 1% (v/v) de glutamina, 1% (v/v) de penicilina, 1% (v/v) de estreptomicina y 10% (v/v) de suero fetal bovino. Después de incubar durante la noche a 37°C, a las células se les agregaron 10 μ l/cavidad de nocodazol, en una concentración final de 0,1 μ g/ml. Después de incubar durante 24 horas, el progreso del ciclo celular en estas células se detuvo en la fase G2/M. Se agregaron los compuestos de prueba solubilizados en dimetil sulfóxido (DMSO) en diversas concentraciones (0 μ M, así como en el

rango de entre 0,005 μM y 10 μM ; la concentración final del solvente DMSO fue de 0,5% (v/v)). Las células se incubaron durante 4 horas a 37°C, en presencia de los compuestos de prueba. Posteriormente, las células se fijaron en paraformaldehído al 4% (v/v) en solución salina amortiguada con fosfato (PBS), a 4°C durante la noche, después de lo cual se las permeabilizó en Triton XTM 100 al 0,1% (v/v) en PBS, a temperatura ambiente durante 20 minutos, y se las bloqueó en albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5% (v/v) en PBS, a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de lavar con PBS, a las células se les agregaron 20 μl /cavidad de la solución del anticuerpo (el clon de anti-fosfo-histona H3 3H10, FITC, Upstate, Cat N° 16-222, en una dilución de 1:200). Luego se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. Seguidamente, las células se lavaron con PBS y se les agregaron 20 μl /cavidad de la solución colorante HOECHST 33342 (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$), después de lo cual se las incubó durante 12 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Las células se lavaron dos veces con PBS, luego se las cubrió con PBS y se las almacenó a 4°C hasta analizarlas. Las imágenes se adquirieron con un lector de análisis de alto contenido Perkin Elmer OPERATM. Las imágenes se analizaron con el software de análisis de imágenes MetaXpressTM, de Molecular Devices, usando el módulo de aplicación para el ciclo celular. En este ensayo, se midieron las marcas de HOECHST

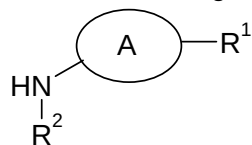
33342 y de la histona H3 fosforilada en la serina 10. HOECHST 33342 marca el ADN y se usa para determinar la cantidad de células. La coloración de la histona H3 fosforilada en la serina 10 permite determinar la cantidad de células en mitosis. Mediante la inhibición de Mps-1, puede reducirse la cantidad de células en mitosis en presencia de nocodazol, lo que refleja un progreso inapropiado de la mitosis. Los datos en bruto del ensayo se sometieron a un análisis adicional con una regresión logística de cuatro parámetros, con el objeto de determinar el valor de la IC_{50} para cada compuesto evaluado.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención inhiben de manera efectiva la quinasa Mps-1, por lo que son apropiados para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celular descontrolada, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada están mediados por Mps-1, más particularmente donde las enfermedades relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una

respuesta inflamatoria celular inapropiada son los tumores hematológicos, los tumores sólidos y/o sus metástasis, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplásico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, incluyendo los tumores cerebrales y las metástasis cerebrales, los tumores del tórax, incluyendo los tumores de las células pulmonares no pequeñas y de las células pulmonares pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, los tumores del tracto urinario, incluyendo los tumores renales, vesicales y prostáticos, los tumores en la piel y los sarcomas, y/o sus metástasis.

REIVINDICACIONES

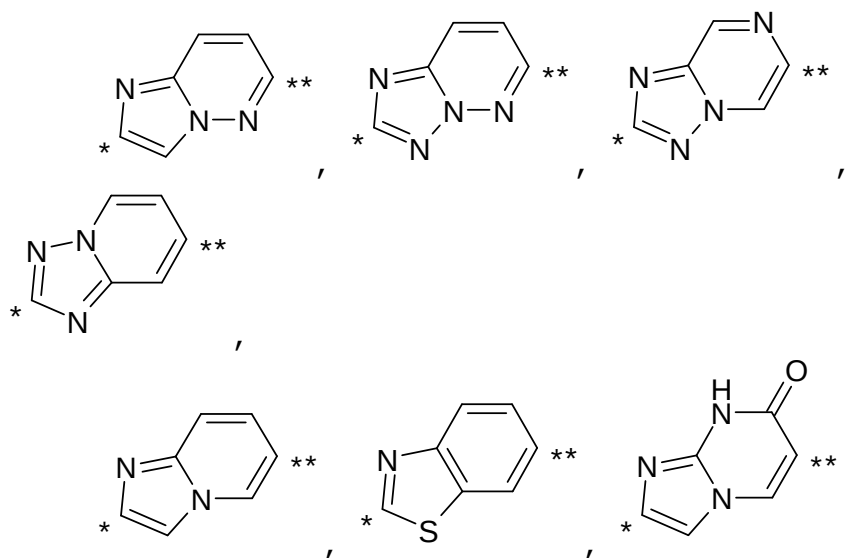
1. Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en donde:

