PIRAZOLPIRIDINAMINAS COMO INHIBIDORES DE MKNK1 Y MKNK2

La presente invención se relaciona con compuestos de pirazolpiridinamina sustituida de fórmula general (**I**) como se los describe y define aquí, a métodos para preparar dichos compuestos, a compuestos intermediarios útiles para preparar dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos y al uso de dichos compuestos para elaborar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, en particular de un trastorno hiperproliferativo y/o de angiogénesis, como único agente o en combinación con otros ingredientes activos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La presente invención está relacionada con compuestos químicos que pueden inhibir la quinasa MKNK1 (que también se conoce como la quinasa que puede interactuar con la quinasa MAP Mnk1) y/o la quinasa MKNK2 (que también se conoce como la quinasa que puede interactuar con la quinasa MAP Mnk2).

Las quinasas MKNK humanas son un grupo de cuatro proteínas que son codificadas por dos genes (la nomenclatura de los genes es MKNK1 y MKNK2), merced a una escisión alternativa. Las formas b carecen del dominio que puede unirse a la quinasa MAP en el extremo

C. Los dominios catalíticos de las quinasas MKNK1 y MKNK2 son muy similares y contienen un motivo DFD (Asp-Phe-Asp) único en el subdominio VII, que usualmente es DFG (Asp-Phe-Gly) en otras proteína quinasas, del que se ha sugerido que altera la unión al ATP (Jauch et al., Structure, 13, 1559-1568, 2005, y Jauch et al., EMBO J., 25, 4020-4032, 2006). La quinasa MKNK1a puede unirse a las quinasas ERK y MAP p38 y es activada por ellas, pero no interactúa con JNK1. La quinasa MKNK2a solamente puede unirse a la quinasa ERK, y también es activada por ella. La quinasa MKNK1b presenta una actividad reducida bajo cualquier condición, y la quinasa MKNK2b presenta una actividad basal que es independiente de las quinasas ERK o MAP p38 (Buxade, M., et al., Frontiers in Bioscience 5359-5374, 1° de Mayo de 2008).

Se ha demostrado que las quinasas MKNK fosforilan el factor de inicio de los eucariotas 4E (eIF4E), la proteína nuclear heterogénea que puede unirse al ARN A1 (hnRNP A1), el factor de escisión que está asociado a las proteínas y que puede unirse al tracto de polipirimidina (PSF), la fosfolipasa citoplasmática A2 (cPLA2) y Sprouty 2 (hSPRY2) (Buxade, M., et al., Frontiers in Bioscience 5359-5374, 1° de Mayo de 2008).

eIF4E es un oncogen que se encuentra amplificado

en numerosos cánceres y que es fosforilado de manera exclusiva por las proteínas MKNK, según se ha demostrado en estudios basados en ratones KO (Konicek et al., Cell Cycle, 7:16, 2466-2471, 2008; Ueda et al., Mol. Cell Biol., 24, 6539-6549, 2004). eIF4E tiene una función fundamental, ya que posibilita la traducción del ARNm en las células. eIF4E se une al ápice de 7-metilguanosina que se halla en el extremo 5’ del ARNm en las células, lo que le permite transportarlo al ribosoma como parte de un complejo que forma con él, junto con eIF4G y eIF4A. Aunque eIF4E es imprescindible para la traducción del cualquier ARNm que comprenda ápices, un subconjunto de éste es excepcionalmente dependiente de una actividad elevada de eIF4E para la traducción. Se trata de lo que se conoce como el “ARN débil”, que usualmente es traducido de una manera menos eficiente a causa de su región UTR 5’ larga y compleja, y que codifica proteínas que tienen una participación importante en diversos aspectos relacionados con los tumores malignos, que abarcan elementos como el VEGF, FGF-2, c-Myc, la ciclina D1, la survivina, BCL-2, MCL-1, MMP-9 y la heparanasa, entre otros. La expresión y la función de eIF4E se encuentran incrementadas en múltiples cánceres humanos, y están asociadas de manera directa al progreso de la enfermedad (Konicek et al.,

Cell Cycle, 7:16, 2466-2471, 2008).

MKNK1 y MKNK2 son las únicas quinasas conocidas que fosforilan eIF4E en Ser209. La velocidad de traducción en general no se ve afectada por la fosforilación de eIF4E, pero se ha sugerido la posibilidad de que la fosforilación de eIF4E contribuya a la formación de los polisomas (es decir, la presencia de múltiples ribosomas en un solo ARNm), que finalmente posibilita que haya una traducción más eficiente del "ARNm débil" (Buxade, M., et al., Frontiers in Bioscience, 5359-5374, 1° de Mayo de 2008). Como alternativa, la fosforilación de eIF4E por parte de las proteínas MKNK podría facilitar la liberación del extremo 5' de eIF4E, lo que posibilitaría que el complejo 48S recorriera el "ARNm débil" para localizar el codón de inicio (Blagden, S. P., y Willis, A. E., Nat. Rev. Clin. Oncol., 8(5):280-91, 2011). De esta manera, un incremento en la fosforilación de eIF4E podría ser útil para determinar un pronóstico pobre en aquellos pacientes que padecen cánceres en las células no pequeñas del pulmón (Yoshizawa et al., Clin. Cancer. Res., 16(1):240-8, 2010). Hay evidencias adicionales de la participación funcional de la quinasa MKNK1 en la carcinogénesis: la sobreexpresión de una variante de la quinasa MKNK1 con una actividad constitutiva en

fibroblastos de embriones de ratón, pero no de una quinasa MKNK1 inactiva, da como resultado un incremento en la velocidad de formación de tumores (Chrestensen, C. A., et al., Genes Cells, 12, 1133-1140, 2007). Más aun, el incremento en la fosforilación y la actividad de las proteínas MKNK ha sido correlacionado con la sobreexpresión de HER2 en el contexto del cáncer de mama (Chrestensen, C. A., et al., J. Biol. Chem., 282, 4243-4252, 2007). La expresión de una variante de la quinasa MKNK1 con una actividad constitutiva, pero no de una quinasa MKNK1 inactiva, también dio como resultado un incremento en la velocidad de crecimiento de los tumores en un modelo de tumores en ratones basado en células madre hematopoyéticas Eμ-Myc transgénicas. Fue posible obtener resultados comparables cuando se analizó una variante de eIF4E que comprendía la mutación S209D. La mutación S209D imita una fosforilación en el sitio propio de la quinasa MKNK1. En contraste, la forma no fosforilada de eIF4E dio como resultado una atenuación en el crecimiento de los tumores (Wendel, H. G., et al., Genes Dev., 21(24):3232-7, 2007). Se ha comprobado que un inhibidor selectivo de la quinasa MKNK que bloquea la fosforilación de eIF4E es útil para inducir la apoptosis y para suprimir la proliferación y el

crecimiento de las células cancerosas en agar blando in vitro. Con este inhibidor, también es posible suprimir el crecimiento de las metástasis pulmonares del melanoma experimental B16, así como el crecimiento de los tumores del carcinoma de colon HCT116 xenoinjertados, sin afectar el peso corporal (Konicek et al., Cancer Res., 71(5):1849-57, 2011). En resumen, la fosforilación de eIF4E por parte de las proteínas MKNK podría ser útil para promover la proliferación y la supervivencia de las células y sería crítica para una transformación maligna, por lo que la inhibición de la actividad de las quinasas MKNK podría ser un abordaje terapéutico apropiado para combatir el cáncer. Además se ha descubierto que MKNK1 es una quinasa específica de célula acinar requerida para la secreción pancreática exócrina [Cendrowski J, Sánchez-Arévalo Lobo VJ, Sendler M, et al. Gut Publicado en línea por primera vez : 18 de julio de 2014; doi:10,1136/gutjnl-2013-306068].

Los compuestos pirazolopiridinamina sustituidos de fórmula general (I) no se han descrito en el arte anterior para el tratamiento o la profilaxis de diferentes enfermedades.

Por lo tanto, el estado del la técnica descrito precedentemente no describe los compuestos

pirazolopiridinamina sustituidos específicos de fórmula general (I) de la presente invención como se define en la presente o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos, como se describe y define en la presente, y que se mencionan en adelante como "compuestos de la presente invención", o su actividad farmacológica.

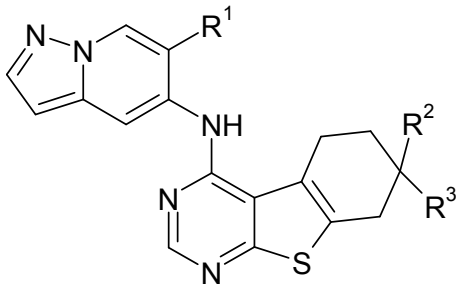
Se ha descubierto que los compuestos de acuerdo con la invención presentan propiedades sorprendentes y ventajosas, lo que constituye el fundamento para la presente invención.

En particular, sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden inhibir de manera efectiva la quinasa MKNK1, por lo que pueden ser apropiados en el tratamiento o la profilaxis de aquellas enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria inapropiada están mediados por la vía MKNK1, más

particularmente donde las enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada abarcan los tumores hematológicos, los tumores sólidos o las metástasis de éstos, por ejemplo, la leucemia, el síndrome mielodisplástico, el linfoma maligno, los tumores en la cabeza o en el cuello, lo que abarca los tumores y las metástasis en el cerebro, los tumores en el tórax, lo que abarca los tumores que afectan a las células pulmonares no pequeñas o pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios, los tumores ginecológicos de otro tipo, los tumores urológicos, lo que abarca los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel, los sarcomas y las metástasis de éstos.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención comprende los compuestos de fórmula general (I) :



(I)

donde:

R^1 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: hidroxi, ciano, C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, C_4-C_8-cicloalquenilo, C_3-C_6-cicloalquiloxi, (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)-, (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)-O-, C_5-C_8-cicloalqueniloxi, (heterocicloalquenilo de 5 a 10 miembros)-, (heterocicloalquenilo de 5 a 10 miembros)-O-, $-N(R^{5a})R^{5b}$, $-SR^{5a}$, y $-SF_5$; donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_1-C_6-alcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, C_4-C_8-cicloalquenilo, C_3-C_6-cicloalquiloxi, (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)-, (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)-O-, C_5-C_8-cicloalqueniloxi, (heterocicloalquenilo de 5 a 10 miembros)-, y (heterocicloalquenilo de 5 a 10 miembros)-O- está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4;

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo,

C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alquilo, y halo-C_1-C_6-alcoxi;

donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, y C_1-C_6-alcoxi- está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, o 3 grupos R^7;

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_4-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, ciano, y $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^5$; donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_4-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4;

X representa una unión o un grupo divalente seleccionado entre: -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)-N(R^{5a})-$, $-N(R^{5a})-S(=O)-$, $-S(=O)_2-N(R^{5a})-$, $-N(R^{5a})-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^{5a})-$, -C(=O)-, $-N(R^{5a})-$, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=S)-O-, -O-C(=S)-,

-C(=O)-N(R^{5a})-, -N(R^{5a})-C(=O)-, -N(R^{5a})-C(=O)-N(R^{5b})-, -O-C(=O)-N(R^{5a})-, -N(R^{5a})-C(=O)-O-;

R^4 representa halo, hidroxi, oxo (O=), ciano, nitro, C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, halo-C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-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^6-O-, -C(=O)-R^6, -C(=O)-O-R^6, -O-C(=O)-R^6, -N(R^{6a})-C(=O)-R^{6b}, -N(R^{6a})-C(=O)-O-R^{6b}, -N(R^{6a})-C(=O)-N(R^{6b})R^{6c}, -N(R^{6a})R^{6b}, -N(R^{6a})R^{6d}, -C(=O)-N(R^{6a})R^{6b}, R^6-S-, R^6-S(=O)-, R^6-S(=O)$_2$-, -N(R^{6a})-S(=O)-R^{6b}, -S(=O)-N(R^{6a})R^{6b}, -N(R^{6a})-S(=O)$_2$-R^{6b}, -S(=O)$_2$-N(R^{6a})R^{6b}, -S(=O)=N(R^{6a})R^{6b}, -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b} o -(C_1-C_6-alquil)-N(R^{6a})R^{6b};

R^{5a}, R^{5b} son iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente entre R^5;

R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, y heteroarilo;

donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4;

o

$N(R^{5a})R^5$ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4;

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} son iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente entre R^6;

R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_1-C_6-alquilo o un grupo C_3-C_6-cicloalquilo;

o

R^{6a} y R^{6b},

o R^{6a} y R^{6c},

o R^{6b} y R^{6c} juntos pueden formar un grupo C_2-C_6-alquileno, donde opcionalmente un metileno puede reemplazarse por -O-, -C(=O)-, -NH-, o -N(C_1-C_4-alquilo)-;

R^{6d} representa -(C_1-C_6-alquil)-N(R^{6a})R^{6b};

R^7 representa halo, hidroxi, oxo (O=), ciano, nitro,

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

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

o 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 para preparar compuestos de fórmula general (I), con composiciones farmacéuticas y combinaciones

que comprenden dichos compuestos, con el uso de dichos compuestos para elaborar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, así como también con compuestos intermediarios útiles en la preparación de dichos compuestos.

Descripción detallada de la invención

Los términos mencionados en la presente preferentemente tienen los siguientes significados:

El término "átomo de halógeno", "halo-" o "Hal-" significa un átomo de flúor, cloro, bromo o iodo, preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo.

El término "C_1-C_{10}-alquilo" preferentemente significa un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente con 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, tert-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 del mismo. Particularmente, 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, tert-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("C_1-C_3-alquilo"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo.

Se debe entender que el término "C_2-C_{10}-alquileno" significa preferentemente un grupo hidrocarburo bivalente saturado, lineal o ramificado, con 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, dichos grupos son lineales y tienen 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono ("C_2-C_5-alquileno"), por ejemplo un grupo etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, más particularmente 3 o 4 átomos de carbono ("C_3-C_4-alquileno"), por ejemplo un grupo n-propileno o n-butileno.

Se debe entender que el término "halo-C_1-C_6-alquilo" preferiblemente significa un grupo hidrocarburo monovalente saturado, lineal o ramificado en el cual el término "C_1-C_6-alquilo" es según se lo definió anteriormente, y en el cual uno o más átomos de

hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de halógeno, de manera idéntica o diferente, *es decir* donde los átomos de halógeno son independientes entre sí. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-C_1-C_6-alquilo es, por ejemplo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, o $-CH_2CF_3$.

Se debe entender que el término "C_1-C_6-alcoxi" preferiblemente significa un grupo hidrocarburo monovalente saturado, lineal o ramificado, de fórmula -O-(C_1-C_6-alquilo), en el cual el término "C_1-C_6-alquilo" es según se lo definió anteriormente, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, tert-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, iso-pentoxi, o n-hexoxi, o un isómero de los mismos.

El término "halo-C_1-C_6-alcoxi" preferentemente significa un grupo C_1-C_6-alcoxi lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido, en donde uno o más de los átomos hidrógeno se reemplaza, en forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-C_1-C_6-alcoxi es, por ejemplo, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCF_2CF_3$, o $-OCH_2CF_3$.

El término "C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo" preferentemente significa un grupo C_1-C_6-alquilo lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido, en donde

uno o más de los átomos hidrógeno se reemplaza, en forma idéntica o diferente, por un grupo C_1-C_6-alcoxi, como se ha definido, por ejemplo un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxialquilo, iso-propoxialquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, tert-butoxialquilo, sec-butoxialquilo, pentiloxialquilo, iso-pentiloxialquilo, hexiloxialquilo, o un isómero del mismo.

El término "halo-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo" preferentemente significa un grupo C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido, en donde uno o más de los átomos hidrógeno se reemplaza, en forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo es, por ejemplo, $-CH_2CH_2OCF_3$, $-CH_2CH_2OCHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_2F$, $-CH_2CH_2OCF_2CF_3$, o $-CH_2CH_2OCH_2CF_3$.

El término "C_2-C_{10}-alquenilo" preferentemente significa un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, monovalente, que contiene uno o más enlaces dobles, y que tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, particularmente 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono ("C_2-C_6-alquenilo"), más particularmente 2 ó 3 átomos de carbono ("C_2-C_3-alquenilo"), donde debe comprenderse que en el caso en donde dicho grupo

alquenilo contiene más que un enlace doble, luego dichos enlaces dobles pueden estar aislados o conjugados entre sí. Dicho grupo alquenilo 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 "C_2-C_{10}-alquinilo" preferentemente significa un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, monovalente que contiene uno o más enlaces 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 ("C_2-C_6-alquinilo"), más particularmente 2 ó 3 átomos de carbono ("C_2-C_3-alquinilo"). Dicho grupo C_2-C_{10}-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.

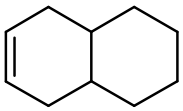
El término "C_3-C_{10}-cicloalquilo" significa un

anillo hidrocarbonado saturado, monovalente, monocíclico o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono ("C_3-C_{10}-cicloalquilo"). Dicho grupo C_3-C_{10}-cicloalquilo es por ejemplo, un anillo hidrocarbonado monocíclico, por ejemplo un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo o ciclodecilo, o un anillo hidrocarbonado bicíclico, por ejemplo un anillo perhidropentalenileno o decalina. En particular, dicho anillo contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("C_3-C_6-cicloalquilo").

El término "C_3-C_6-cicloalquiloxi" se refiere a un grupo (C_3-C_6-cicloalquil)-O- en el cual "C_3-C_6-cicloalquilo" es como se define aquí. Los ejemplos incluyen, pero de manera no taxativa, a ciclopropanoxi y ciclobutanoxi.

El término "C_4-C_{10}-cicloalquenilo" preferentemente significa un anillo hidrocarbonado no aromático monovalente, monocíclico o bicíclico que contiene 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro enlaces dobles, conjugados o no, según lo permita el tamaño de dicho anillo cicloalquenilo. Dicho grupo C_4-C_{10}-cicloalquenilo es, por ejemplo, un anillo hidrocarbonado monocíclico, por ejemplo un grupo ciclobutenilo, ciclopentenilo, o ciclohexenilo o un

hidrocarburo bicíclico, por ejemplo:



.

El término "C_5-C_8-cicloalqueniloxi" hace referencia a un grupo (C_5-C_8-cicloalquenil)-O- en donde "C_5-C_8-cicloalquenilo" es como se define en la presente.

El término "heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros", significa un anillo hidrocarbonado saturado, monovalente, monocíclico o bicíclico que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 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 C_1-C_6-alquilo; donde es posible que dicho grupo heterocicloalquilo esté unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si se encuentra presente, el átomo de nitrógeno. Heteroespirocicloalquilo, heterobicicloalquilo y heterocicloalquilo en puente, como se define *infra*, también se incluyen dentro del alcance de esta definición.

El término "heteroespirocicloalquilo" significa un radical hidrocarbonado bicíclico monovalente saturado en donde los dos anillos comparten un átomo de carbono del anillo en común, y donde dicho radical

hidrocarbonado bicíclico contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), $S(=O)_2$, NR^a, en donde R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6-alquilo o C_3-C_7-cicloalquilo; donde es posible para dicho grupo heteroespirocicloalquilo estar unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si se encuentra presente, el átomo de nitrógeno. Dicho grupo heteroespirocicloalquilo es, por ejemplo, azaespiro[2.3]hexilo, azaespiro[3.3]heptilo, oxaazaespiro[3.3]heptilo, tiaazaespiro[3.3]heptilo, oxaespiro[3.3]heptilo, oxazaespiro[5.3]nonilo, oxazaespiro[4.3]octilo, oxazaespiro[5.5]undecilo, diazaespiro[3.3]heptilo, tiazaespiro[3.3]heptilo, tiazaespiro[4.3]octilo, o azaespiro[5.5]decilo.

El término "heterobicicloalquilo” significa un radical hidrocarbonado bicíclico monovalente saturado en donde los dos anillos comparten dos átomos del anillo inmediatamente adyacentes, y donde dicho radical hidrocarbonado bicíclico contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), $S(=O)_2$, NR^a, en donde R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6-alquilo o C_3-C_7-cicloalquilo;

donde es posible para dicho grupo heterobicicloalquilo estar unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si se encuentra presente, el átomo de nitrógeno. Dicho grupo heterobicicloalquilo es, por ejemplo, azabiciclo[3.3.0]octilo, azabiciclo[4.3.0]nonilo, diazabiciclo[4.3.0]nonilo, oxazabiciclo[4.3.0]nonilo, tiazabiciclo[4.3.0]nonilo, o azabiciclo[4.4.0]decilo.