A se selecciona entre:



donde * representa el punto de unión al átomo de nitrógeno y ** representa el punto de unión al grupo R^1 ;

R^1 representa un grupo fenilo

- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

-OH, -N(H)C(=O) R^6 , -N(R^7)C(=O) R^6 , -N(H)C(=O)N R^6R^7 ,
-N(R^7)C(=O)N R^6R^7 , -NH₂, -N R^6R^7 , -C(=O)N(H) R^6 , -

$C(=O)NR^6R^7$;

y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo C_1 - C_6 -alquilo;

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre fenilo, piridilo; donde dicho grupo está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxilo, ciano, nitro, C_1 - C_6 -alquilo, halo- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alcoxi, hidroxilo- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo, halo- C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo,

R^9 -, R^9 -(C_1 - C_6 -alquilo), R^9 -(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m-, R^9 -(C_1 - C_6 -alcoxi),

R^9 -(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O-, R^9 -(C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo),

R^9 -(C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquil)-O-, -O-(CH_2)_n-

$C(=O)NR^9R^7$, R^9 -O-, -C(=O) R^9 , -C(=O)O- R^9 , -OC(=O)- R^9 , -N(H)C(=O) R^9 , -N(R^7)C(=O) R^9 , -N(H)C(=O)NR⁹R⁷,

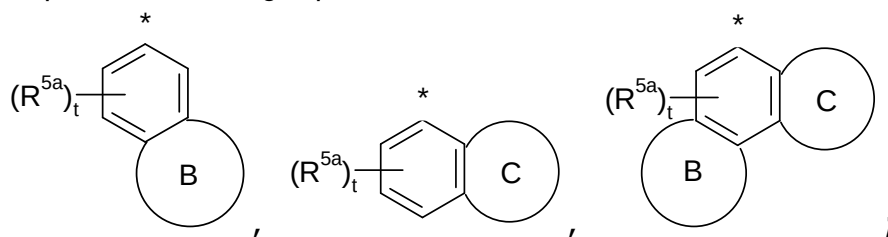
-N(R^7)C(=O)NR⁹R⁷, -NR⁹R⁷, -C(=O)N(H) R^9 , -C(=O)NR⁹R⁷,

R^9 -S-, R^9 -S(=O)-, R^9 -S(=O)₂-, -N(H)S(=O) R^9 , -N(R^7)S(=O) R^9 , -S(=O)N(H) R^9 , -S(=O)NR⁹R⁷, -

$N(H)S(=O)_2R^9$, $-N(R^7)S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(H)R^9$, $-$
 $S(=O)_2NR^9R^7$, $-S(=O)(=NR^9)R^7$, $-S(=O)(=NR^7)R^9$ o $-$
 $N=S(=O)(R^9)R^7$;

O

R^2 representa un grupo seleccionado entre:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

B representa un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros; que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con halo,

-CN, -OH, nitro, C_1 - C_6 -alquilo, halo- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi,

halo- C_1 - C_6 -alcoxi, hidroxio- C_1 - C_6 -alquilo,

C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo, halo- C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo,

R^8 -(C_1 - C_6 -alcoxi), R^8 -O-, $-NR^8R^7$, R^8 -S-, R^8 -S(=O)-, R^8 -S(=O)₂-,

(C_3 - C_6 -cicloalquil)-(CH₂)_n-O-;

C representa un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros; que está opcionalmente sustituido, una o

más veces, en forma idéntica o diferente, con
halo,
-CN, -OH, nitro, C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alquilo,
C₁-C₆-alcoxi,
halo-C₁-C₆-alcoxi, hidroxio-C₁-C₆-alquilo,
C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-
alquilo,
R⁸-(C₁-C₆-alcoxi), R⁸-O-, -NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-,
R⁸-S(=O)₂-,
(C₃-C₆-cicloalquil)-(CH₂)_n-O-;

cada R^{5a}

en forma independiente representa un grupo
seleccionado entre:

halo, ciano, nitro, C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-
alquilo, C₁-C₆-alcoxi,
halo-C₁-C₆-alcoxi, hidroxio-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-
alcoxi-C₁-C₆-alquilo,
halo-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, R⁸-(C₁-C₆-alcoxi),
R⁸-O-, -NR⁸R⁷,
R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, (C₃-C₆-cicloalquil)-
(CH₂)_n-O-;

R⁶ representa un grupo seleccionado entre:

C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo,
heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros,
arilo, heteroarilo, -(CH₂)_q-(C₃-C₆-cicloalquilo)-,

$(\text{CH}_2)_q$ -heteroarilo,
 $-(\text{CH}_2)_q$ -(heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros), $-(\text{CH}_2)_q$ -arilo;
 donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:
 halo, hidroxilo, ciano, nitro, C_1 - C_6 -alquilo, halo- C_1 - C_6 -alquilo,
 C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alcoxi, hidroxilo- C_1 - C_6 -alquilo,
 C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo, halo- C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo,
 R^8 -(C_1 - C_6 -alquilo), R^8 -(CH_2) $_n$ (CHOH)(CH_2) $_m$ -, R^8 -(C_1 - C_6 -alcoxi),
 R^8 -(CH_2) $_n$ (CHOH)(CH_2) $_p$ -O-, R^8 -(C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo),
 R^8 -(C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquil)-O-, arilo, R^8 -O-, -C(=O) R^8 , -C(=O)O- R^8 ,
 -OC(=O)- R^8 , -N(H)C(=O) R^8 , -N(R^7)C(=O) R^8 , -N(H)C(=O)N R^8R^7 ,
 -N(R^7)C(=O)N R^8R^7 , -N R^8R^7 , -C(=O)N(H) R^8 , -C(=O)N R^8R^7 , R^8 -S-, R^8 -S(=O)-, R^8 -S(=O) $_2$ -, -N(H)S(=O) R^8 , -N(R^7)S(=O) R^8 , -S(=O)N(H) R^8 , -S(=O)N R^8R^7 ,
 -N(H)S(=O) $_2\text{R}^8$, -N(R^7)S(=O) $_2\text{R}^8$, -S(=O) $_2$ N(H) R^8 , -

$S(=O)_2NR^8R^7$,

$-S(=O)(=NR^8)R^7$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$, $-N=S(=O)(R^8)R^7$;

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_1 - C_6 -alquilo, o C_3 - C_6 -cicloalquilo;

o

R^6 y R^7 ,

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros;

R^8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_1 - C_6 -alquilo o C_3 - C_6 -cicloalquilo;

R^9 representa un grupo C_1 - C_6 -alquilo o C_3 - C_6 -cicloalquilo;

o

R^9 y R^7 ,

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, que está opcionalmente sustituido con halógeno;

n , m , p

representan, en forma independiente entre sí, el entero 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

q representa el entero 0, 1, 2 o 3;

y

t representa el entero 0, 1 o 2;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

R^1 representa un grupo fenilo

- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

-OH, -N(H)C(=O) R^6 , -NH₂, -C(=O)N(H) R^6 ; y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

C₁-C₆-alquilo; y

R^6 representa un grupo seleccionado entre:

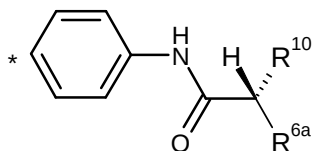
-CH₂-(C₃-C₆-cicloalquilo), -CH₂-arilo;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alcoxi.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde:

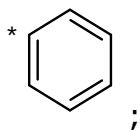
R^1 representa



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^{10} representa un grupo seleccionado entre: C_1 - C_3 -alquilo, hidroxí- C_1 - C_3 -alquilo, $N(H)(R^8)$ - C_1 - C_3 -alquilo; y