El término "heterocicloalquilo en puente" significa un radical hidrocarbonado bicíclico monovalente saturado en donde los dos anillos comparten dos átomos del anillo en común que no son inmediatamente adyacentes, y donde dicho radical hidrocarbonado bicíclico contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), $S(=O)_2$, NR^a, en donde R^a representa un átomo de hidrógeno, o un grupo C_1-C_6-alquilo o C_3-C_7-cicloalquilo; donde es posible para dicho grupo heterocicloalquilo en puente estar unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si se encuentra presente, el átomo de nitrógeno. Dicho grupo heterocicloalquilo en puente es, por ejemplo, azabiciclo[2.2.1]heptilo, oxazabiciclo[2.2.1]heptilo, tiazabiciclo[2.2.1]heptilo, diazabiciclo[2.2.1]heptilo, azabiciclo[2.2.2]octilo,

diazabiciclo[2.2.2]octilo, oxazabiciclo[2.2.2]octilo, tiazabiciclo[2.2.2]octilo, azabiciclo[3.2.1]octilo, diazabiciclo[3.2.1]octilo, oxazabiciclo[3.2.1]octilo, tiazabiciclo[3.2.1]octilo, azabiciclo[3.3.1]nonilo, diazabiciclo[3.3.1]nonilo, oxazabiciclo[3.3.1]nonilo, tiazabiciclo[3.3.1]nonilo, azabiciclo[4.2.1]nonilo, diazabiciclo[4.2.1]nonilo, oxazabiciclo[4.2.1]nonilo, tiazabiciclo[4.2.1]nonilo, azabiciclo[3.3.2]decilo, diazabiciclo[3.3.2]decilo, oxazabiciclo[3.3.2]decilo, tiazabiciclo[3.3.2]decilo, o azabiciclo[4.2.2]decilo.

Particularmente, dicho heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros puede contener 2, 3, 4, o 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado (un "heterocicloalquilo de entre 3 y 6 miembros"), más particularmente dicho heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros puede contener 4 o 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado (un "heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros").

En particular, sin ser limitados por esto, dicho heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros puede ser un anillo de 4 miembros, como por ejemplo un azetidinilo, oxetanilo, o un anillo de 5 miembros, como por ejemplo tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, pirrolidinilo,

imidazolidinilo, pirazolidinilo, o un anillo de 6 miembros, como por ejemplo tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, o tritianilo, o un anillo de 7 miembros, como por ejemplo un anillo diazepanilo, por ejemplo.

Dicho heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros puede ser bicíclico, tal como, sin ser limitados por esto, 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 hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo.

El término "heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros", significa un anillo hidrocarbonado no aromático insaturado, monovalente, monocíclico o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 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 C_1-C_6-alquilo; donde es posible que dicho grupo heterocicloalquenilo esté unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si se encuentra presente, el átomo de nitrógeno. Los ejemplos de dicho heterocicloalquenilo son por ejemplo un grupo 4H-piranilo, 2H-piranilo, 3H-diazirinilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4H-

[1,3,4]tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidrooxazolilo, o 4H-[1,4]tiazinilo.

El término "arilo" preferentemente significa un anillo hidrocarbonado monovalente, aromático o parcialmente aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico con 6, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono (un grupo "C_6-C_{14}-arilo"), particularmente un anillo con 6 átomos de carbono (un grupo "C_6-arilo"), por ejemplo un grupo fenilo; o un grupo bifenilo, o un anillo con 9 átomos de carbono (un grupo "C_9-arilo"), por ejemplo un grupo indanilo o indenilo, o un anillo con 10 átomos de carbono (un grupo "C_{10}-arilo"), por ejemplo un grupo tetralinilo, dihidronaftilo, o naftilo, o un anillo con 13 átomos de carbono, (un grupo "C_{13}-arilo"), por ejemplo un grupo fluorenilo, o un anillo con 14 átomos de carbono, (un grupo "C_{14}-arilo"), por ejemplo un grupo antranilo. Preferentemente, el grupo arilo es un grupo fenilo.

El término "heteroarilo" preferentemente significa un sistema de anillos aromático monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico con 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos del anillo (un grupo "heteroarilo de entre 5 y 14 miembros"), particularmente 5 o 6 o 9 o 10 átomos,

y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, donde dicho heteroátomo es por ejemplo 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 benzoderivados de los mismos, como por ejemplo benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, *etc.*; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, *etc.*, y benzoderivados de los mismos, como por ejemplo quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, *etc.*; o azocinilo, indolizinilo, purinilo, *etc.*, y benzoderivados de los mismos; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftpiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, o oxepinilo, *etc.*.

En general, y salvo que se especifique lo contrario, los radicales heteroarílicos o heteroarilénicos incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo los isómeros

posicionales de los mismos. De este modo, a modo de ejemplo ilustrativo no restrictivo, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ilo y piridin-4-ileno; o el término tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.

Se debe entender que el término "C_1-C_6", tal como se lo utiliza durante todo el presente 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" significa un grupo alquilo con un número finito de átomos de carbono entre 1 y 6, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. También se debe entender que dicho término "C_1-C_6" se debe interpretar como cualquier sub-rango comprendido en 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; en particular 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 usa aquí, se debe entender que el término "C_2-C_6", tal como se lo utiliza durante todo el presente texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de "C_2-C_6-alquenilo" y "C_2-C_6-alquinilo", significa un grupo alquenilo o un grupo

alquinilo con un número finito de átomos de carbono de entre 2 y 6, por ejemplo 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. También se debe entender que dicho término "C_2-C_6" se debe interpretar como cualquier sub-rango comprendido en 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; en particular C_2-C_3.

Además, según se usa aquí, se debe entender que el término "C_3-C_6", tal como se lo utiliza durante todo el presente texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "C_3-C_6-cicloalquilo", significa un grupo cicloalquilo con un número finito de átomos de carbono de entre 3 y 6, por ejemplo 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. También se debe entender que dicho término "C_3-C_6" se debe interpretar como cualquier sub-rango comprendido en el mismo, por ejemplo C_3-C_6, C_4-C_5, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_5-C_6; en particular C_3-C_6.

El término "sustituido" denota que uno o más hidrógenos en el átomo designado han sido reemplazados por una selección de los grupos que se enumeran, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo bajo las circunstancias del caso y de que la sustitución dé como resultado 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" hace referencia a una sustitución opcional con los grupos, los radicales o las unidades que se enumeran.

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 “uno, dos, tres, cuatro o cinco”, particularmente uno, dos, tres o cuatro, más particularmente uno, dos o tres veces, más particularmente uno o dos.

Según se usa aquí, el término “grupo saliente” se refiere a un átomo o un grupo de átomos que es desplazado en una reacción química como una especie estable llevándose con él a los electrones de la unión. Preferentemente, un grupo saliente se selecciona entre el grupo que comprende: halo, en particular cloro, bromo o yodo, metanosulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, nonafluorobutanosulfoniloxi, (4-bromo-benceno)sulfoniloxi, (4-nitro-benceno)sulfoniloxi, (2-nitro-benceno)-sulfoniloxi, (4-isopropil-benceno)sulfoniloxi, (2,4,6-tri-isopropil-benceno)-sulfoniloxi, (2,4,6-trimetil-benceno)sulfoniloxi, (4-tertbutil-benceno)sulfoniloxi, bencenosulfoniloxi, y (4-metoxi-benceno)sulfoniloxi.

Según se usa aquí, el término "grupo protector" es un grupo protector unido a un nitrógeno en los intermediarios que se utilizan para la preparación de compuestos de la fórmula general (I). Dichos grupos se introducen por ejemplo por modificación química del respectivo grupo amino para obtener quimioselectividad en una reacción química subsiguiente. Los grupos protectores de grupos amino han sido descritos 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, como por ejemplo grupos mesilo-, tosilo- o fenilsulfonilo-, grupos acilo tales como benzoílo, acetilo o tetrahidropiranoílo-, o a base de carbamato, como por ejemplo *tert*.-butoxicarbonilo (Boc), o puede incluir silicio, como por ejemplo en 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM).

La invención incluye todas las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención. Una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se define como una variante en la cual se ha reemplazado al menos un átomo natural por otro que tiene un número atómico idéntico pero que se caracteriza por un número másico diferente. Los

ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de acuerdo con la invención incluyen los isótopos del hidrógeno, del carbono, del nitrógeno, del oxígeno, del fósforo, del azufre, del flúor, del cloro, del bromo y del iodo, tales como el ^{2}H (el deuterio), el ^{3}H (el tritio), el ^{11}C, el ^{13}C, el ^{14}C, el ^{15}N, el ^{17}O, el ^{18}O, el ^{32}P, el ^{33}P, el ^{33}S, el ^{34}S, el ^{35}S, el ^{36}S, el ^{18}F, el ^{36}Cl, el ^{82}Br, el ^{123}I, el ^{124}I, el ^{129}I y el ^{131}I. Algunas de las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo, aquellas en las que se han incorporado uno o más isótopos radiactivos como el ^{3}H o el ^{14}C, pueden resultar útiles para analizar la distribución de una droga y/o de un sustrato en un tejido. Desde el punto de vista de la facilitad de la manipulación y la idoneidad para la detección, resultan preferibles los isótopos tritio y ^{14}C. Por otra parte, mediante una sustitución con un isótopo como el deuterio, pueden obtenerse determinadas ventajas terapéuticas a causa de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media in vivo o un menor requerimiento de dosificación. Como consecuencia, estos isótopos pueden resultar preferibles bajo circunstancias específicas. En general, las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención pueden elaborarse de acuerdo

con procedimientos convencionales conocidos por aquellos versados en la técnica, por ejemplo, sobre la base de los métodos o los procedimientos ilustrativos que se describen en la sección de ejemplos en la presente, mediante el uso de las variantes isotópicas correspondientes en lugar de los reactivos que se mencionan.

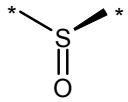
Cuando en la presente se usa la forma en plural de la palabra, los compuestos, sales, formas polimórficas, hidratos, solvatos y semejantes, se considera que también comprende un solo compuesto, sal, forma polimórfica, isómero, hidrato, solvato o semejantes.

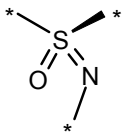
Un “compuesto estable” o una “estructura estable” representan un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento, con un grado de pureza útil para formar una mezcla de reacción y para formularlo en un agente terapéutico eficaz.

Los compuestos de acuerdo con 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 acuerdo con la presente invención pueden contener átomos de azufre asimétricos, como es el caso de los grupos sulfóxido o sulfoximina asimétricos, que tienen la siguiente estructura:





, por ejemplo,

donde * representa los átomos a los cuales puede estar unido 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 isómeros 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, diacetiltártarico, ditoluiltartárico y alcanforsulfónico. 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 Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y

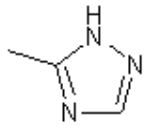
Chiracel OJ, entre muchos otros, todos los cuales se pueden seleccionar de forma rutinaria. También son de utilidad las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Del mismo modo, pueden obtenerse los compuestos ópticamente activos de la presente invención por síntesis quiral, usando materiales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

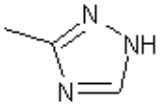
Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros posibles de los compuestos de acuerdo con la presente invención, que pueden tomar la forma de estereoisómeros individuales o de mezclas de estereoisómeros, por ejemplo, de isómeros R o S o de isómeros E o Z, en cualquier proporción. El aislamiento de un estereoisómero individual de un compuesto de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, de un enantiómero o un diastereómero individual, puede llevarse a cabo de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica, lo que en particular abarca la cromatografía, especialmente la cromatografía quiral.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente

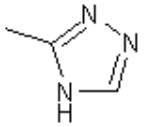
invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de acuerdo con la presente invención que, por ejemplo, contenga una unidad de pirazol como un grupo heteroarilo podrá tomar la forma de un tautómero 1H o de un tautómero 2H, o incluso podrá tomar la forma de una mezcla de los tautómeros en cualquier cantidad. En otro ejemplo, una unidad de triazol podrá tomar la forma de un tautómero 1H, de un tautómero 2H o de un tautómero 4H tautómero, o incluso de una mezcla de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H en cualquier cantidad, donde los tautómeros 1H, 2H y 4H son como se los representa a continuación:



tautómero 1H



tautómero 2H



tautómero 4H .

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los tautómeros posibles de los compuestos de acuerdo con la presente invención, que pueden tomar la forma de tautómeros individuales o de mezclas de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

Por otro lado, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden tomar la forma de N-óxidos, los cuales se definen como compuestos de acuerdo con la presente invención en los que al menos un átomo de nitrógeno ha sido oxidado. Más particularmente, dentro

del alcance de la presente invención se incluyen todos los N-óxidos posibles de este tipo.

La presente invención también se relaciona con aquellas formas de los compuestos que se describen en la presente que pueden resultar útiles, lo que abarca los metabolitos, los hidratos, los solvatos, las prodrogas y las sales, particularmente las sales y los coprecipitados farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden tomar la forma de hidratos o de solvatos, en cuyo caso los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden contener solventes polares, particularmente agua, metanol o etanol, por ejemplo, como un elemento estructural de su red cristalina. La cantidad de los solventes polares, particularmente del agua, puede presentan 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. Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los hidratos y los solvatos que se han definido.

Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden tomar formas libres, por

ejemplo, pueden tomar la forma de bases libres o de ácidos libres. Como alternativa, pueden tomar la forma de zwitteriones o de sales. Las sales abarcan todas las sales de adición orgánicas o inorgánicas, particularmente las sales orgánicas o inorgánicas que son farmacéuticamente aceptables y que suelen emplearse en el ámbito de 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 acuerdo con 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 un compuesto de acuerdo con la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de acuerdo con la presente invención, que por ejemplo, puede comprender un átomo de nitrógeno en una cadena o en un anillo que sea suficientemente básico para formar una sal de adición ácida con un ácido inorgánico, tal como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, o con un ácido orgánico, tal como los ácidos fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico,

heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoíl)-benzoico, alcanfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietansulfónico, itacónico, sulfámico, trifluorometansulfónico, dodecilsulfúrico, etansulfónico, bencensulfónico, para-toluensulfónico, metansulfónico, 2-naftalensulfónico, naftalenodisulfónico, alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico, o tiociánico.

Además, otra sal apropiada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con 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, diciclohexilamina, 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, como por ejemplo tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(*n*-propil)amonio, tetra (*n*-butil)amonio, o *N*-bencilo- *N,N,N*-trimetilamonio.

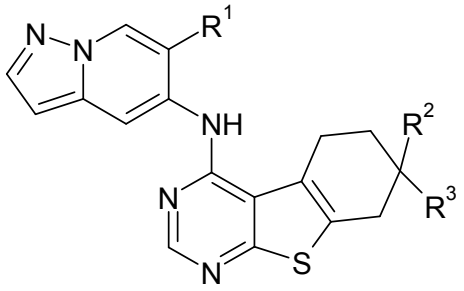
Aquellos versados en la técnica comprenderán además que las sales de adición ácida de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado utilizando cualquiera de los numerosos métodos conocidos. Como alternativa, se pueden preparar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

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todas las sales posibles de los compuestos de acuerdo con la presente invención, que pueden tomar la forma de sales individuales o de mezclas de sales, en cualquier proporción.

Por otra parte, dentro del alcance de la presente invención se incluyen todas las formas cristalinas o polimórficas de los compuestos de acuerdo con la presente invención, que pueden ser formas polimórficas

individuales o mezclas de formas polimórficas, en cualquier proporción.

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



(I)

donde:

R^1 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre:

hidroxi, ciano, C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, C_4-C_8-cicloalquenilo, C_3-C_6-cicloalquiloxi,

(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)-,

(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)-O-, C_5-C_8-cicloalqueniloxi, (heterocicloalquenilo de 5 a 10 miembros)-,

(heterocicloalquenilo de 5 a 10 miembros)-O-,

$-N(R^{5a})R^{5b}$, $-SR^{5a}$, y $-SF_5$;

donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_1-C_6-alcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, C_4-C_8-cicloalquenilo, C_3-C_6-cicloalquiloxi,

(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)-, (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)-O-, C_5-C_8-cicloalqueniloxi, (heterocicloalquenilo de 5 a 10 miembros)-, y (heterocicloalquenilo de 5 a 10 miembros)-O- está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4;

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alquilo, y halo-C_1-C_6-alcoxi;

donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, y C_1-C_6-alcoxi- está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, o 3 grupos R^7;

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_4-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, ciano, y $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^5$;

donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_4-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, heterocicloalquilo de

3 a 10 miembros, heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4;

X representa una unión o un grupo divalente seleccionado entre: -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)-N(R^{5a})-$, $-N(R^{5a})-S(=O)-$, $-S(=O)_2-N(R^{5a})-$, $-N(R^{5a})-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^{5a})-$, -C(=O)-, $-N(R^{5a})-$, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=S)-O-, -O-C(=S)-, $-C(=O)-N(R^{5a})-$, $-N(R^{5a})-C(=O)-$, $-N(R^{5a})-C(=O)-N(R^{5b})-$, $-O-C(=O)-N(R^{5a})-$, $-N(R^{5a})-C(=O)-O-$;

R^4 representa halo, hidroxi, oxo (O=), ciano, nitro, C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, halo-C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-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^6-O-, $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)-O-R^6$, $-O-C(=O)-R^6$, $-N(R^{6a})-C(=O)-R^{6b}$, $-N(R^{6a})-C(=O)-O-R^{6b}$, $-N(R^{6a})-C(=O)-N(R^{6b})R^{6c}$, $-N(R^{6a})R^{6b}$, $-N(R^{6a})R^{6d}$, $-C(=O)-N(R^{6a})R^{6b}$, R^6-S-, $R^6-S(=O)-$, $R^6-S(=O)_2-$, $-N(R^{6a})-S(=O)-R^{6b}$, $-S(=O)-N(R^{6a})R^{6b}$, $-N(R^{6a})-S(=O)_2-R^{6b}$, $-S(=O)_2-N(R^{6a})R^{6b}$, $-S(=O)=N(R^{6a})R^{6b}$, $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ o $-(C_1$-C_6-alquil)$-N(R^{6a})R^{6b}$;

R^{5a}, R^{5b} son iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente entre R^5;

R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, y heteroarilo;
donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4;

o

$N(R^{5a})R^5$ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4;

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} son iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente entre R^6;

R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_1-C_6-alquilo o un grupo C_3-C_6-cicloalquilo;

o

R^{6a} y R^{6b},

o R^{6a} y R^{6c},

o R^{6b} y R^{6c} juntos pueden formar un grupo C_2-C_6-alquileno, donde opcionalmente un metileno puede reemplazarse por -O-, -C(=O)-, -NH-, o -N(C_1-C_4-alquilo)-;

R^{6d} representa $-(C_1-C_6\text{-alquil})-N(R^{6a})R^{6b}$;

R^7 representa halo, hidroxi, oxo (O=), ciano, nitro,

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

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

o 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 compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: hidroxi, ciano, C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-C_1-C_6-alquilo, C_1-C_3-alcoxi-C_1-C_3-alquilo, $-N(R^{5a})R^{5b}$, $-SR^{5a}$, $-SCF_3$, y $-SF_5$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: ciano, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-C_1-C_6-alquilo, C_1-C_3-alcoxi-C_1-C_3-alquilo, y $-S-(C_1-C_6\text{-alquilo})$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: ciano, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi,

halo-C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-C_1-C_6-alquilo,
C_1-C_3-alcoxi-C_1-C_3-alquilo, y -S-(C_1-C_6-alquilo).
En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alcoxi, hidroxi-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi-C_1-C_3-alquilo, y -S-(C_1-C_3-alquilo).
En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alquilo, y -S-(C_1-C_3-alquilo).

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: -O-CH_3, -S-CH_3.
En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro o un grupo seleccionado entre: -O-CH_3, -N$(CH_3)_2$.
En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde

R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-O-CH_3$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^1 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^1 representa un grupo $-O-CH_3$.

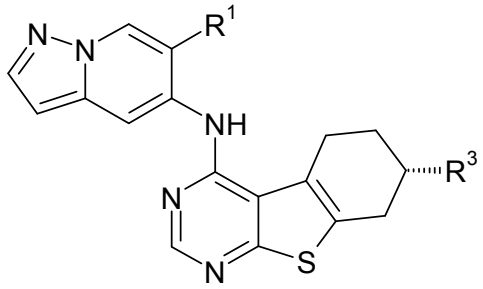
En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^2 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^2 representa un átomo de cloro.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^2 representa un grupo $-N(CH_3)_2$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa un átomo de hidrógeno.

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



(Ia)

donde R^1 y R^3 son como se definen para los compuestos de fórmula (I).

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (Ia), *supra*, donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-O-CH_3$, y donde R^3 es como se define para los compuestos de fórmula (I).

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (Ia), *supra*, donde R^1 representa un átomo de hidrógeno, y donde R^3 es como se define para los compuestos de fórmula (I).

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, ciano, y $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^5$; donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros- está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: C_1-C_6-alquilo y $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^5$; donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^3 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^3 representa $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^5$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^3 representa $-X-R^5$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^3 representa $-C(=O)-O-R^5$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^3 representa $-C(=O)-R^5$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^3 representa $-C(=O)-N(R^{5a})R^5$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^3 representa $-S(=O)_2-R^5$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^3 representa $-C(=O)-N(R^{5a})R^5$; y donde R^1 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^3 representa $-C(=O)-N(R^{5a})R^5$; y donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-O-CH_3$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^3 representa $-C(=O)-N(R^{5a})R^5$; y donde R^1 representa un grupo $-O-CH_3$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^3 representa $-C(=O)-N(R^{5a})R^5$; y donde R^2 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^3 representa $-C(=O)-N(R^{5a})R^5$; donde R^1 representa un átomo de hidrógeno, y donde R^2 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se

relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^3 representa $-C(=O)-N(R^{5a})R^5$; donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-O-CH_3$, y donde R^2 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^3 representa $-C(=O)-N(R^{5a})R^5$; donde R^1 representa un grupo $-O-CH_3$, y donde R^2 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde X representa una unión o un grupo divalente seleccionado entre:

$-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)-N(R^{5a})-$, $-N(R^{5a})-S(=O)-$, $-S(=O)_2-N(R^{5a})-$, $-N(R^{5a})-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^{5a})-$, $-C(=O)-$, $-N(R^{5a})-$, $-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=S)-O-$, $-O-C(=S)-$, $-C(=O)-N(R^{5a})-$, y $-N(R^{5a})-C(=O)-$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde X representa una unión o un grupo divalente seleccionado entre: $-S(=O)_2-$, $-C(=O)-$, $-N(R^{5a})-$, $-C(=O)-O-$, y $-C(=O)-N(R^{5a})-$.

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

$-S(=O)_2-$, $-C(=O)-$, $-N(R^{5a})-$, $-C(=O)-O-$, y $-C(=O)-N(R^{5a})-$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde X representa $-S(=O)_2-$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde X representa $-C(=O)-$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde X representa $-N(R^{5a})-$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde X representa $-C(=O)-O-$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde X representa $-C(=O)-N(R^{5a})-$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde X representa $-C(=O)-$ o $-C(=O)-N(R^{5a})-$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde X representa $-C(=O)-N(R^{5a})-$; y donde R^1 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se

relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde X representa $-C(=O)-N(R^{5a})-$; y donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-O-CH_3$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde X representa $-C(=O)-N(R^{5a})-$; y donde R^1 representa un grupo $-O-CH_3$.

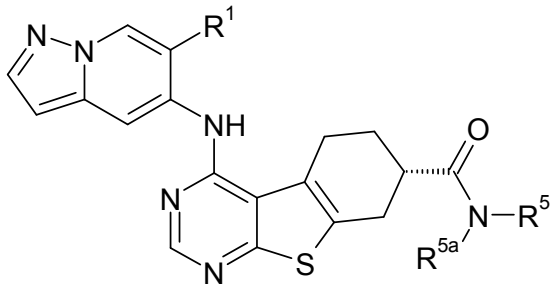
En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde X representa $-C(=O)-N(R^{5a})-$; y donde R^2 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde X representa $-C(=O)-N(R^{5a})-$; donde R^1 representa un átomo de hidrógeno, y donde R^2 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde X representa $-C(=O)-N(R^{5a})-$; donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-O-CH_3$, y donde R^2 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde X representa $-C(=O)-N(R^{5a})-$; donde R^1 representa un grupo $-O-CH_3$, y donde R^2 representa un átomo de hidrógeno.

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



(Ib)

donde R^1, R^{5a} y R^5 son como se definen para los compuestos de fórmula (I).

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (Ib), *supra*, donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-O-CH_3$, y donde R^{5a} y R^5 son como se definen para los compuestos de fórmula (I).

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (Ib), *supra*, donde R^1 representa un átomo de hidrógeno, y donde R^{5a} y R^5 son como se definen para los compuestos de fórmula (I).

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^4 representa halo, hidroxi, ciano, nitro, C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-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^6-O-, -C(=O)-

R^6, -C(=O)-O-R^6, -O-C(=O)-R^6, -N(R^{6a})-C(=O)-R^{6b}, -N(R^{6a})-C(=O)-N(R^{6b})R^{6c}, -N(R^{6a})R^{6b}, -C(=O)-N(R^{6a})R^{6b}, R^6-S-, R^6-S(=O)-, R^6-S(=O)$_2$-, -N(R^{6a})-S(=O)-R^{6b}, -S(=O)-N(R^{6a})R^{6b}, -N(R^{6a})-S(=O)$_2$-R^{6b}, -S(=O)$_2$-N(R^{6a})R^{6b}, -S(=O)=N(R^{6a})R^{6b} o -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^4 representa halo, hidroxi, ciano, nitro, C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alcoxi, hidroxi-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi-C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alcoxi-C_1-C_3-alquilo, R^6-O-, -C(=O)-R^6, -C(=O)-O-R^6, -O-C(=O)-R^6, -N(R^{6a})R^{6b}, -C(=O)-N(R^{6a})R^{6b}, R^6-S-, R^6-S(=O)-, R^6-S(=O)$_2$-, -N(R^{6a})-S(=O)-R^{6b}, -S(=O)-N(R^{6a})R^{6b}, -N(R^{6a})-S(=O)$_2$-R^{6b}, o -S(=O)$_2$-N(R^{6a})R^{6b}.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^4 representa halo, hidroxi, ciano, C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alcoxi, hidroxi-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi-C_1-C_3-alquilo, o -N(R^{6a})R^{6b}.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^4 representa halo, hidroxi, ciano, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, -N(R^{6a})-C(=O)-O-R^{6b}, -N(R^{6a})R^{6b}, -N(R^{6a})R^{6d}, -C(=O)-N(R^{6a})R^{6b} o -(C_1-C_6-alquil)-N(R^{6a})R^{6b}.

En otra forma de realización preferida, la invención se

relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^4 representa halo, hidroxi, ciano, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, $-N(R^{6a})-C(=O)-O-R^{6b}$, $-N(R^{6a})R^{6b}$, $-N(R^{6a})R^{6d}$, $-C(=O)-N(R^{6a})R^{6b}$ o $-(C_1$-C_3-alquil$)-N(R^{6a})R^{6b}$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^4 representa hidroxi, C_1-C_3-alquilo, $-N(R^{6a})R^{6b}$ o $-N(R^{6a})R^{6d}$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^4 representa hidroxi, C_1-C_3-alquilo, $-N(R^{6a})R^{6b}$ o $-N(R^{6a})R^{6d}$, y donde R^1 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^4 representa hidroxi, C_1-C_3-alquilo, $-N(R^{6a})R^{6b}$ o $-N(R^{6a})R^{6d}$, y donde R^2 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^4 representa hidroxi, C_1-C_3-alquilo, $-N(R^{6a})R^{6b}$ o $-N(R^{6a})R^{6d}$, y donde R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^4 representa fluoro, hidroxi, ciano, metilo, metoxi, $-N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-(C_1$-C_3-alquil$)-N(CH_3)_2$, $-C(=O)-$

$N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)-(C_1-C_3\text{-alquil})-N(CH_3)_2$, o $-N(H)-C(=O)-O-(C_1-C_4\text{-alquilo})$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^4 representa fluoro, hidroxi, ciano, metilo, metoxi, $-N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-(C_1-C_3\text{-alquil})-N(CH_3)_2$, $-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)-(C_1-C_3\text{-alquil})-N(CH_3)_2$, o $-N(H)-C(=O)-O-(C_1-C_4\text{-alquilo})$, y donde R^1 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^4 representa fluoro, hidroxi, ciano, metilo, metoxi, $-N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-(C_1-C_3\text{-alquil})-N(CH_3)_2$, $-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)-(C_1-C_3\text{-alquil})-N(CH_3)_2$, o $-N(H)-C(=O)-O-(C_1-C_4\text{-alquilo})$, y donde R^2 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^4 representa fluoro, hidroxi, ciano, metilo, metoxi, $-N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-(C_1-C_3\text{-alquil})-N(CH_3)_2$, $-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)-(C_1-C_3\text{-alquil})-N(CH_3)_2$ o $-N(H)-C(=O)-O-(C_1-C_4\text{-alquilo})$, y donde R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa un átomo de hidrógeno.

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

donde R^4 representa hidroxi, metilo, $-N(CH_3)_2$, $-NH_2$ o $-N(CH_3)-(C_1-C_3\text{-alquil})-N(CH_3)_2$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^4 representa hidroxi, metilo, $-N(CH_3)_2$, $-NH_2$ o $-N(CH_3)-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^4 representa halo, hidroxi, ciano, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, $-N(R^{6a})-C(=O)-O-$, $-N(R^{6a})R^{6b}$ o $-C(=O)-N(R^{6a})R^{6b}$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^4 representa fluoro, hidroxi, ciano, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, $-N(R^{6a})-C(=O)-O-$, $-N(R^{6a})R^{6b}$ o $-C(=O)-N(R^{6a})R^{6b}$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^4 representa halo, hidroxi, ciano, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, o $-N(R^{6a})R^{6b}$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^4 representa fluoro, hidroxi, ciano, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, o $-N(R^{6a})R^{6b}$.

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

R^{5a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_3-alquilo.

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

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{5a} representa un grupo C_1-C_6-alquilo; donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{5a} representa un grupo C_1-C_3-alquilo; donde dicho grupo C_1-C_3-alquilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{5a} representa un grupo C_1-C_3-alquilo.

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

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{5b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_3-alquilo.

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

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{5b} representa un grupo C_1-C_6-alquilo; donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{5b} representa un grupo C_1-C_3-alquilo; donde dicho grupo C_1-C_3-alquilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{5b} representa un grupo C_1-C_3-alquilo.

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

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{5b} representa un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, donde dicho heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con

1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{5b} representa un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R^4.

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

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^5 representa un grupo C_1-C_6-alquilo; donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^5 representa un grupo C_1-C_3-alquilo; donde dicho grupo C_1-C_3-alquilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^5 representa un grupo C_1-C_3-alquilo; donde dicho grupo C_1-C_3-alquilo está opcionalmente sustituido, en forma

idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^4.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^5 representa un grupo C_1-C_3-alquilo, donde dicho grupo C_1-C_3-alquilo está sustituido con un grupo $-N(R^{6a})R^{6b}$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^5 representa un grupo C_2-C_3-alquilo, donde dicho grupo C_2-C_3-alquilo está sustituido con un grupo $-N(CH_3)_2$ o $-NH_2$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^5 representa un grupo $-(CH_2)_2-NH_2$ o un grupo $-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^5 representa un grupo C_1-C_3-alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^5 representa un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, donde dicho heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4.

En otra forma de realización preferida, la invención se

relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^5 representa un grupo seleccionado entre: C_1-C_4-alquilo, heterocilcoalquilo de 4 a 7 miembros; donde dichos grupos C_1-C_4-alquilo y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos, en forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^4.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^5 representa un grupo seleccionado entre: C_1-C_4-alquilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros; donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros se selecciona entre: oxaazaespiro[3.3]heptilo, azabiciclo[3.1.0]hexilo, oxazabiciclo[2.2.1]heptilo, diazabiciclo[2.2.1]heptilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo;

donde dichos grupos C_1-C_4-alquilo y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos, en forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^4.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^5 representa un grupo seleccionado entre: C_1-C_4-

alquilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros; donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros se selecciona entre: oxaazaespiro[3.3]heptilo, azabiciclo[3.1.0]hexilo, oxazabiciclo[2.2.1]heptilo, diazabiciclo[2.2.1]heptilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo;

donde dichos grupos C_1-C_4-alquilo y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos, en forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^4, y donde R^1 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^5 representa un grupo seleccionado entre: C_1-C_4-alquilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros; donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros se selecciona entre: oxaazaespiro[3.3]heptilo, azabiciclo[3.1.0]hexilo, oxazabiciclo[2.2.1]heptilo, diazabiciclo[2.2.1]heptilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo;

donde dichos grupos C_1-C_4-alquilo y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos, en

forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^4, y donde R^2 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^5 representa un grupo seleccionado entre: C_1-C_4-alquilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros; donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros se selecciona entre: oxaazaespiro[3.3]heptilo, azabiciclo[3.1.0]hexilo, oxazabiciclo[2.2.1]heptilo, diazabiciclo[2.2.1]heptilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo; donde dichos grupos C_1-C_4-alquilo y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos, en forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^4, y donde R^1 representa un átomo de hidrógeno, y R^2 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^5 representa un grupo seleccionado entre: C_2-C_3-alquilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros; donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros se selecciona entre: diazabiciclo[2.2.1]heptilo, pirrolidinilo,

piperidinilo, azetidinilo;

donde dichos grupos C_2-C_3-alquilo y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos, en forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^4.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde $N(R^{5a})R^5$ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde $N(R^{5a})R^5$ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde $N(R^{5a})R^5$ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros,

donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros se selecciona entre:

oxaazaespiro[3.3]heptilo, azabiciclo[3.1.0]hexilo, oxazabiciclo[2.2.1]heptilo,

diazabiciclo[2.2.1]heptilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo;

donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^4.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde $N(R^{5a})R^5$ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros,

donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros se selecciona entre:

oxaazaespiro[3.3]heptilo, azabiciclo[3.1.0]hexilo, oxazabiciclo[2.2.1]heptilo, diazabiciclo[2.2.1]heptilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo;

donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^4, y donde R^1 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde $N(R^{5a})R^5$ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros,

donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros se selecciona entre:

oxaazaespiro[3.3]heptilo, azabiciclo[3.1.0]hexilo, oxazabiciclo[2.2.1]heptilo, diazabiciclo[2.2.1]heptilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo;

donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^4, y donde R^2 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde $N(R^{5a})R^5$ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros,

donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros se selecciona entre:

oxaazaespiro[3.3]heptilo, azabiciclo[3.1.0]hexilo, oxazabiciclo[2.2.1]heptilo, diazabiciclo[2.2.1]heptilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo;

donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^4, y donde R^1 representa

un átomo de hidrógeno, y R^2 representa un átomo de hidrógeno.

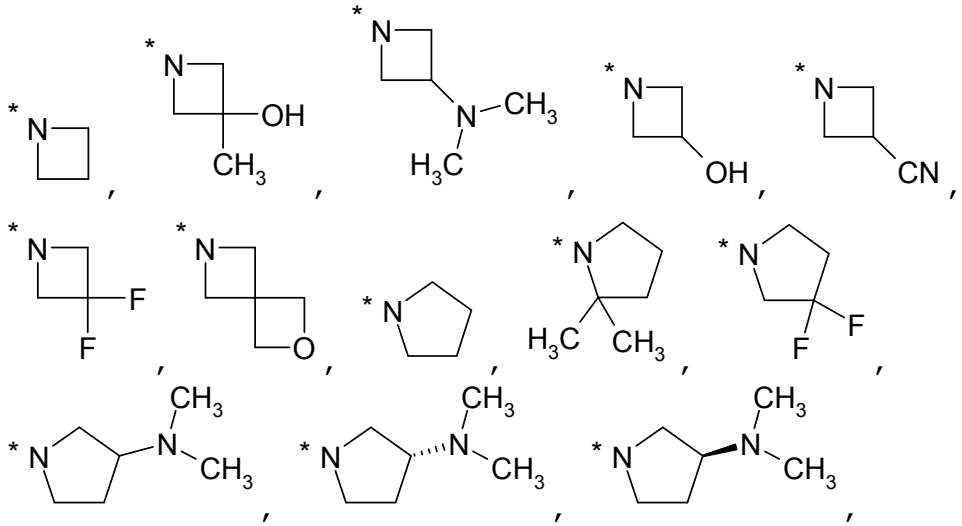
En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde $N(R^{5a})R^5$ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros,

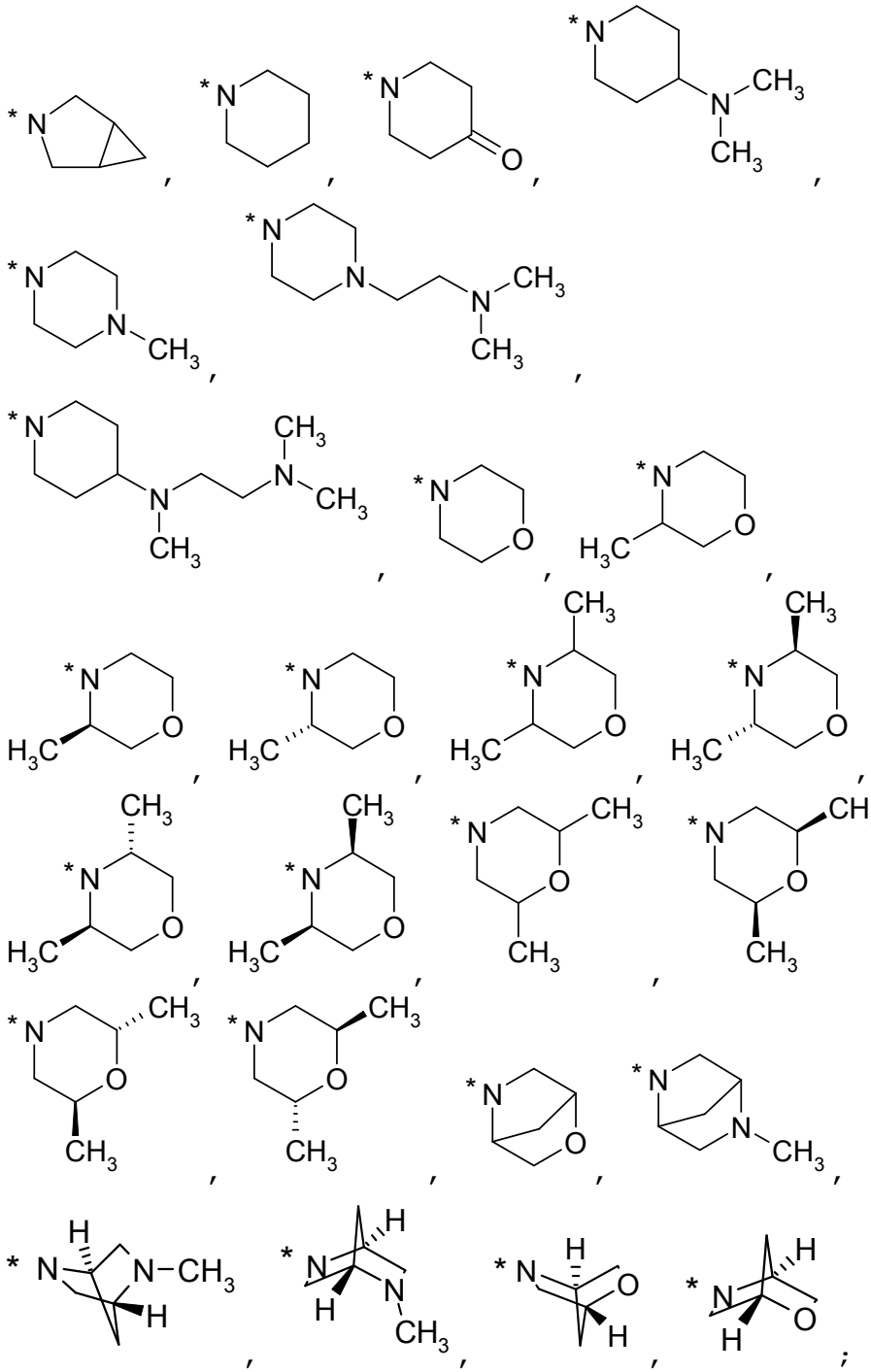
donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros se selecciona entre:

diazabiciclo[2.2.1]heptilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo;

donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^4.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde $N(R^{5a})R^5$ juntos representan un grupo seleccionado entre:

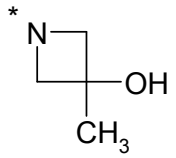
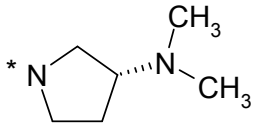
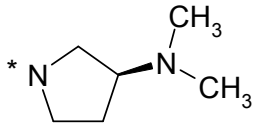
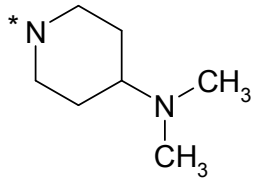
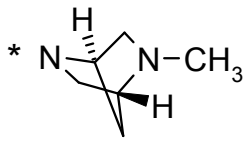
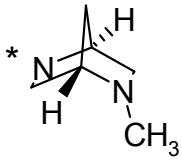
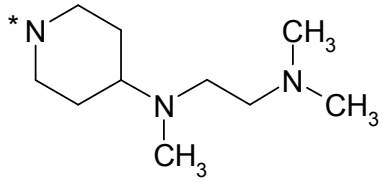




donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, la invención se

relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde $N(R^{5a})R^5$ juntos representan un grupo seleccionado 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 compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{6a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6-alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{6a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_3-alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{6a} representa un grupo C_1-C_3-alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{6a} representa un grupo metilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{6a} representa un grupo metilo y donde R^{6b} representa un grupo metilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{6a} representa un grupo metilo, donde R^{6b} representa un grupo metilo, y donde R^{2} representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{6a} representa un grupo metilo, donde R^{6b} representa un grupo metilo, y donde R^{1} representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{6a} representa un grupo metilo, donde R^{6b} representa un grupo metilo, y donde R^{1} representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-O-CH_3$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{6a} representa un grupo metilo, donde R^{6b}

representa un grupo metilo, donde R^2 representa un átomo de hidrógeno, y donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-O-CH_3$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{6b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6-alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{6b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_3-alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{6b} representa un grupo C_1-C_3-alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{6b} representa un grupo metilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{6c} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6-alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{6c} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_3-alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{6c} representa un grupo C_1-C_3-alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{6c} representa un grupo metilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{6d} representa un grupo -(C_1-C_3-alquil)-N(R^{6a})R^{6b}.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^{6d} representa un grupo -(C_1-C_3-alquil)-N$(CH_3)_2$.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6-alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_3-alquilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^6 representa un grupo C_1-C_3-alquilo.