R^{6a} representa un grupo

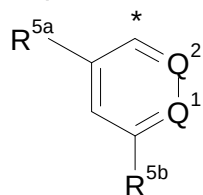


donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo metilo.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde:

R^2 representa



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^{5a} representa un grupo seleccionado entre: C_1 - C_4 -

alcoxi, halo-C₁-C₄-alcoxi,

C₁-C₄-alquilo;

R^{5b} representa un grupo seleccionado entre: -

C(=O)N(H)R⁹, -C(=O)NR⁹R⁷,

-NR⁹R⁷, R⁹-S(=O)₂-;

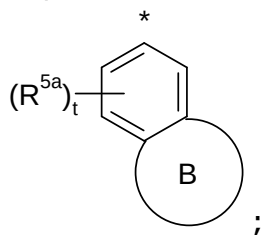
Q¹ representa CH o N;

Q² representa CH o N;

con la condición de que Q¹ representa CH si Q² representa N, y Q² representa CH si Q¹ representa N.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde:

R² representa



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

B representa un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con C₁-C₃-alquilo, halo-C₁-C₃-alquilo;

t = 1;

R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:

halo, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, halo-C₁-C₆-alcoxi,

C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo,

(C₃-C₆-cicloalquil)-(CH₂)_n-O-; y

n = 0 o 1.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde:

R⁶ es -(CH₂)_q-(C₃-C₆-cicloalquilo) o-(CH₂)_q-arilo;
donde dicho grupo está opcionalmente sustituido,
una o más veces, en forma idéntica o diferente,
con halo- o C₁-C₃-alquilo;

y

q = 0 o 1.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde:

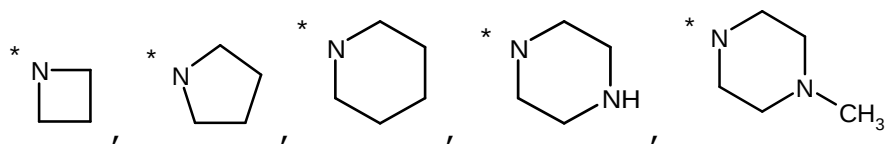
R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁-C₆-alquilo; preferentemente un grupo metilo; y

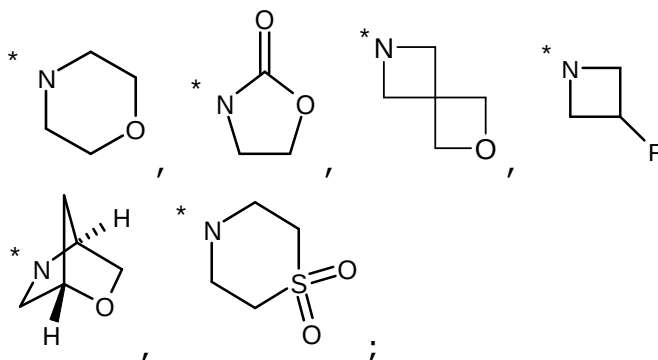
R⁸ representa un grupo C₁-C₆-alquilo.

8. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, donde:

R⁹ y R⁷,

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, representan un grupo seleccionado entre:





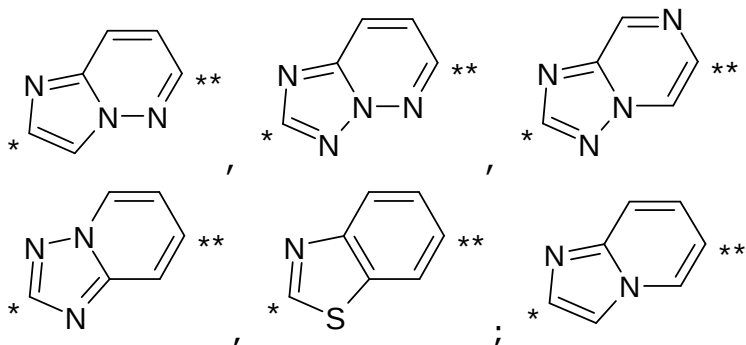
donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde:

R^9 representa un grupo C_1 - C_6 -alquilo.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde:

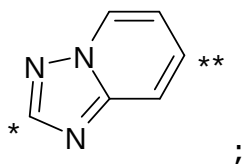
A se selecciona entre:



donde * representa el punto de unión al átomo de nitrógeno y ** representa el punto de unión al grupo R^1 .