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

donde R^6 representa un grupo metilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde R^7 representa un átomo de halógeno.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde p representa 0 o 1.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde q representa 0 o 1.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde p representa 0.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde q representa 0.

En otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde p representa 0 y q representa 0.

Debe entenderse que la presente invención comprende asimismo cualquier combinación de las formas de realización preferidas descritas precedentemente. A continuación se dan algunos ejemplos de combinaciones. Sin embargo, la invención no se limita a dichas combinaciones.

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

R^1 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre:
hidroxi, ciano, C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, C_4-C_8-cicloalquenilo, C_3-C_6-cicloalquiloxi,
(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)-,
(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)-O-, C_5-C_8-cicloalqueniloxi, (heterocicloalquenilo de 5 a 10 miembros)-,
(heterocicloalquenilo de 5 a 10 miembros)-O-,
$-N(R^{5a})R^{5b}$, $-SR^{5a}$, y $-SF_5$;
donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_1-C_6-alcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, C_4-C_8-cicloalquenilo, C_3-C_6-cicloalquiloxi,
(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)-,
(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)-O-, C_5-C_8-cicloalqueniloxi, (heterocicloalquenilo de 5 a 10 miembros)-, y
(heterocicloalquenilo de 5 a 10 miembros)-O- está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4;

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alquilo, y halo-C_1-C_6-alcoxi;

donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, y C_1-C_6-alcoxi- está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, o 3 grupos R^7;

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_4-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, ciano, y $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^5$;

donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_4-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4;

X representa una unión o un grupo divalente seleccionado entre: -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)-N(R^{5a})-$, $-N(R^{5a})-S(=O)-$, $-S(=O)_2-N(R^{5a})-$,

$-N(R^{5a})-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^{5a})-$, $-C(=O)-$, $-N(R^{5a})-$, $-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=S)-O-$, $-O-C(=S)-$, $-C(=O)-N(R^{5a})-$, $-N(R^{5a})-C(=O)-$, $-N(R^{5a})-C(=O)-N(R^{5b})-$, $-O-C(=O)-N(R^{5a})-$, $-N(R^{5a})-C(=O)-O-$;

R^4 representa halo, hidroxi, oxo (O=), ciano, nitro, C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, halo-C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-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^6-O-, $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)-O-R^6$, $-O-C(=O)-R^6$, $-N(R^{6a})-C(=O)-R^{6b}$, $-N(R^{6a})-C(=O)-N(R^{6b})R^{6c}$, $-N(R^{6a})R^{6b}$, $-C(=O)-N(R^{6a})R^{6b}$, R^6-S-, $R^6-S(=O)-$, $R^6-S(=O)_2-$, $-N(R^{6a})-S(=O)-R^{6b}$, $-S(=O)-N(R^{6a})R^{6b}$, $-N(R^{6a})-S(=O)_2-R^{6b}$, $-S(=O)_2-N(R^{6a})R^{6b}$, $-S(=O)=N(R^{6a})R^{6b}$ o $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$;

R^{5a}, R^{5b} son iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente entre R^5;

R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, y heteroarilo;

donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1,

2, 3, 4 o 5 grupos R^4;

o

$N(R^{5a})R^5$ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4;

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} son iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente entre R^6;

R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_1-C_6-alquilo o un grupo C_3-C_6-cicloalquilo;

o

R^{6a} y R^{6b},

o R^{6a} y R^{6c},

o R^{6b} y R^{6c} juntos pueden formar un grupo C_2-C_6-alquileno, donde opcionalmente un metileno puede reemplazarse por -O-, -C(=O)-, -NH-, o -N(C_1-C_4-alquilo)-;

R^7 representa halo, hidroxi, oxo (O=), ciano, nitro,

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

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

o 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 compuestos de fórmula (I), *supra*, donde:

R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alquilo, y -S-(C_1-C_3-alquilo);

R^2 representa un átomo de hidrógeno;

R^3 representa un grupo seleccionado entre: C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, ciano, y $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^5$; donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros-está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4;

X representa una unión o un grupo divalente seleccionado entre:

-O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, -S(=O)-N(R^{5a})-, -N(R^{5a})-S(=O)-, $-S(=O)_2-N(R^{5a})-$, $-N(R^{5a})-S(=O)_2-$, -S(=O)(=NR^{5a})-, -C(=O)-, -N(R^{5a})-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=S)-O-, -O-C(=S)-, -C(=O)-N(R^{5a})-, y -N(R^{5a})-C(=O)-;

R^4 representa halo, hidroxi, ciano, nitro, C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alcoxi, hidroxi-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi-C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alcoxi-C_1-C_3-alquilo, R^6-O-, -C(=O)-R^6, -C(=O)-O-R^6, -O-C(=O)-R^6, -N(R^{6a})R^{6b}, -C(=O)-N(R^{6a})R^{6b}, R^6-S-, R^6-S(=O)-, R^6-$S(=O)_2$-, -N(R^{6a})-S(=O)-R^{6b}, -S(=O)-N(R^{6a})R^{6b}, -N(R^{6a})-$S(=O)_2$-

R^{6b}, o $-S(=O)_2-N(R^{6a})R^{6b}$;

R^{5a}, R^{5b} son iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente entre R^5;

R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, y heteroarilo;
donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4;

o

$N(R^{5a})R^5$ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4;

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} son iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente entre R^6;

R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6-alquilo;

p representa el entero 0 o 1;

q representa el entero 0 o 1;

o 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 compuestos de fórmula (I), *supra*, donde:

R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alquilo, y -S-(C_1-C_3-alquilo);

R^2 representa un átomo de hidrógeno;

R^3 representa un grupo seleccionado entre: C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, ciano, y $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^5$; donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros-está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4;

X representa un grupo divalente seleccionado entre: -C(=O)-, -C(=O)-O-, y $-C(=O)-N(R^{5a})-$;

R^4 representa halo, hidroxi, ciano, C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alcoxi, hidroxi-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi-C_1-C_3-alquilo, $-NR^{6a}R^{6b}$, $-(C_1$-C_6-alquil)$-N(R^{6a})R^{6b}$ o $-N(R^{6a})R^{6d}$;

R^{5a}, R^{5b} son iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente entre R^5;

R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_3-alquilo;

donde dicho grupo C_1-C_3-alquilo está opcionalmente

sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4;

o

$N(R^{5a})R^5$ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^4;

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} son iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente entre R^6;

R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6-alquilo;

R^{6d} representa un grupo -(C_1-C_3-alquil)-$NR^{6a}R^{6b}$;

p representa el entero 0 o 1;

q representa el entero 0 o 1;

o 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 compuestos de fórmula (I), *supra*, donde:

R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alquilo, y -S-(C_1-C_3-alquilo);

R^2 representa un átomo de hidrógeno;

R^3 representa un grupo seleccionado entre: C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de

3 a 10 miembros, ciano, y $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^5$; donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros-está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4;

X representa un grupo divalente seleccionado entre: -C(=O)-, -C(=O)-O-, y $-C(=O)-N(R^{5a})-$;

R^4 representa halo, hidroxi, ciano, C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alcoxi, hidroxi-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi-C_1-C_3-alquilo, o $-N(R^{6a})R^{6b}$;

R^{5a}, R^{5b} son iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente entre R^5;

R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_3-alquilo;

donde dicho grupo C_1-C_3-alquilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4;

o

$N(R^{5a})R^5$ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^4;

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} son iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente entre R^6;

R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6-alquilo;

p representa el entero 0 o 1;

q representa el entero 0 o 1;

o 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 compuestos de fórmula (I), *supra*, donde:

R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: $-O-CH_3$, $-S-CH_3$;

R^2 representa un átomo de hidrógeno;

R^3 representa $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^5$;

X representa un grupo divalente seleccionado entre: -C(=O)-, -C(=O)-O-, y $-C(=O)-N(R^{5a})-$;

R^4 representa halo, hidroxi, ciano, C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alcoxi, hidroxi-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi-C_1-C_3-alquilo, o $-N(R^{6a})R^{6b}$;

R^{5a}, R^{5b} son iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente entre R^5;

R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_3-alquilo;

donde dicho grupo C_1-C_3-alquilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1 o

2 grupos R^4;

o

$N(R^{5a})R^5$ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^4;

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} son iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente entre R^6;

R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_3-alquilo;

p representa 0;

q representa 0;

o 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 compuestos de fórmula (I), *supra*, donde:

R^1 representa un átomo de hidrógeno;

R^2 representa un átomo de hidrógeno;

R^3 representa un grupo $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^5$;

X representa un grupo divalente seleccionado entre: $-C(=O)-$, $-C(=O)-N(R^{5a})-$;

R^4 representa halo, hidroxi, ciano, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, $-N(R^{6a})-C(=O)-O-R^{6b}$, $-N(R^{6a})R^{6b}$, $-N(R^{6a})R^{6d}$, $-C(=O)-N(R^{6a})R^{6b}$ o $-(C_1$-C_3-alquil$)-N(R^{6a})R^{6b}$;

R^{5a} representa un grupo C_1-C_3-alquilo;

R^5 representa un grupo seleccionado entre: C_1-C_4-alquilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros; donde dichos grupos C_1-C_4-alquilo y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos, en forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^4;

o

$N(R^{5a})R^5$ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^4;

R^{6a}, R^{6b} son iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente entre R^6;

R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_3-alquilo;

R^{6d} representa un grupo -(C_1-C_3-alquil)-$N(R^{6a})R^{6b}$;

p representa 0;

q representa 0;

o 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 compuestos de fórmula (I) o (Ib), *supra*, donde:

R^1 representa un átomo de hidrógeno;

R^2 representa un átomo de hidrógeno;

R^3 representa un grupo $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^5$;

X representa un grupo divalente $-C(=O)-N(R^{5a})-$;

R^4 representa halo, hidroxi, ciano, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, $-N(R^{6a})-C(=O)-O-R^{6b}$, $-N(R^{6a})R^{6b}$, $-N(R^{6a})R^{6d}$, $-C(=O)-N(R^{6a})R^{6b}$ o $-(C_1$-C_3-alquil$)-N(R^{6a})R^{6b}$;

R^{5a} representa un grupo C_1-C_3-alquilo;

R^5 representa un grupo seleccionado entre: C_1-C_4-alquilo;

donde dicho grupo C_1-C_4-alquilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^4;

o

$N(R^{5a})R^5$ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros se selecciona entre:

oxaazaespiro[3.3]heptilo, azabiciclo[3.1.0]hexilo, oxazabiciclo[2.2.1]heptilo, diazabiciclo[2.2.1]heptilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo;

donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^4;

R^{6a}, R^{6b} son iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente entre R^6;

R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_3-alquilo;

R^{6d} representa un grupo -(C_1-C_3-alquil)-N(R^{6a})R^{6b};

p representa 0;

q representa 0;

o 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 compuestos de fórmula (I) o (Ib), *supra*, donde:

R^1 representa un átomo de hidrógeno;

R^2 representa un átomo de hidrógeno;

R^3 representa un grupo $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^5$;

X representa un grupo divalente -C(=O)-N(R^{5a})-;

R^4 representa hidroxi, C_1-C_3-alquilo, -N(R^{6a})R^{6b} o -N(R^{6a})R^{6d};

R^{5a} representa un grupo metilo;

R^5 representa un grupo seleccionado entre: C_1-C_3-alquilo;

donde dicho grupo C_1-C_3-alquilo está sustituido con un grupo $-N(R^{6a})R^{6b}$;

o

$N(R^{5a})R^5$ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros se selecciona entre:

diazabiciclo[2.2.1]heptilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo;

donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^4;

R^{6a}, R^{6b} son iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente entre R^6;

R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

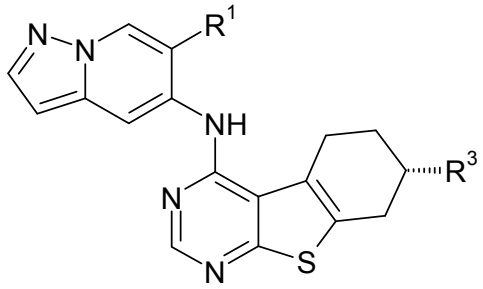
R^{6d} representa un grupo $-(C_1$-C_3-alquil$)$-$N(CH_3)_2$;

p representa 0;

q representa 0;

o 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 compuestos de fórmula (Ia):



(Ia)

donde:

R^1 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro o un grupo seleccionado entre: metoxi, $-N(CH_3)_2$;

R^3 representa $-X-R^5$;

X representa $-C(=O)-O-$ o $-C(=O)-N(R^{5a})-$;

R^4 representa fluoro, hidroxi, ciano, metilo, metoxi, $-N(R^{6a})-C(=O)-O-R^{6b}$, $-N(R^{6a})R^{6b}$ o $-C(=O)-N(R^{6a})R^{6b}$;

R^{5a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R^5 representa un grupo C_1-C_6-alquilo; donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R^4;

o

$N(R^{5a})R^5$ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^4;

R^{6a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R^{6b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

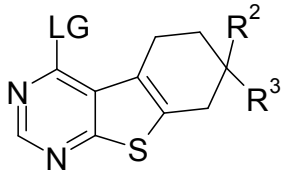
o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

Debe entenderse que la presente invención se relaciona con cualquier sub-combinación comprendida dentro de cualquier realización o aspecto de la presente invención de compuestos de fórmula general (I), *supra*.

Más particularmente aún, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) que se revelan en la sección de Ejemplos de este documento, *infra*.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención comprende métodos para preparar compuestos de la presente invención, donde dichos métodos comprenden los pasos descritos en la sección experimental de la presente.

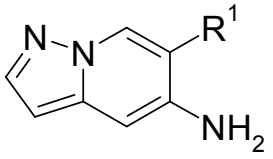
En una forma de realización preferida, la presente invención se relaciona con un método para preparar compuestos de fórmula general (I), *supra,* método en el cual se hace reaccionar un compuesto intermediario de fórmula general (II):



(II)

donde R^2 y R^3 son como se definen para la fórmula general (I), *supra*, y LG representa un grupo saliente, preferentemente un átomo de cloro;

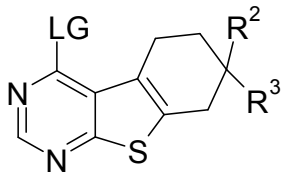
con un compuesto intermediario de fórmula general (III):



(III)

donde R^1 es como se define para la fórmula general (I), *supra*.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención comprende compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de compuestos de la presente invención de fórmula general (I), particularmente en el método descrito en la presente invención. En particular, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (II):



(II)

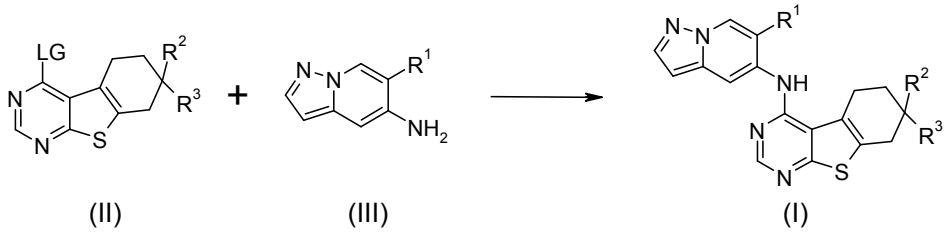
donde R^2 y R^3 son como se definen para los compuestos

de fórmula general (I), *supra*, y LG representa un grupo saliente, preferentemente un átomo de cloro.

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

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden sintetizar de acuerdo con el procedimiento general que se decribe en el Esquema 1, donde LG significa un grupo saliente.

Esquema 1



El Esquema 1 ejemplifica la ruta principal que permite variaciones en R^1, R^2 y R^3. El acoplamiento de los compuestos de fórmula (II) con pirazolo[1,5-a]piridin-5-aminas tales como (III) se puede lograr haciendo reaccionar los dos reactantes en un solvente apropiado, tal como etanol o un alcohol alifático inferior de fórmula C_1-C_4-alquil-OH o un grupo éter cíclico, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico. Los compuestos de fórmula (III) pueden utilizarse como base libre o como las sales correspondientes con ácidos orgánicos o inorgánicos. De manera alternativa, dichas reacciones de aminación pueden realizarse utilizando

catálisis con metales, como por ejemplo paladio (véase por ejemplo J. Y. Yoon *et al.*, *Synthesis* **2009**, *(5)*, 815, y la bibliografía citada en dicho artículo), para dar compuestos de fórmulas (I) o (III).

La modificación de cualquiera de los sustituyentes, R^1, R^2 y R^3 puede lograrse antes y/o después de la transformación ejemplificada. Sin embargo, se pueden utilizar otras rutas para sintetizar los compuestos deseados, de acuerdo con el conocimiento general común de una persona con habilidad en el arte de la síntesis orgánica.

Dichas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, la separación de grupos protectores, la reducción u oxidación de grupos funcionales, la formación o separación de ésteres o carboxamidas, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas para los especialistas en la materia. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite la interconversión ulterior de los sustituyentes. Los grupos protectores adecuados y su introducción y separación son bien conocidos para los especialistas en la materia (véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ra edición, Wiley **1999**). Además, es posible que dos o más pasos

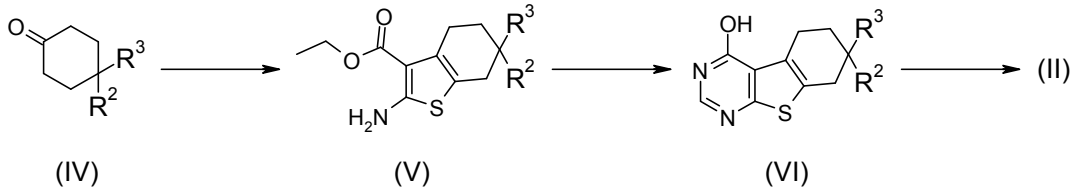
sucesivos puedan llevarse a cabo sin necesidad de realizar un tratamiento entre dichos pasos, por ejemplo una reacción en un recipiente único, como es bien conocido para los especialistas en la materia.

Los compuestos de la fórmula general (II), donde R^2 y R^3 tienen los significados dados para la fórmula general (I), y donde LG significa un grupo saliente, pueden prepararse fácilmente como se muestra en el Esquema 2 mediante la denominada síntesis de tiofeno de Gewald (para una publicación fundamental véase por ejemplo K. Gewald *et al., Chem. Ber.* **1966**, *94*, 99), comenzando a partir de cetonas de la fórmula general (IV), para dar los derivados del intermediario tiofeno (V). Dichos intermediarios son luego ciclizados a tienopirimidonas (VI) empleando una sintona C_1 apropiada como por ejemplo formamida. Las pirimidonas (VI) resultantes son luego transferidas a compuestos de la fórmula general (II) mediante procedimientos apropiados que son conocidos para los especialistas en la materia, tal como el tratamiento con un agente de cloración. Un protocolo ejemplificador instructivo para la secuencia presentada en el Esquema 2 se puede encontrar en WO 2005/010008, ejemplo 14, pasos 1 a 3.

Si R^3 en los compuestos de la fórmula (II) comprende un éster carboxílico, por ejemplo un etiléster, es posible

covertir dicho éster en una carboxamida en presencia de un LG que representa por ejemplo un cloruro, mediante hidrólisis suave del éster utilizando por ejemplo hidróxido de litio, seguido por acoplamiento con carboxamida mediante procedimientos bien conocidos para los especialistas en la materia.

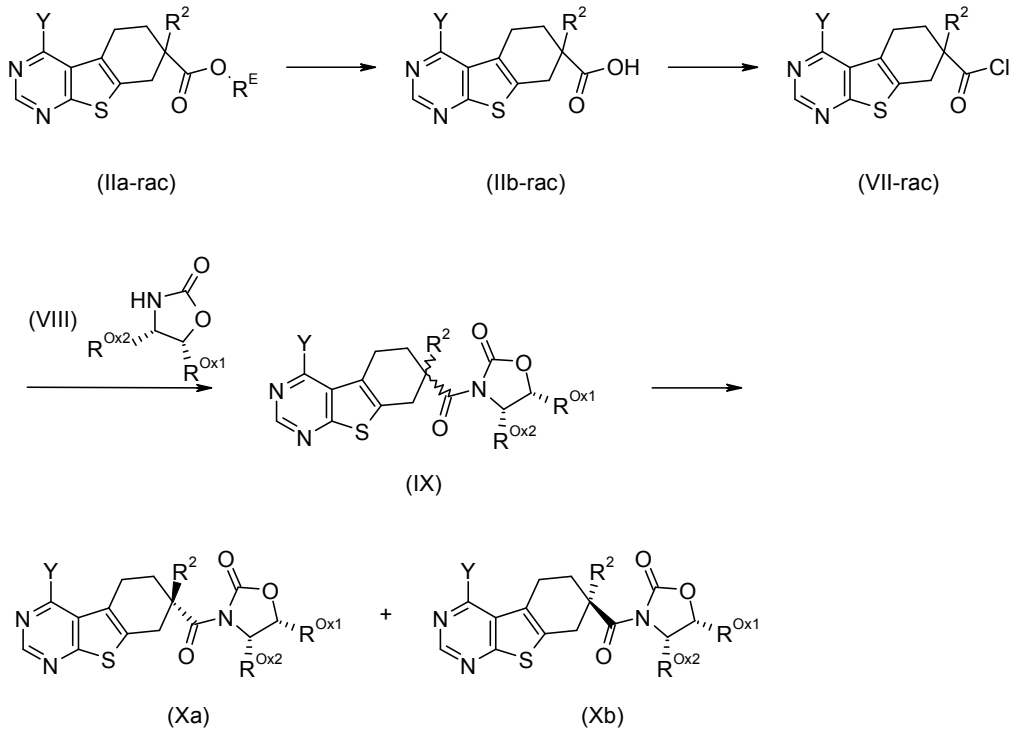
Esquema 2



Los especialistas en la materia conocen múltiples métodos para aislar enantiómeros puros de mezclas isoméricas, por ejemplo mezclas racémicas de compuestos quirales. Dichos métodos comprenden HPLC preparativa en fase estacionaria quiral, resolución cinética de mezclas racémicas (por algunos ejemplos véase por ejemplo I. Shiina et al., Catal. Sci Technol. **2012**, *2*, 2200-2205; I. Shiina et al., Eur. J. Org. Chem. **2008**, 5887-5890; D. G. Walker et al., Organic Process Research & Development **2001**, *5*, 23-27; B. N. Roy et al., Organic Process Research & Development **2009**, *13*, 450; T. Storz y P. Dittmar, Organic Process Research & Development **2003**, 7, 559), protonación enantioselectiva (por algunos ejemplos véase por ejemplo C. Fehr y G.

Galindo, Helv. Chim. Acta **1995**, *78*, 539-552, S. Hünig et al., Chem. Ber. **1994**, *127*, 1981-1988; S. Hünig et al., Chem. Ber. **1994**, *127*, 1969), resolución enzimática (por algunos ejemplos véase por ejemplo T. Miyazawa, Amino Acids **1999**, *16*, 191-213), o, preferentemente y descrito en mayor detalle más adelante, derivatización temporaria con un sintón quiral enantiopuro, separación de los diastereómeros resultantes, y eliminación de dicho sintón quiral, para aislar los enantiómeros puros del compuesto (por algunos ejemplos véase por ejemplo Asymmetric Synthesis – The Essentials, editado por Mathias Christmann y Stefan Bräse WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim).

Esquema 3

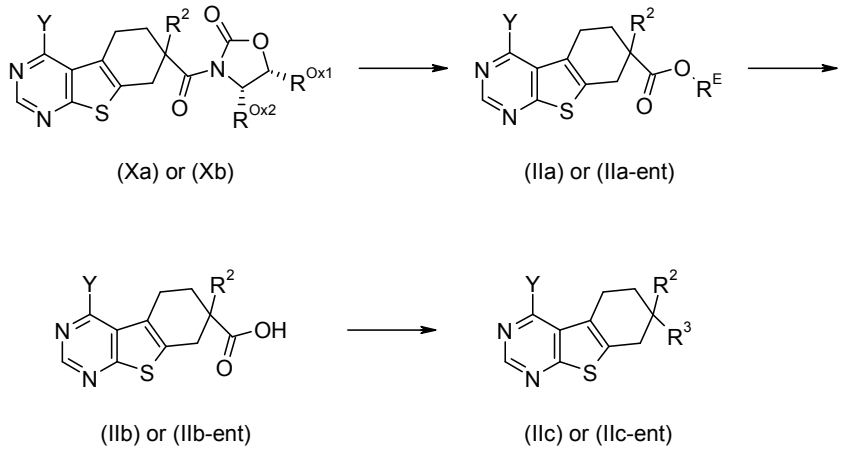


El Esquema 3 illustra la transformación de sintones de pirimidina racémicos de la fórmula (IIa-rac), donde R^E representa un grupo C_1-C_6-alquilo, y donde significa un grupo saliente LG o un grupo hidroxilo, en una forma activada tal como un cloruro de ácido de la fórmula (VII-rac). Es posible hidrolizar el grupo éster presente en dichos sintones (IIa-rac) en presencia de Y que representa por ejemplo un grupo LG, que representa por ejemplo un cloruro, por hidrólisis suave de éster usando por ejemplo hidróxido de litio, como es conocido por los especialistas en la materia, para dar ácidos carboxílicos de fórmula (IIb-rac). Estos pueden convertirse fácilmente en cloruros de ácido de la fórmula (VII-rac) por métodos conocidos por los especialistas en la materia, como por ejemplo la reacción con un cloruro de ácido inorgánico tal como cloruro de tionilo.

Dichos cloruros de ácido (VII-rac) luego se hacen reaccionar con un sintón quiral enantioméricamente puro como por ejemplo una oxazolidinona de la fórmula (VIII), donde R^{Ox1} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_4-alquilo, preferentemente metilo, y donde R^{Ox2} representa un grupo arilo, arilo$(CH_2)_n$- o C_1-C_4-alquilo, donde n es un entero seleccionado de 1, 2 y 3, y donde R^{Ox2} preferentemente representa fenilo, después

de la desprotonación de dicha oxazolidinona usando un agente de desprotonación adecuado tal como *n*-butillitio o hidruro de sodio, a temperaturas en el rango desde -78°C hasta 0°C, preferentemente por debajo de -40°C, para dar el producto de acoplamiento de amida de fórmula (IX) como una mezcla de dos diasteroisómeros. Dicha mezcla puede separarse en sus estereoisómeros puros de fórmulas (Xa) y (Xb) usando métodos conocidos por los especialistas en la materia, como por ejemplo cristalización fraccionada o cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Esquema 4



El Esquema 4 illustra la transformación del estereoisómero enantioméricamente puro (Xa) o (Xb) en compuestos de fórmula (IIa) o (IIa-ent), donde R^E representa un grupo C_1-C_6-alquilo, y donde significa un grupo saliente LG o un grupo hidroxilo, y donde (IIa) y (ent-IIa) hacen referencia a los dos enantiómeros de la

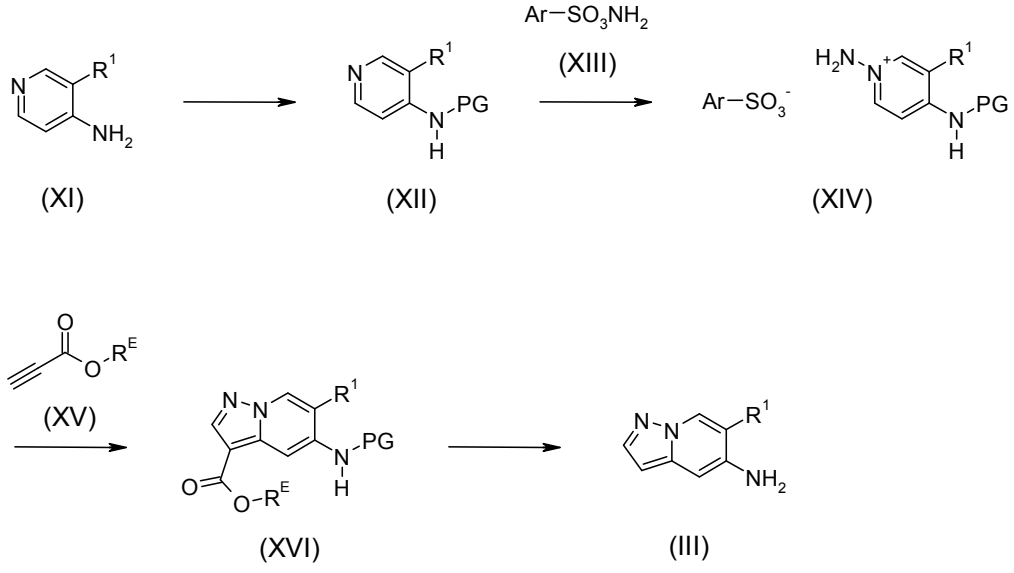
estructura que se muestra. El estereoisómero enantioméricamente puro (IIa) o (IIa-ent) luego puede transformarse adicionalmente en los compuestos de la presente invención como se describe en el Esquema 1. Dicha transformación puede llevarse a cabo por diversos métodos conocidos por los especialistas en la materia; preferentemente, los intermediarios de la fórmula (Xa) o (Xb) se someten a una reacción de transesterificación usando, por ejemplo, tetraetanolato de titanio(IV) en etanol preferentemente a temperatura elevada. Los sintones éster basados en pirimidina resultantes como estereoisómeros puros de fórmula (IIa) o (IIa-ent) luego pueden someterse a hidrólisis suave, como se describe precedentemente, para dar ácidos carboxílicos enantiopuros de fórmula (IIb) o (IIb-ent).

Por ejemplo, la elaboración adicional de compuestos de fórmulas (IIb) o (IIb-ent), por ejemplo en compuestos de las fórmulas (IIc) o (IIc-ent), donde R^3 significa $-C(=O)NR^5R^4$, puede llevarse a cabo acoplando con aminas de fórmula $HN(R^5)R^4$, donde R^4 y R^5 tienen el significado dado para la fórmula general (I) y que están disponibles comercialmente, con un agente de acopamiento adecuado, como por ejemplo HATU, TBTU, o 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (también conocido como T3P), como se

describe en el Esquema 4, para dar ulteriormente amidas amidas enantiopuras de la fórmula general (I).

Deser necesario, los compuestos de fórmulas (IIa), (IIa-ent), (IIa-rac), (IIb), (IIb-ent), (IIb-rac), (IIc), (IIc-ent), (VII-rac), (IX), (Xa) y (Xb), donde representa un grupo hidroxi, pueden convertirse en los compuestos respectivos donde significa un grupo saliente LG, por ejemplo en los compuestos de fórmulas (II) mencionados en los Esquemas 1 y 2, por medio de los métodos descritos precedentemente.

Esquema 5



Los compuestos de la fórmula (III) están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse adaptando procedimientos conocidos por los especialistas en la materia (véase por ejemplo J. D. Kendall et al.,

Bioorganic & Medicinal Chemistry Vol. 20 (**2012**) 69–85; J. D. Kendall *Current Organic Chemistry*, **2011**, 15, 2481-2518).

El Esquema 5 ejemplifica una ruta que permite variaciones y modificaciones en R^1 comenzando a partir de 4-amino-piridinas disponibles comercialmente de la fórmula (XI). El grupo amino en (XI) opcionalmente puede protegerse con un grupo protector adecuado (PG) como por ejemplo un grupo tert-butiloxicarbonilo o aliloxicarbonilo, para dar compuestos de la fórmula (XII).

La N-aminación a compuestos de la fórmula (XIV) se lleva a cabo haciendo reaccionar compuestos de la fórmula (XII) con compuestos aminooxi-sulfonilo disponibles comercialmente de la fórmula (XIII) donde Ar representa un grupo arilo opcionalmente sustituido, como por ejemplo 2-[(aminooxi)sulfonil]-1,3,5-trimetilbenceno. Esta transformación también puede llevarse a cabo haciendo reaccionar compuestos de la fórmula (XII) con O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina.

Los compuestos de la fórmula (XIV) reaccionan con compuestos propiolato de fórmula (XV) donde R^E representa un hidrógeno o un grupo C_1-C_6-alquilo opcionalmente en presencia de una base orgánica o inorgánica para dar compuestos de fórmula (XVI). La

separación del éster (R^E= hidrógeno), descarboxilación y eliminación del grupo protector (PG) dan los compuestos de fórmula (III).

Sin embargo, también pueden usarse otras rutas para sintetizar los compuestos (III) deseados, de acuerdo con el conocimiento usual de los especialistas en la materia de ka síntesis orgánica. El orden de las transformaciones ejemplificado en el Esquema 5 por lo tanto no debe considerarse como limitante. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes como se define en la presente para R^1, PG y R^E puede llevarse a cabo antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas como se describe precedentemente.

En el presente documento, en particular en la Sección Experimental, para la síntesis de intermediarios y ejemplos de la presente invención, cuando un compuesto se menciona como una forma de sal con la base o el ácido correspondiente, la composición estequimétrica exacta de dicha forma de sal, obtenida en la preparación respectiva y/o en el proceso de purficación, en la mayoría de los casos, es desconocida.

Salvo que se especifique lo contrario, los sufijos de los nombres químicos o fórmulas estructurales como por

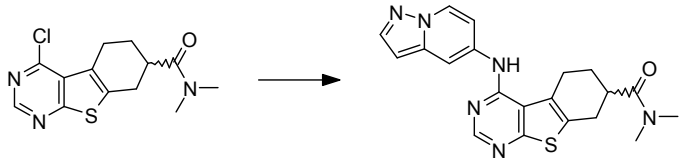
ejemplo "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal de sodio", o "x HCl", "x CF_3COOH", "x Na^+", por ejemplo, deben comprenderse no como una especificación estequiométrica, sino simplemente como una forma de sal.

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

Los nombres IUPAC de los ejemplos e intermediarios se generaron usando el programa ´ACD/Name´ versión 12.01 de ACD LABS, y se adaptaron de ser necesario.

Ejemplo 1

(RS) N,N-Dimetil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



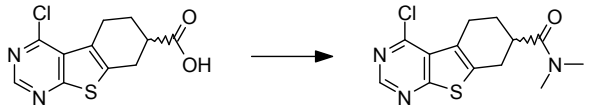
Una mezcla que comprendía 100 mg (338 µmol) de (RS)-4-cloro-N,N-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida (preparada de acuerdo con el ejemplo intermediario 1a), 45 mg de pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina, 2 mL de dimetilsulfóxido y 177 µL de

N-etil-N-isopropilpropan-2-amina se calentó a 100°C durante 16 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía para dar 48,8 mg (37%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,77 (1H), 2,07 (1H), 2,87 (3H), 2,89-2,99 (2H), 3,09 (3H), 3,12-3,33 (3H), 6,49 (1H), 7,13 (1H), 7,91 (1H), 8,10 (1H), 8,37 (1H), 8,50 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 1a

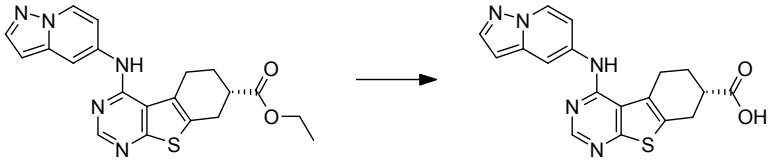
(RS)-4-Cloro-N,N-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



Una mezcla que comprendía 4,54 g (16,90 mmol) de ácido (RS)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con WO2013174744), 182 mL de N,N-dimetilformamida, 8,83 mL de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, 42,2 mL de solución N-metilmetanamina (2M en tetrahidrofurano) y 40,2 mL de solución de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (50% en N,N-dimetilformamida) se agitó a 23°C durante 1 hora. La mezcla se volcó sobre agua, se agregó hielo, el precipitado se lavó con agua y éter dietílico y se secó para dar 3,44 g (65%) del compuesto del título.

Ejemplo 2

ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico

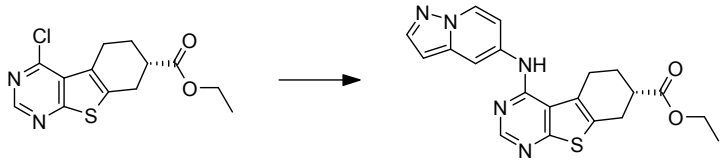


Una mezcla que comprendía 1,17 g (2,97 mmol) de (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de etilo (preparado de acuerdo con el ejemplo intermediario 2a), 51 mL de tetrahidrofurano y 17,8 mL de solución de hidróxido de litio (1M en agua) se agitó a 23°C durante 16 horas. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 895 mg (54%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,94 (1H), 2,21 (1H), 2,86 (1H), 3,01 (1H), 3,10 (1H), 3,14-3,30 (2H), 6,51 (1H), 7,15 (1H), 7,93 (1H), 8,11 (1H), 8,41 (1H), 8,52 (1H), 8,62 (1H), 12,52 (1H) ppm.

Ejemplo 2a

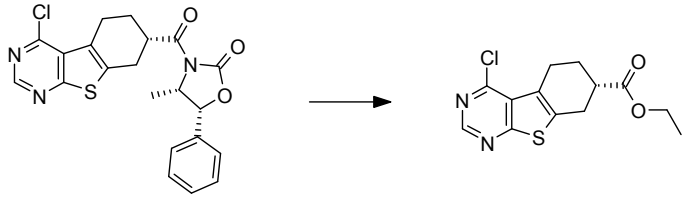
(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de etilo



Se transformaron 750 mg (2,53 mmol) de (7S)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de etilo (preparado de acuerdo con el ejemplo intermediario 2b) análogamente al ejemplo 1 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 1,17 g (59%) del compuesto del título.

Ejemplo 2b

(7S)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de etilo

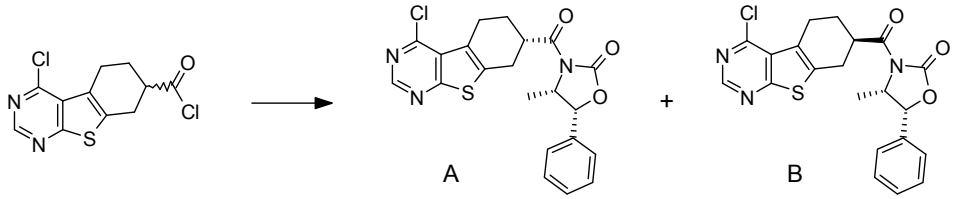


Una mezcla que comprendía 27,6 g (64,6 mmol) de (4S,5R)-3-{[(7S)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]carbonil}-4-metil-5-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (preparada de acuerdo con el ejemplo intermediario 2c), 830 mL de etanol y 24,4 mL de tetraetanolato de titanio(4+) se sometió a reflujo durante 20 horas. Se agregaron 1,4 L de acetato de etilo y 18 mL de agua y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó gel de sílice y la agitación se continuó durante 10 minutos. La mezcla se

filtró a través de celite, los solventes se eliminaron y el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 18,8 g (93%) del compuesto del título.