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde:

A representa



donde * representa el punto de unión al átomo de nitrógeno y ** representa el punto de unión al grupo R¹.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(morfolin-4-ilcarbonyl)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-6-il)fenil]acetamida,

2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-6-il)fenil]acetamida,

2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-6-il)fenil]acetamida,

N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}fenil)-2-(4-fluorofenil)acetamida,

N-(4-{2-[(2-ciano-3-fluorofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}fenil)-2-(4-fluorofenil)acetamida,

N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}fenil)-2-fenilacetamida,

2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(4-

metilpiperazin-1-il)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]acetamida,
 N-(4-{2-[(2-ciano-3-fluorofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}fenil)-2-fenilacetamida,
 N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}fenil)-2-(3,4-difluorofenil)acetamida,
 N-(4-{2-[(2-ciano-3-fluorofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}fenil)-2-(3,4-difluorofenil)acetamida,
 2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]acetamida,
 2-{[6-(4-idroxi-3,5-dimetilfenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}benzonitrilo,
 N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}fenil)-2-ciclopropilacetamida,
 3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}-N-ciclopropilbenzamida,
 3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}-N-etilbenzamida,
 3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il}-N-ciclopentilbenzamida,
 N-(4-{2-[(2-ciano-3-fluorofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-

il}fenil)-2-ciclopropilacetamida,
 2-{[6-(4-aminofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-
 il]amino}benzonitrilo,
 4-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-
 a]pirazin-6-il}-2,6-dimetilfenol,
 3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-
 a]pirazin-6-il}-N-ciclohexilbenzamida,
 2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoksi-4-(morfolin-4-
 ilcarbonil)fenil]amino}-1,3-benzotiazol-6-
 il)fenil]acetamida,
 2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoksi-4-
 (metilsulfonil)fenil]amino}-1,3-benzotiazol-6-
 il)fenil]acetamida,
 N-[4-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)fenil]-2-(4-
 fluorofenil)acetamida,
 (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoksi-4-
 (metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-
 a]piridin-7-il)fenil]propanamida,
 (2R)-N-{4-[2-({4-[(3-fluoroazetidina-1-il)carbonil]-2-
 metoxifenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-
 il]fenil}-2-(4-fluorofenil)propanamida,
 (2R)-N-{4-[2-({4-[(3-fluoroazetidina-1-il)carbonil]-2-
 (2,2,2-trifluoroetoksi)fenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-
 a]piridin-7-il]fenil}-2-(4-fluorofenil)propanamida,
 (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-(4-{2-[(6-metoksi-1,1-dioxido-

2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}fenil)propanamida,
 (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)fenil]propanamida,
 (2R)-N-[4-(2-{[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)propanamida,
 (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil]propanamida y
 (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[3-metoxi-5-(metilsulfonil)piridin-2-il]amino}imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]propanamida,
 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

13. Un compuesto de la fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éste, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una mezcla que lo contiene, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que puede usarse en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éste, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una mezcla que lo contiene, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Una combinación farmacéutica que comprende

- uno o más compuestos de la fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éstos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, o una mezcla que los contiene, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12; y

- uno o más agentes seleccionados entre un taxano, tal como el docetaxel, el paclitaxel o el taxol; una epotilona, tal como la ixabepilona, la patupilona o la sagopilona; la mitoxantrona; la predinisolona; la dexametasona; la estramustina; la vinblastina; la vincristina; la doxorubicina; la adriamicina; la idarrubicina; la daunorrubicina; la bleomicina; el etopósido; la ciclofosfamida; la ifosfamida; la procarbazona; el melfalán; el 5-fluorouracilo; la capecitabina; la fludarabina; la ciytarabina; Ara-C; la

2-cloro-2'-deosxiadenosina; la tioguanina; un anti-andrógeno, tal como la flutamida, el acetato de ciproterona o la bicalutamida; el bortezomib; un derivado del platino, tal como la cisplatina o la carboplatina; el clorambucil; el metotrexato; y el rituximab.

16. Uso de un compuesto de la fórmula general (I), o de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éste, particularmente de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una de mezcla que lo contiene, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que es en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

17. Uso de un compuesto de la fórmula general (I), o de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éste, particularmente de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o de una mezcla que lo contiene, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 16 ó 17, en donde dicha enfermedad es una enfermedad relacionada con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta

inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente donde la enfermedad relacionada con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por Mps-1, más particularmente donde la enfermedad relacionada con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o sus metástasis, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplásico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, incluyendo los tumores cerebrales y las metástasis cerebrales, los tumores del tórax, incluyendo los tumores de las células pulmonares no pequeñas y de las células pulmonares pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, los tumores del tracto urinario, incluyendo los tumores renales, vesicales y prostáticos, los tumores en la piel y los sarcomas, y/o sus metástasis.

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, SCHULZE, Volker
VIII-2-1(i)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, SCHIROK, Hartmut
VIII-2-1(i)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, KOSEMUND, Dirk
VIII-2-1(i)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, BRIEM, Hans
VIII-2-1(i)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, BADER, Benjamin
VIII-2-1(i)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, BÖMER, Ulf
VIII-2-1(i)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, WENGNER, Antje Margret
VIII-2-1(i)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, SIEMEISTER, Gerhard
VIII-2-1(i)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, LIENAU, Philip
VIII-2-1(i)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, STÖCKIGT, Detlef
VIII-2-1(i)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, LÜCKING, Ulrich
VIII-2-1(i)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, SCHALL, Andreas

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35

BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

19587-1

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

Bayer Pharma Aktiengesellschaft

domiciliado (s) Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Alemania
en/of

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial e Intelectual, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes,

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial and Intellectual Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint

© CAVELIER ABOGADOS

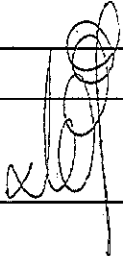
como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes *ad excludendum*. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener *ad excludendum*. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21 de abril de 2015

En/in .Buenos Aires, Argentina

Por/by Dagmar Messerer

Firma/Signature 

CAVELIER

ABOGADOS

Señor Director

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

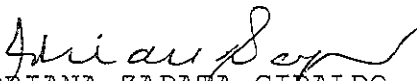
Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

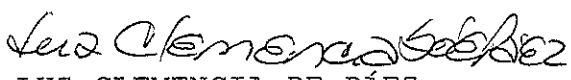
Asunto :Solicitud de patente para COMPUESTOS NUEVOS PARA EL
TRATAMIENTO DEL CÁNCER
PCT/EP2014/061530
Solicitante : BAYER PHARMA AKTIENGESSELLSCHAFT

Yo, ADRIANA ZAPATA GIRALDO mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, en mi calidad de representante legal de la sociedad CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, en desarrollo de la representación que le fue otorgada por BAYER PHARMA AKTIENGESSELLSCHAFT, confiero poder a los doctores LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 de Usaquén, portadora de la Tarjeta Profesional No. 23.555, JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, identificado con la cédula de ciudadanía No. 16.209.380 de Cartago (Valle), portador de la Tarjeta Profesional No. 40.119, y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY identificada con la cédula de ciudadanía No. 52.006.265 de Bogotá, portadora de la Tarjeta Profesional No. 65.794, para presentar la solicitud de registro de la patente indicada en la referencia.

Los apoderados quedan facultados para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.


ADRIANA ZAPATA GIRALDO
C.C. No. 51.680.061 de Bogotá

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
T.P.A. N° 23.555 del C.S. de la J
C.C. N° 35.456.344

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Bayer Pharma Aktiengesellschaft

<120> COMPUESTOS NUEVOS PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER

<160> 1

<170> BiSSAP 1.2

<210> 1

<211> 14

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> péptido biotinilado de la secuencial de aminoácidos PWDPPDADITEILG

<400> 1

Pro	Trp	Asp	Pro	Asp	Asp	Ala	Asp	Ile	Thr	Glu	Ile	Leu	Gly
1				5					10				

inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente donde la enfermedad relacionada con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por Mps-1, más particularmente donde la enfermedad relacionada con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o sus metástasis, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplásico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, incluyendo los tumores cerebrales y las metástasis cerebrales, los tumores del tórax, incluyendo los tumores de las células pulmonares no pequeñas y de las células pulmonares pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, los tumores del tracto urinario, incluyendo los tumores renales, vesicales y prostáticos, los tumores en la piel y los sarcomas, y/o sus metástasis.