Ejemplo 2c

(4S,5R)-3-{[(7S)-4-Cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]carbonil}-4-metil-5-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (A) y (4S,5R)-3-{[(7R)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]carbonil}-4-metil-5-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (B)

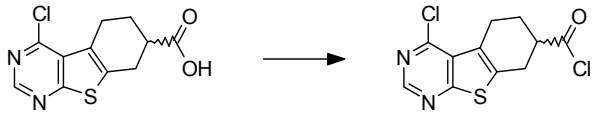


A una solución de 26,8 g de (4S,5R)-4-metil-5-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona en 428 mL de tetrahidrofurano se agregaron 70 mL de n-butillitio (2,5 M en hexano) a -78°C y la mezcla se agitó a -60°C durante 1 hora. Una solución de 45,8 g (159 mmol) de cloruro de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7(RS)-carbonilo (preparado de acuerdo con el ejemplo intermediario 2d) en 428 mL de tetrahidrofurano se agregó y se continuó la agitación a -70°C durante 1 hora. La mezcla se volcó sobre agua, el tetrahidrofurano se retiró, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se redisolvió en

diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se agregó acetonitrilo. El diclorometano se retiró, el precipitado se filtró, se lavó con acetonitrilo y éter dietílico para dar 27,6 g (38%) del compuesto del título A. A partir del licor madre se obtuvo un segundo precipitado al dejarse en reposo durante la noche para dar 25,5 g (35%) del compuesto del título B.

Ejemplo 2d

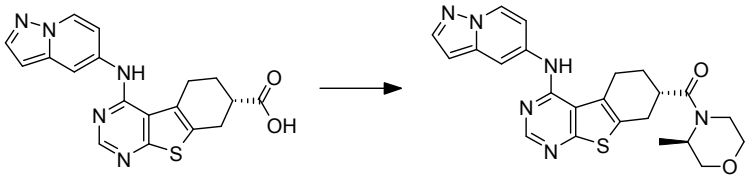
cloruro de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7(RS)-carbonilo



Una mezcla que comprendía 42,87 g (159 mmol) de ácido (RS)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con WO2013174744) y 349 mL de cloruro de tionilo se calentó a 100°C durante 3 horas. El reactivo se retiró para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 3

[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona

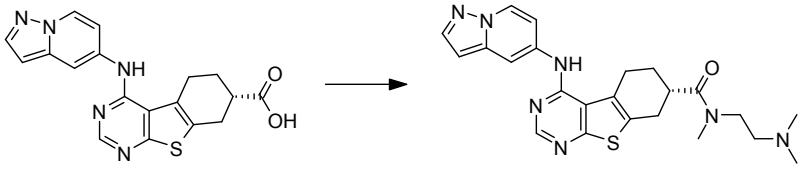


Una mezcla que comprendía 150 mg (410 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2), 6,13 mL de dimetilsulfóxido, 215 mL de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, 280 µL de (3R)-3-metilmorfolina y 716 µL de solución de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (50% en N,N-dimetilformamida) se agitó a 23°C durante 16 horas. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía para dar 55,4 mg (30%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,17+1,31 (3H), 1,78 (1H), 2,02+2,11 (1H), 2,86-3,91 (11H), 4,10+4,44 (1H), 6,51 (1H), 7,14 (1H), 7,93 (1H), 8,11 (1H), 8,41 (1H), 8,52 (1H), 8,61+8,63 (1H) ppm.

Ejemplo 4

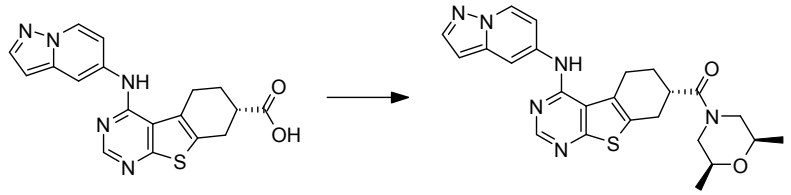
(7S)-N-[2-(Dimetilamino)etil]-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



Se transformaron 150 mg (410 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 3 usando N,N,N'-trimetiletan-1,2-diamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 46,4 mg (25%) del compuesto del título. ^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,71-1,88 (1H), 2,07 (1H), 2,17+2,19 (6H), 2,36 (1H), 2,43 (1H), 2,89+3,11 (3H), 2,91-3,56 (7H), 6,51 (1H), 7,14 (1H), 7,93 (1H), 8,11 (1H), 8,40 (1H), 8,52 (1H), 8,61+8,63 (1H) ppm.

Ejemplo 5

[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona

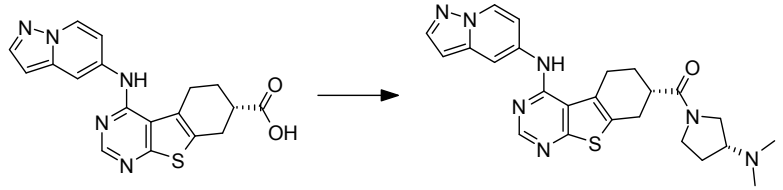


Se transformaron 150 mg (410 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 3 usando (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 7,1 mg (4%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,12 (6H), 1,81 (1H), 2,06 (1H), 2,29 (1H), 2,79 (1H), 2,89-3,07 (2H), 3,15-3,60 (5H), 3,95 (1H), 4,33 (1H), 6,51 (1H), 7,15 (1H), 7,93 (1H), 8,12 (1H), 8,40 (1H), 8,52 (1H), 8,63 (1H) ppm.

Ejemplo 6

[(3R)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona



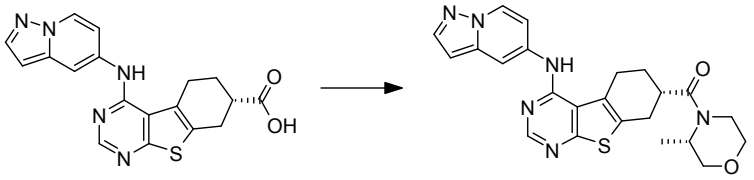
Se transformaron 150 mg (410 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 3 usando (3R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 35,2 mg (19%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,60-1,84 (2H), 1,98-2,15 (2H), 2,17 (6H), 2,58-2,77 (2H), 2,92-3,94 (8H), 6,51 (1H), 7,15 (1H), 7,93 (1H), 8,11 (1H), 8,40 (1H), 8,52 (1H), 8,61+8,63 (1H) ppm.

Ejemplo 7

[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-

tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona

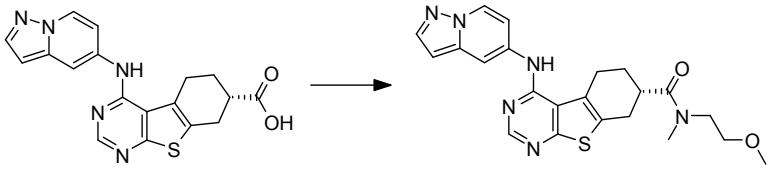


Se transformaron 100 mg (274 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 3 usando (3S)-3-metilmorfolina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 24,7 mg (19%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,17+1,31 (3H), 1,79 (1H), 1,95-2,14 (1H), 2,87-3,91 (11H), 4,09+4,44 (1H), 6,51 (1H), 7,14 (1H), 7,93 (1H), 8,11 (1H), 8,41 (1H), 8,52 (1H), 8,62+8,63 (1H) ppm.

Ejemplo 8

(7S)-N-(2-Metoxietil)-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



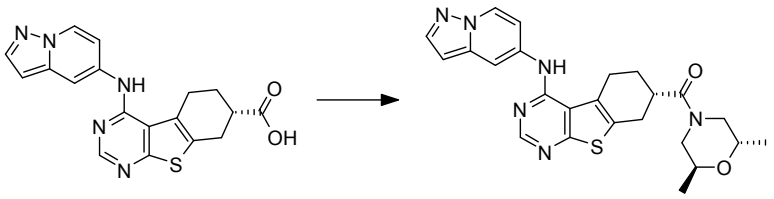
Se transformaron 100 mg (274 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico

(preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 3 usando 2-metoxi-N-metiletanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 32,7 mg (27%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,80 (1H), 2,08 (1H), 2,89+3,13 (3H), 2,91-3,03 (2H), 3,10-3,30 (3H), 3,27+3,29 (3H), 3,43-3,53 (3H), 3,60 (1H), 6,51 (1H), 7,15 (1H), 7,93 (1H), 8,11 (1H), 8,40 (1H), 8,52 (1H), 8,63 (1H) ppm.

Ejemplo 9

[(2S,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona



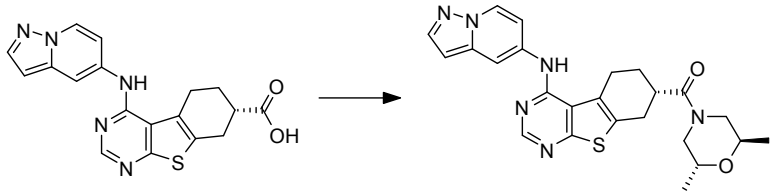
Se transformaron 100 mg (274 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 3 usando (2S,6S)-2,6-dimetilmorfolina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 30,3 mg (24%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,10+1,13 (6H), 1,84 (1H), 2,06 (1H), 2,98 (2H), 3,16-3,42 (5H), 3,47 (1H), 3,72 (1H),

3,95 (2H), 6,51 (1H), 7,16 (1H), 7,93 (1H), 8,12 (1H), 8,39 (1H), 8,52 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Ejemplo 10

[(2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona

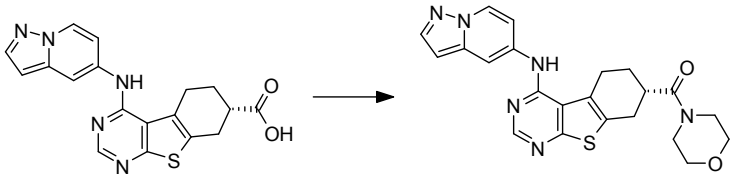


Se transformaron 100 mg (274 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 3 usando (2R,6R)-2,6-dimetilmorfolina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 25,2 mg (19%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,10+1,14 (6H), 1,83 (1H), 2,08 (1H), 2,91 (1H), 3,05 (1H), 3,17-3,31 (4H), 3,55 (2H), 3,69 (1H), 3,95 (2H), 6,51 (1H), 7,14 (1H), 7,93 (1H), 8,11 (1H), 8,40 (1H), 8,52 (1H), 8,63 (1H) ppm.

Ejemplo 11

Morfolin-4-il[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona

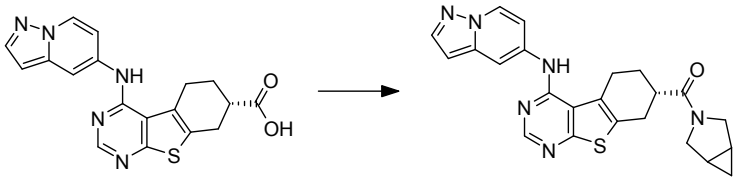


Se transformaron 100 mg (274 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 3 usando morfolina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 24,0 mg (18%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,82 (1H), 2,07 (1H), 2,90-3,06 (2H), 3,15-3,66 (11H), 6,51 (1H), 7,14 (1H), 7,93 (1H), 8,11 (1H), 8,41 (1H), 8,52 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Ejemplo 12

3-Azabiciclo[3.1.0]hex-3-il[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona



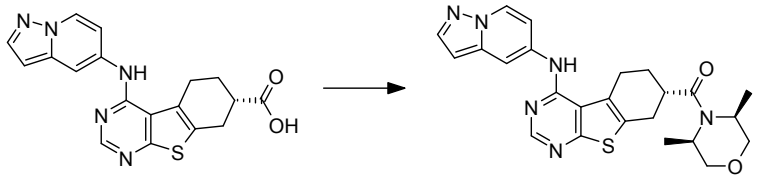
Se transformaron 100 mg (274 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 3 usando 3-azabiciclo[3.1.0]hexano para dar,

después del tratamiento posterior y la purificación, 5,0 mg (4%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 0,13 (1H), 0,72 (1H), 1,56 (1H), 1,64 (1H), 1,76 (1H), 2,08 (1H), 2,83-3,80 (8H), 6,51 (1H), 7,14 (1H), 7,93 (1H), 8,11 (1H), 8,19 (1H), 8,39 (1H), 8,52 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Ejemplo 13

[(3R,5S)-3,5-Dimetilmorfolin-4-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona

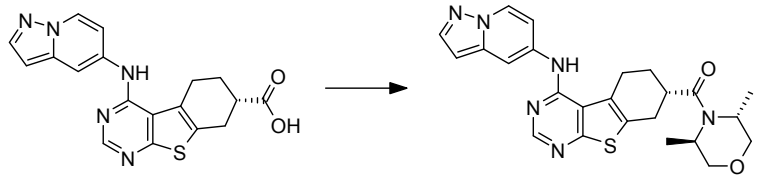


Se transformaron 80 mg (219 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 3 usando (3R,5S)-3,5-dimetilmorfolina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 11,2 mg (11%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,23 (3H), 1,35 (3H), 1,72-2,14 (2H), 2,92 (1H), 2,98-3,30 (4H), 3,49 (1H), 3,57 (1H), 3,67-3,76 (2H), 3,98+4,10 (1H), 4,29 (1H), 6,51 (1H), 7,14 (1H), 7,93 (1H), 8,11 (1H), 8,40 (1H), 8,52 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Ejemplo 14

[(3R,5R)-3,5-Dimetilmorfolin-4-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona

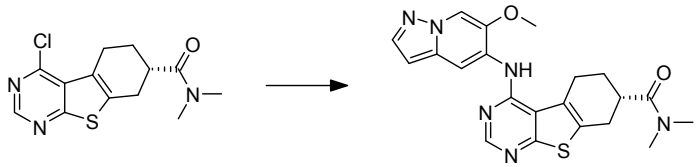


Se transformaron 80 mg (219 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 3 usando (3R,5R)-3,5-dimetilmorfolina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 15,4 mg (14%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,32 (6H), 1,92 (1H), 2,06 (1H), 2,86 (1H), 2,98-3,40 (4H), 3,58 (2H), 3,95-4,13 (4H), 6,51 (1H), 7,16 (1H), 7,93 (1H), 8,13 (1H), 8,39 (1H), 8,53 (1H), 8,63 (1H) ppm.

Ejemplo 15

(7S)-4-[(6-Metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N,N-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



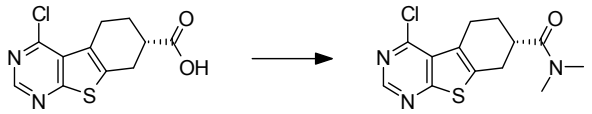
Una mezcla que comprendía 52,2 mg (176 µmol) de (7S)-4-

cloro-N,N-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida (preparada de acuerdo con el ejemplo intermediario 15a), 28,8 mg de 6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-amina (preparada de acuerdo con el ejemplo intermediario 15c) y 1 mL de etanol se calentó a 120°C durante 16 horas. Se agregaron 300 µL N,N-dietiletanamina, el precipitado se retiró por filtración y se secó para dar 3,8 mg (5%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,84 (1H), 2,18 (1H), 2,89 (3H), 2,97 (2H), 3,12 (3H), 3,15-3,29 (3H), 4,02 (3H), 6,52 (1H), 7,84 (1H), 8,36 (1H), 8,54 (1H), 8,63 (1H), 8,85 (1H) ppm.

Ejemplo 15a

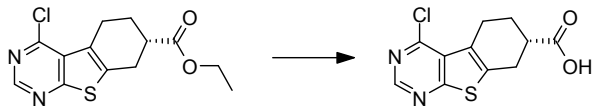
(7S)-4-Cloro-N,N-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



Se transformaron 372 mg (1,38 mmol) de ácido (7S)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo intermediario 15b) análogamente al ejemplo intermediario 1a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 308 mg (75%) del compuesto del título.

Ejemplo 15b

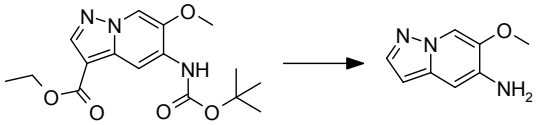
ácido (7S)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico



Se transformaron 4,38 g (14,76 mmol) de (7S)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de etilo (preparado de acuerdo con el ejemplo intermediario 2b) análogamente al ejemplo 2 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 3,87 g (93%) del compuesto del título.

Ejemplo 15c

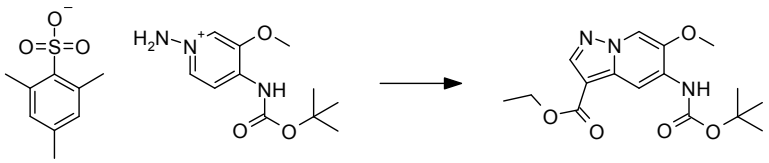
6-Metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-amina



Una mezcla que comprendía 120 mg (358 µmol) de 5-[(tert-butoxicarbonil)amino]-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (preparado de acuerdo con el ejemplo intermediario 15d) y 3,0 mL de ácido sulfúrico (40%) se calentó bajo reflujo durante 16 horas. Bajo enfriamiento, la mezcla se neutralizó mediante la adición de solución de hidróxido de sodio y se extrajo con diclorometano. Luego de la eliminación del solvente se aislaron 29,5 mg (51%) del compuesto del título.

Ejemplo 15d

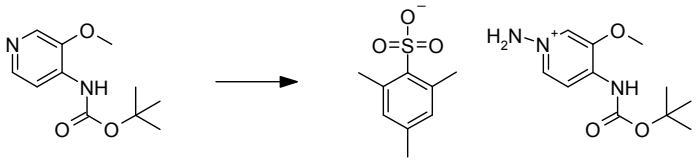
5-[(tert-butoxicarbonil)amino]-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla que comprendía 3,75 g (8,52 mmol) de 2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-4-[(tert-butoxicarbonil)amino]-3-metoxipiridinio (preparado de acuerdo con el ejemplo intermediario 15e), 12 mL de N,N-dimetilformamida, 1,25 g de carbonato de potasio y 459 µL de propiolato de etilo se agitó a 23°C durante 16 horas.

Ejemplo 15e

2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-4-[(tert-butoxicarbonil)amino]-3-metoxipiridinio

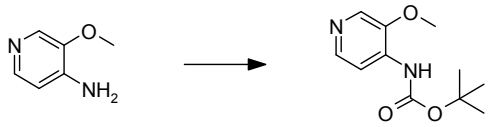


Una solución de 2,33 g de 2-[(aminooxi)sulfonil]-1,3,5-trimetilbenceno (Nro. CAS: 36015-40-7) en 100 mL de diclorometano se enfrió a 3°C. Una solución de 1,99 g (8,87 mmol) de (3-metoxipiridin-4-il)carbamato de tert-butilo (preparado de acuerdo con el ejemplo intermediario 15f) en 30 mL de diclorometano se agregó por goteo y la mezcla se agitó a 23°C durante 16 horas.

El solvente se eliminó para dar 3,74 g (96%) del compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 15f

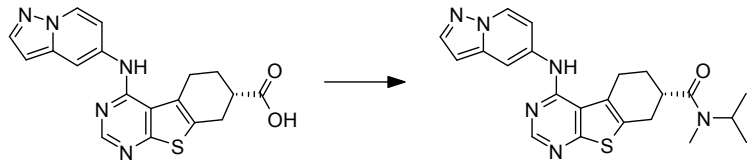
(3-metoxipiridin-4-il)carbamato de tert-butilo



Una mezcla que comprendía 1,00 g (8,06 mmol) de 3-metoxipiridin-4-amina (Nro. CAS: 52334-90-4), 10 mL de tetrahidrofurano, 1,54 mL de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 2,04 mL de dicarbonato de di-tert-butilo se agitó a 23°C durante 16 horas. Se agregó cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó. Luego de la eliminación de los solventes se obtuvieron 1,99 g del compuesto del título crudo que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 16

(7S)-N-Isopropil-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



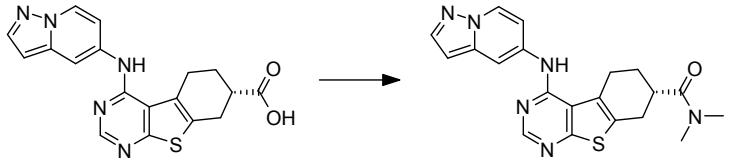
Una mezcla que comprendía 100 mg (274 µmol) de ácido

(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2), 5,0 mL de N,N-dimetilacetamida, 286 µL de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, 143 µL de N-metilpropan-2-amina y 489 µL de solución de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (50% en acetato de etilo) se agitó a 50°C durante 16 horas. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía para dar 68,5 mg (57%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,05+1,18 (6H), 1,79 (1H), 2,03 (1H), 2,71+2,90 (3H), 2,86-3,30 (5H), 4,25+4,72 (1H), 6,48 (1H), 7,13 (1H), 7,91 (1H), 8,10 (1H), 8,37 (1H), 8,49 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 17

(7S)-N,N-Dimetil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



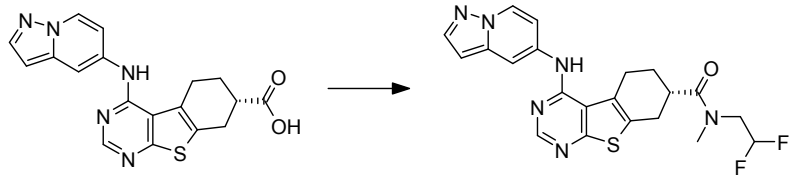
Se transformaron 70 mg (192 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando N-metilmetanamina para dar, después

del tratamiento posterior y la purificación, 47,9 mg (61%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,77 (1H), 2,08 (1H), 2,87 (3H), 2,94 (2H), 3,09 (3H), 3,12-3,29 (3H), 6,49 (1H), 7,13 (1H), 7,91 (1H), 8,10 (1H), 8,37 (1H), 8,50 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 18

(7S)-N-(2,2-Difluoroetil)-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida

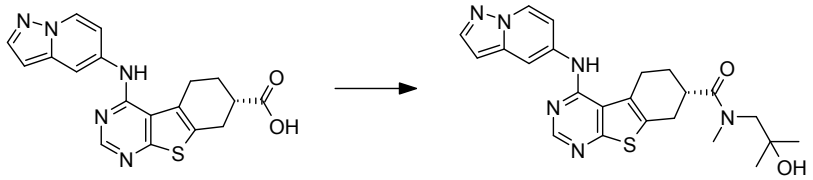


Se transformaron 70 mg (192 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando 2,2-difluoro-N-metiletanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 51,5 mg (58%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,80 (1H), 2,01-2,14 (1H), 2,93+3,19 (3H), 2,92-3,00 (2H), 3,14-3,36 (3H), 3,76+3,95 (2H), 6,12+6,15 (1H), 6,49 (1H), 7,12+7,14 (1H), 7,91 (1H), 8,09 (1H), 8,38 (1H), 8,50 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 19

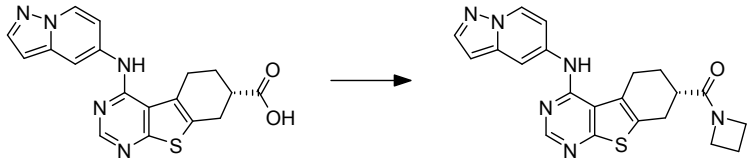
(7S)-N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando 2-metil-1-(metilamino)propan-2-ol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 64,3 mg (66%) del compuesto del título. ^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,07+1,14 (6H), 1,79 (1H), 2,05+2,13 (1H), 2,86-3,01 (2H), 2,97+3,22 (3H), 3,16-3,42 (5H), 4,52+4,61 (1H), 6,51 (1H), 7,14 (1H), 7,93 (1H), 8,11 (1H), 8,40 (1H), 8,52 (1H), 8,63 (1H) ppm.

Ejemplo 20

Azetidin-1-il[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona

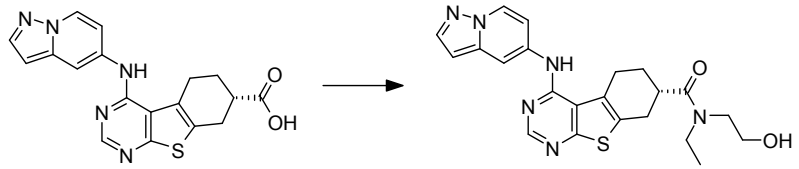


Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando azetidina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 42,6 mg (49%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,76 (1H), 2,07 (1H), 2,23 (2H), 2,75 (1H), 2,93 (2H), 3,14-3,31 (2H), 3,90 (2H), 4,25 (2H), 6,50 (1H), 7,14 (1H), 7,93 (1H), 8,11 (1H), 8,40 (1H), 8,52 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Ejemplo 21

(7S)-N-Etil-N-(2-hidroxietil)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida

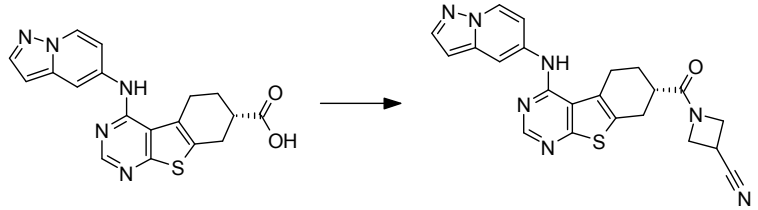


Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando 2-(etilamino)etanol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 23,2 mg (25%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,05+1,16 (3H), 1,81 (1H), 2,07 (1H), 2,88-3,60 (11H), 4,69+4,88 (1H), 6,51 (1H), 7,15 (1H), 7,93 (1H), 8,11 (1H), 8,40 (1H), 8,52 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Ejemplo 22

1-{[(7S)-4-(Pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]carbonil}azetidin-3-carbonitrilo



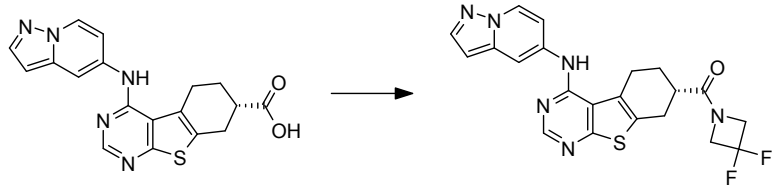
Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando azetidin-3-carbonitrilo para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 67,2 mg (69%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,76 (1H), 2,07 (1H), 2,75 (1H), 2,84-3,03 (2H), 3,12-3,29 (2H), 3,81 (1H), 4,04 (1H), 4,17 (1H), 4,42-4,60 (2H), 6,49 (1H), 7,12 (1H), 7,91 (1H), 8,09 (1H), 8,38 (1H), 8,50 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 23

(3,3-Difluoroazetidin-1-il)[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-

tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona

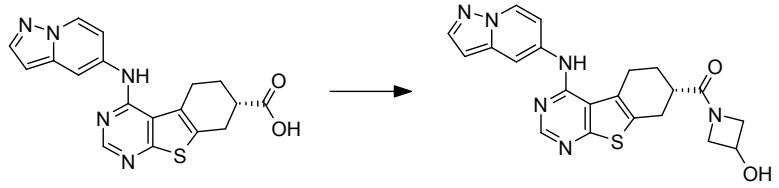


Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando 3,3-difluoroazetidina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 59,7 mg (63%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,79 (1H), 2,12 (1H), 2,84 (1H), 2,93 (1H), 3,02 (1H), 3,17 (1H), 3,27 (1H), 4,32 (2H), 4,75 (2H), 6,49 (1H), 7,12 (1H), 7,91 (1H), 8,08 (1H), 8,40 (1H), 8,50 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 24

(3-Hidroxiazetidin-1-il)[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona



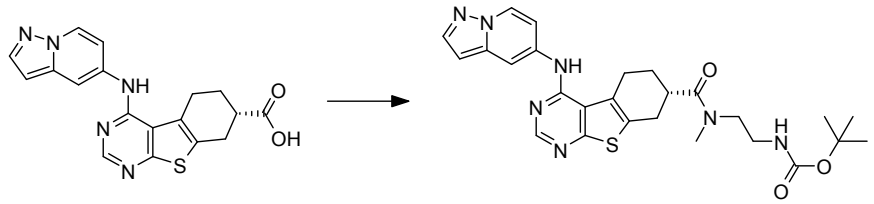
Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico

(preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando azetidin-3-ol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 45,1 mg (50%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,76 (1H), 2,07 (1H), 2,78 (1H), 2,93 (2H), 3,20 (1H), 3,29 (1H), 3,63 (1H), 3,93-4,12 (2H), 4,37-4,53 (2H), 5,76 (1H), 6,50 (1H), 7,14 (1H), 7,93 (1H), 8,11 (1H), 8,40 (1H), 8,52 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Ejemplo 25

[2-(metil{[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]carbonil}amino)etil]carbamato de tert-butilo



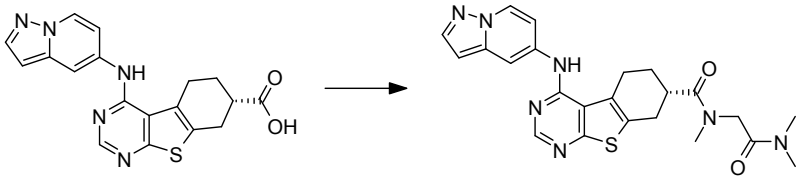
Se transformaron 200 mg (547 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando [2-(metilamino)etil]carbamato de tert-butilo para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 134 mg (45%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,31+1,39 (9H), 1,79 (1H), 2,09

(1H), 2,86+3,11 (3H), 2,87-3,61 (9H), 6,51 (1H), 6,85+7,04 (1H), 7,14 (1H), 7,93 (1H), 8,11 (1H), 8,41 (1H), 8,52 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Ejemplo 26

(7S)-N-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



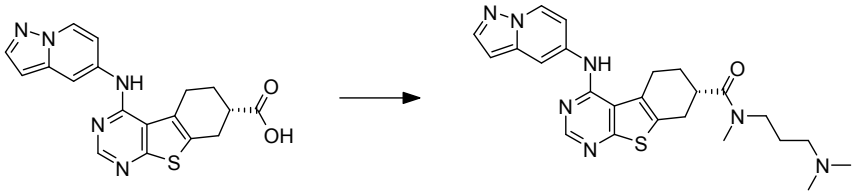
Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando N,N,N^2-trimetilglicinamida para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 55,4 mg (55%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,78 (1H), 2,04+2,15 (1H), 2,82+2,84 (3H), 2,86+3,10 (3H), 2,90 (1H), 2,94-2,99 (4H), 3,14-3,35 (3H), 4,12+4,33 (1H), 4,26+4,48 (1H), 6,51 (1H), 7,15 (1H), 7,93 (1H), 8,11 (1H), 8,39 (1H), 8,51 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Ejemplo 27

(7S)-N-[3-(Dimetilamino)propil]-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-

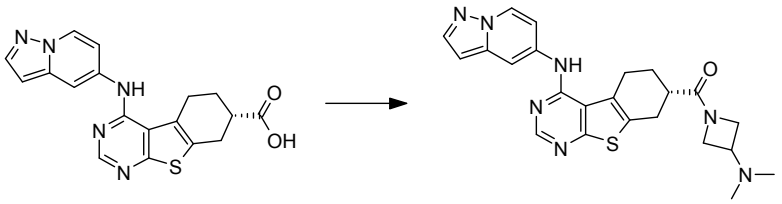
tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando N,N,N'-trimetilpropan-1,3-diamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 55,1 mg (55%) del compuesto del título. ^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,61 (1H), 1,69 (1H), 1,80 (1H), 2,06 (1H), 2,12 (3H), 2,13 (3H), 2,19 (2H), 2,86+3,09 (3H), 2,96 (2H), 3,11-3,39 (4H), 3,43 (1H), 6,51 (1H), 7,14 (1H), 7,93 (1H), 8,11 (1H), 8,40 (1H), 8,52 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Ejemplo 28

[3-(Dimetilamino)azetidin-1-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona



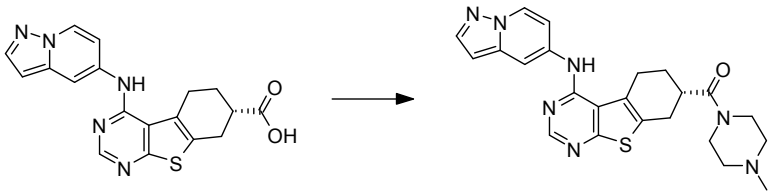
Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-

tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando N,N-dimetilazetidin-3-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 68,6 mg (71%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,76 (1H), 2,05 (1H), 2,08 (6H), 2,77 (1H), 2,92 (2H), 3,05 (1H), 3,17 (1H), 3,28 (1H), 3,66 (1H), 3,88 (1H), 4,03 (1H), 4,23 (1H), 6,48 (1H), 7,12 (1H), 7,91 (1H), 8,09 (1H), 8,38 (1H), 8,50 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 29

(4-Metilpiperazin-1-il)[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona



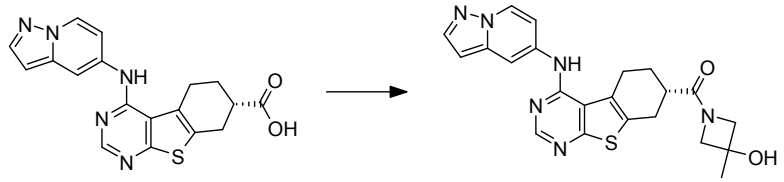
Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando 1-metilpiperazina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 63,5 mg (66%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,79 (1H), 2,04 (1H), 2,19 (3H),

2,27 (2H), 2,34 (2H), 2,91 (1H), 2,99 (1H), 3,13-3,29 (3H), 3,50 (2H), 3,55 (2H), 6,48 (1H), 7,13 (1H), 7,91 (1H), 8,10 (1H), 8,37 (1H), 8,50 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 30

(3-Hidroxi-3-metilazetidin-1-il)[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona



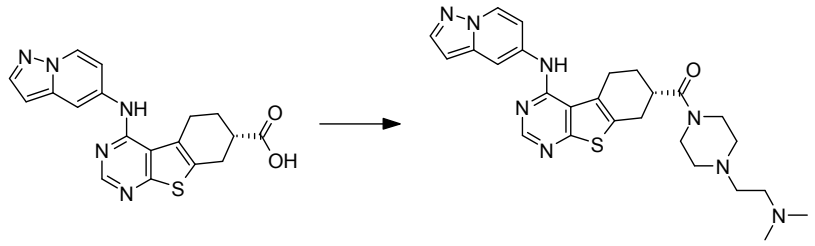
Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando 3-metilazetidin-3-ol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 49,5 mg (53%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,41 (3H), 1,78 (1H), 2,07 (1H), 2,78 (1H), 2,94 (2H), 3,20 (1H), 3,30 (1H), 3,70-3,78 (2H), 4,01-4,15 (2H), 5,68 (1H), 6,51 (1H), 7,14 (1H), 7,93 (1H), 8,11 (1H), 8,40 (1H), 8,52 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Ejemplo 31

{4-[2-(Dimetilamino)etil]piperazin-1-il}[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-

tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona

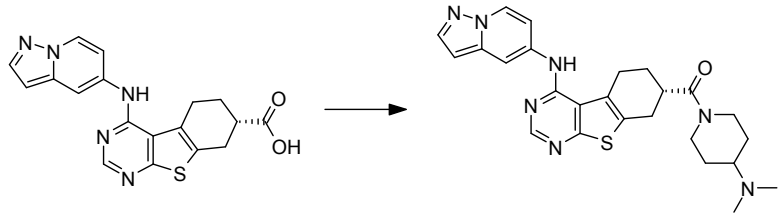


Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando N,N-dimetil-2-(piperazin-1-il)etanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 59,3 mg (54%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,81 (1H), 2,06 (1H), 2,14 (6H), 2,31-2,49 (8H), 2,92 (1H), 3,01 (1H), 3,14-3,29 (3H), 3,50 (2H), 3,56 (2H), 6,51 (1H), 7,15 (1H), 7,93 (1H), 8,12 (1H), 8,39 (1H), 8,52 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Ejemplo 32

[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona

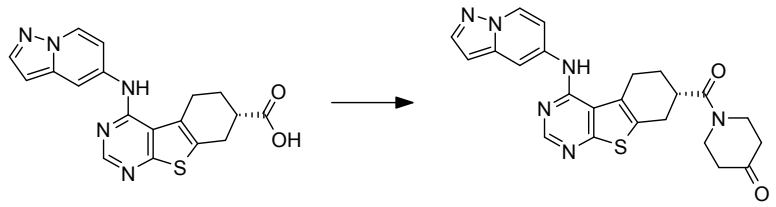


Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-

(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando N,N-dimetilpiperidin-4-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 54,9 mg (53%) del compuesto del título. ^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,20 (1H), 1,34 (1H), 1,71-1,87 (2H), 2,04 (1H), 2,17 (6H), 2,31 (1H), 2,61 (1H), 2,85-3,36 (7H), 4,01 (1H), 4,40 (1H), 6,49 (1H), 7,14 (1H), 7,91 (1H), 8,10 (1H), 8,36 (1H), 8,50 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 33

1-{[(7S)-4-(Pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]carbonil}piperidin-4-ona

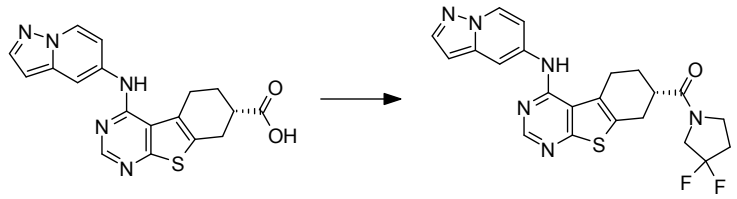


Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando piperidin-4-ona para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 46,5 mg (48%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,86 (1H), 2,14 (1H), 2,40 (2H), 2,44-2,57 (2H) 2,98-3,07 (2H), 3,20-3,39 (3H), 3,71-3,95 (4H), 6,51 (1H), 7,15 (1H), 7,93 (1H), 8,12 (1H), 8,41 (1H), 8,52 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Ejemplo 34

(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona



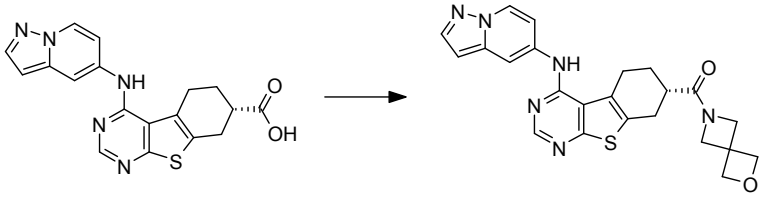
Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando 3,3-difluoropirrolidina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 61,0 mg (62%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,79 (1H), 2,11 (1H), 2,35-2,57 (3H), 2,90-3,07 (3H), 3,21 (1H), 3,56 (1H), 3,70-3,93 (2H), 4,03+4,14 (1H), 6,49 (1H), 7,12 (1H), 7,91 (1H), 8,09 (1H), 8,39 (1H), 8,50 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 35

2-Oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-

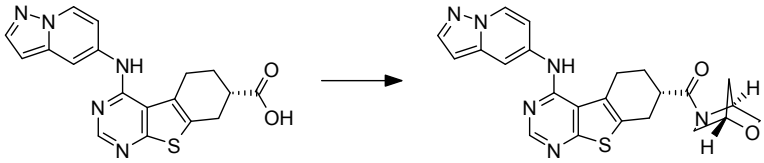
tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona



Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 37,2 mg (39%) del compuesto del título. ^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,74 (1H), 2,05 (1H), 2,72 (1H), 2,84-2,95 (2H), 3,17 (1H), 3,27 (1H), 4,05 (2H), 4,38 (1H), 4,44 (1H), 4,64-4,72 (4H), 6,49 (1H), 7,12 (1H), 7,91 (1H), 8,09 (1H), 8,38 (1H), 8,50 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 36

(1S,4S)-2-Oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-il[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona



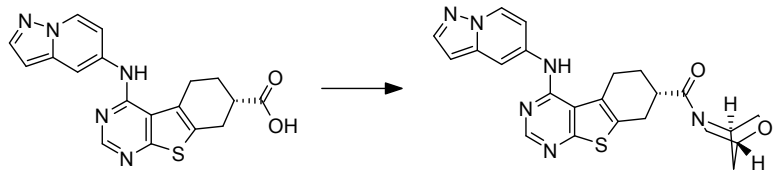
Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-

tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando (1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 71,9 mg (75%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,75-1,90 (3H), 2,08 (1H), 2,79-3,37 (6H), 3,54-3,79 (3H), 4,63+4,67 (1H), 4,77+4,88 (1H), 6,51 (1H), 7,14 (1H), 7,93 (1H), 8,11 (1H), 8,40 (1H), 8,52 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Ejemplo 37

(1R,4R)-2-Oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-il[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona

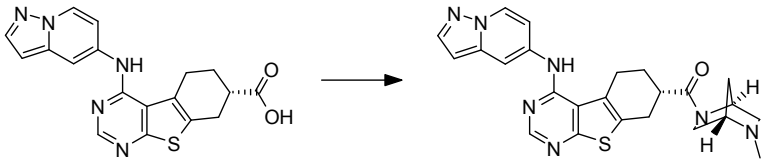


Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando (1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 59,7 mg (62%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,76-1,92 (3H), 2,11 (1H), 2,76-3,38 (6H), 3,45-3,79 (3H), 4,62+4,68 (1H), 4,80 (1H), 6,51 (1H), 7,14 (1H), 7,93 (1H), 8,11 (1H), 8,41 (1H), 8,52 (1H), 8,63 (1H) ppm.

Ejemplo 38

[(1S,4S)-5-Metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona



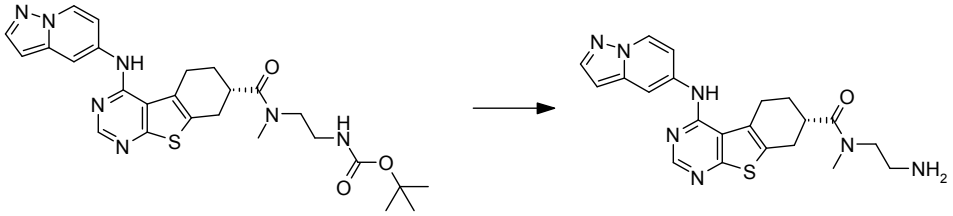
Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 22,0 mg (22%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,64 (1H), 1,73-1,86 (2H), 2,04 (1H), 2,31 (3H), 2,43 (1H), 2,72-3,70 (9H), 4,52+4,58 (1H), 6,48 (1H), 7,12 (1H), 7,91 (1H), 8,09 (1H), 8,38 (1H), 8,50 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 39

(7S)-N-(2-Aminoetil)-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-

5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida

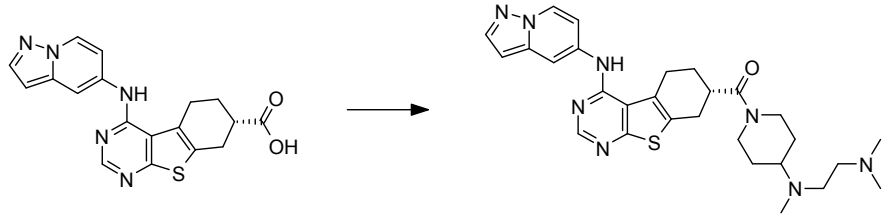


Una mezcla que comprendía 50 mg (96 µmol) de [2-(metil{[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]carbonil}amino)etil]carbamato de tert-butilo (preparado de acuerdo con el ejemplo 25), 2,0 mL de diclorometano y 221 µL de ácido trifluoroacético se agitó a 23°C durante 3 horas. Se agregaron 0,5 mL de N,N-dietiletanamina y el solvente se eliminó. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar 26,1 mg (61%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,81 (1H), 2,09 (1H), 2,67 (1H), 2,72 (1H), 2,82 (1H), 2,87+3,11 (3H), 2,96 (2H), 3,13-3,43 (3H), 6,51 (1H), 7,15 (1H), 7,93 (1H), 8,11 (1H), 8,40 (1H), 8,52 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Ejemplo 40

(4-{[2-(Dimetilamino)etil](metil)amino}piperidin-1-il)[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona

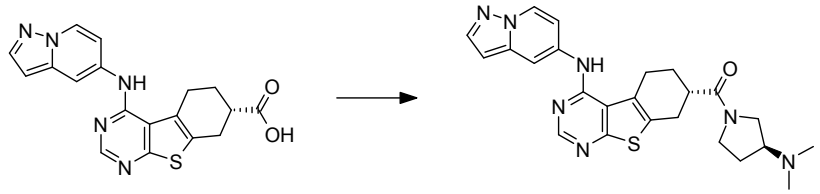


Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando N,N,N'-trimetil-N'-(piperidin-4-il)etan-1,2-diamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 52,0 mg (45%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,24 (1H), 1,38 (1H), 1,67-1,86 (3H), 2,05 (1H), 2,12 (6H), 2,17 (3H), 2,27 (2H), 2,43-2,62 (4H), 2,86-3,10 (3H), 3,13-3,29 (3H), 4,03 (1H), 4,46 (1H), 6,49 (1H), 7,14 (1H), 7,91 (1H), 8,10 (1H), 8,36 (1H), 8,50 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 41

[(3S)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona

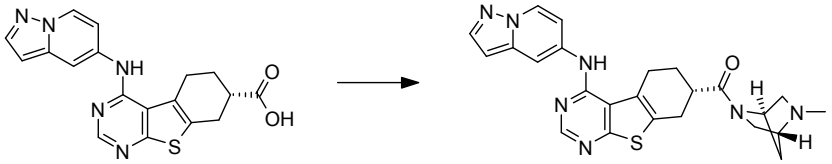


Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-

(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando (3S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 51,3 mg (51%) del compuesto del título. ^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,57-1,74 (2H), 1,98-2,14 (2H), 2,16 (6H), 2,61+2,73 (1H), 2,88-3,80 (9H), 6,49 (1H), 7,12+7,14 (1H), 7,91 (1H), 8,09 (1H), 8,37 (1H), 8,50 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 42

[(1R,4R)-5-Metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona



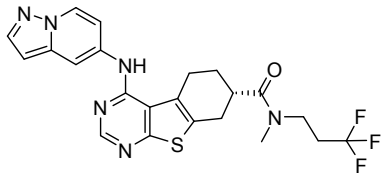
Se transformaron 75 mg (205 µmol) de ácido (7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) análogamente al ejemplo 16 usando (1R,4R)-2-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 74,8 mg (71%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,61+1,70 (1H), 1,75-1,90 (2H), 2,08 (1H), 2,31+2,34 (3H), 2,42+2,55 (1H), 2,76-3,05 (4H), 3,11-3,62 (5H), 4,55 (1H), 6,51 (1H), 7,14 (1H), 7,93 (1H), 8,12 (1H), 8,41 (1H), 8,52 (1H), 8,63 (1H) ppm.

Los siguientes compuestos de ejemplo se preparan de manera análoga a los métodos descritos precedentemente:

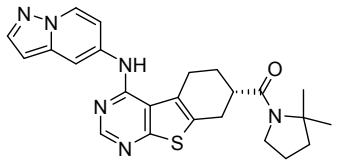
Ejemplo 43

(7S)-N-Metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-N-(3,3,3-trifluoropropil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



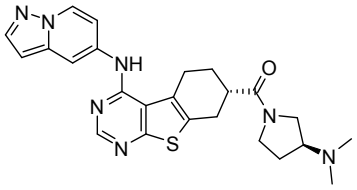
Ejemplo 44

(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)[(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona



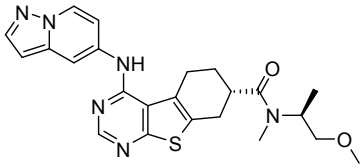
Ejemplo 45

[(3S)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il][(7S)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metanona



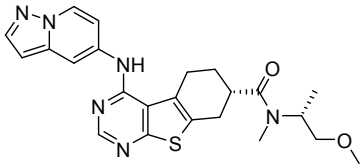
Ejemplo 46

(7S)-N-[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



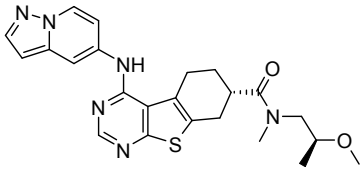
Ejemplo 47

(7S)-N-[(2R)-1-Metoxipropan-2-il]-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



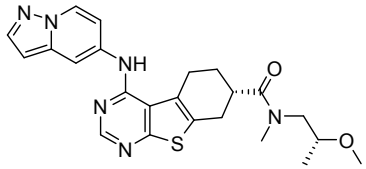
Ejemplo 48

(7S)-N-[(2S)-2-Metoxipropil]-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



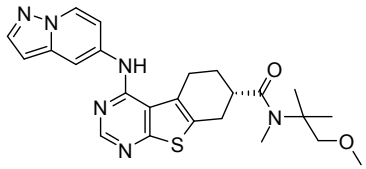
Ejemplo 49

(7S)-N-[(2R)-2-Metoxipropil]-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



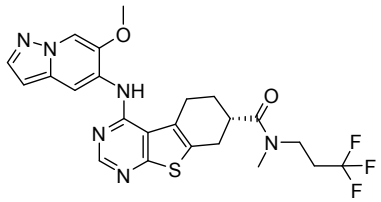
Ejemplo 50

(7S)-N-(1-Metoxi-2-metilpropan-2-il)-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



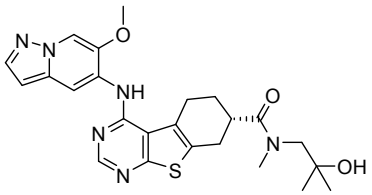
Ejemplo 51

(7S)-4-[(6-Metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-N-(3,3,3-trifluoropropil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



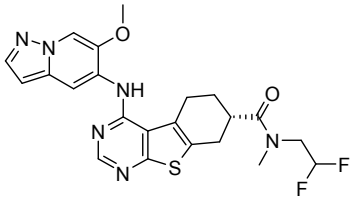
Ejemplo 52

(7S)-N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



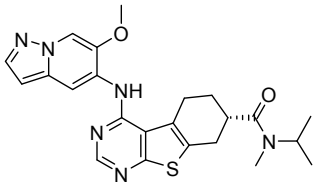
Ejemplo 53

(7S)-N-(2,2-Difluoroetil)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



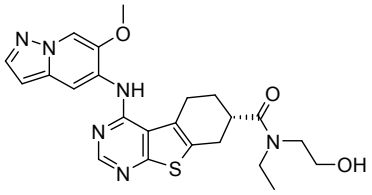
Ejemplo 54

(7S)-N-Isopropil-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



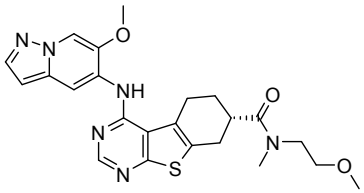
Ejemplo 55

(7S)-N-Etil-N-(2-hidroxietil)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



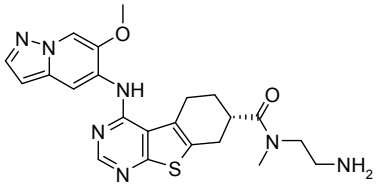
Ejemplo 56

(7S)-N-(2-Metoxietil)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



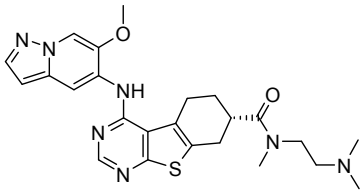
Ejemplo 57

(7S)-N-(2-Aminoetil)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



Ejemplo 58

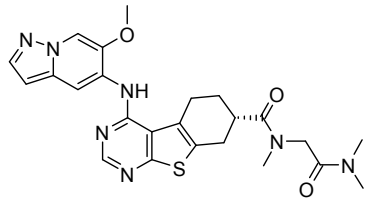
(7S)-N-[2-(Dimetilamino)etil]-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



Ejemplo 59

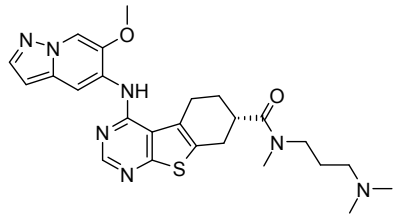
(7S)-N-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-

carboxamida



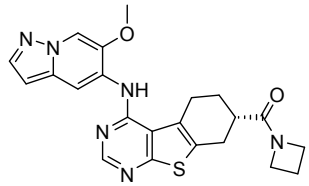
Ejemplo 60

(7S)-N-[3-(Dimetilamino)propil]-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



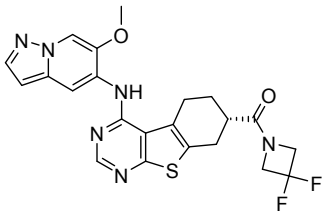
Ejemplo 61

Azetidin-1-il{(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona



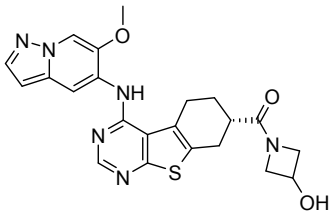
Ejemplo 62

(3,3-Difluoroazetidin-1-il){(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona



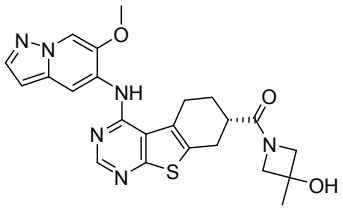
Ejemplo 63

(3-Hidroxiazetidin-1-il){(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona



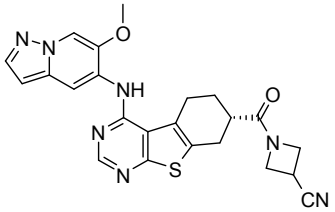
Ejemplo 64

(3-Hidroxi-3-metilazetidin-1-il){(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona



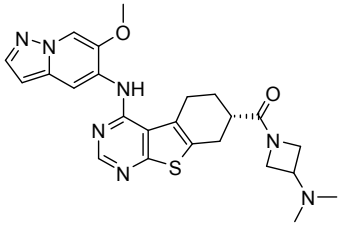
Ejemplo 65

1-({(7S)-4-[(6-Metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}carbonil)azetidin-3-carbonitrilo



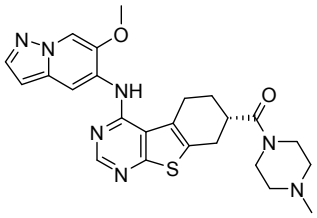
Ejemplo 66

[3-(Dimetilamino)azetidin-1-il]{(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona



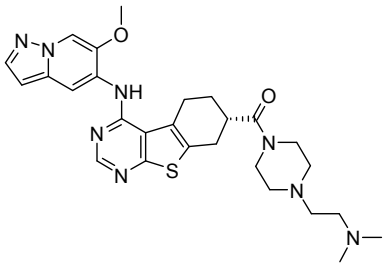
Ejemplo 67

{(7S)-4-[(6-Metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(4-metilpiperazin-1-il)metanona



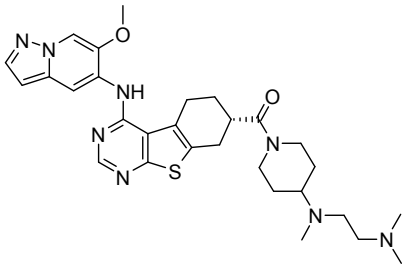
Ejemplo 68

{4-[2-(Dimetilamino)etil]piperazin-1-il}{(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona



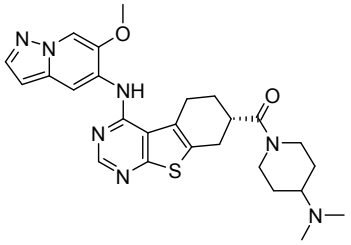
Ejemplo 69

(4-{[2-(Dimetilamino)etil](metil)amino}piperidin-1-il){(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona



Ejemplo 70

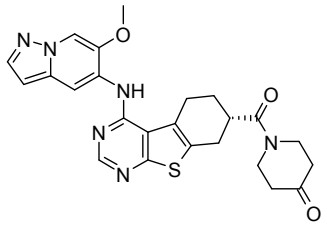
[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]{(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona



Ejemplo 71

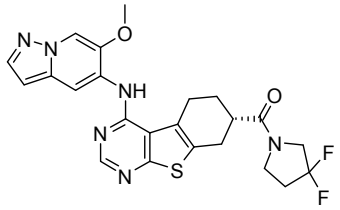
1-({(7S)-4-[(6-Metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-

d]pirimidin-7-il}carbonil)piperidin-4-ona



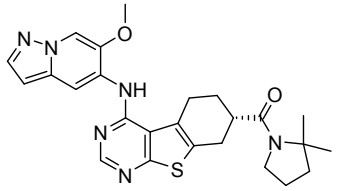
Ejemplo 72

(3,3-Difluoropirrolidin-1-il){(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona



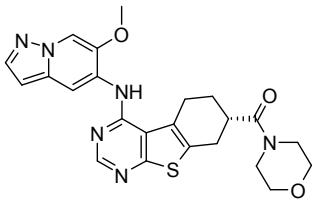
Ejemplo 73

(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il){(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona



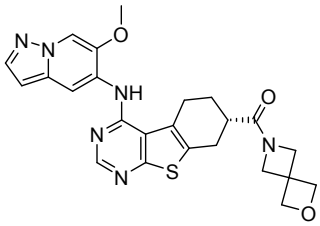
Ejemplo 74

{(7S)-4-[(6-Metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(morfolin-4-il)metanona



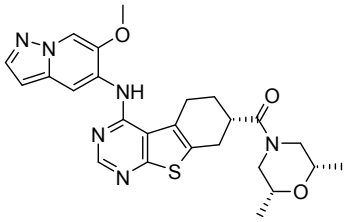
Ejemplo 75

{(7S)-4-[(6-Metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)metanona



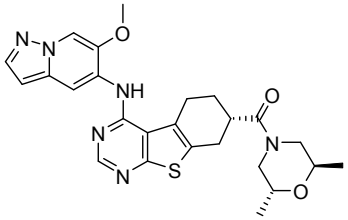
Ejemplo 76

[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]{(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona



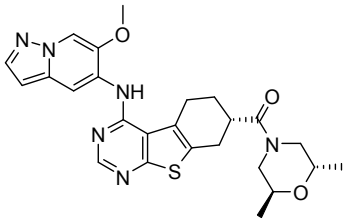
Ejemplo 77

[(2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]{(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona



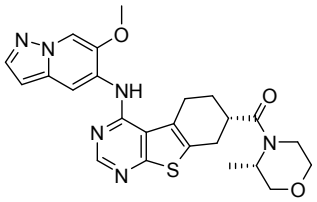
Ejemplo 78

[(2S,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]{(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona



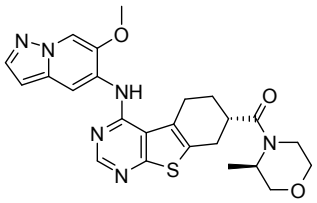
Ejemplo 79

{(7S)-4-[(6-Metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]metanona



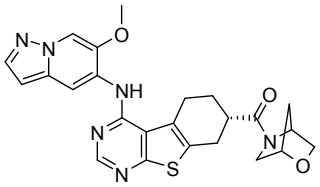
Ejemplo 80

{(7S)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metanona



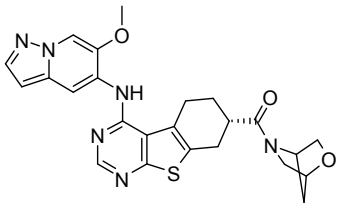
Ejemplo 81

{(7S)-4-[(6-Metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-il]metanona



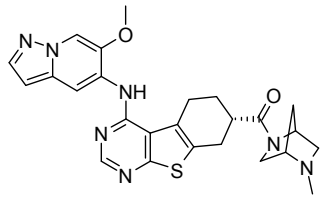
Ejemplo 82

{(7S)-4-[(6-Metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-il]metanona



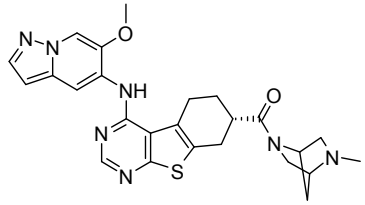
Ejemplo 83

{(7S)-4-[(6-Metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metanona



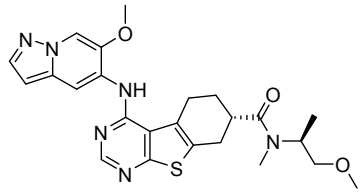
Ejemplo 84

{(7S)-4-[(6-Metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(1R,4R)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metanona



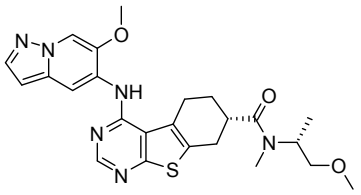
Ejemplo 85

(7S)-N-[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



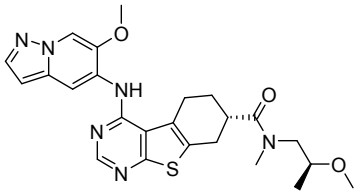
Ejemplo 86

(7S)-N-[(2R)-1-Metoxipropan-2-il]-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



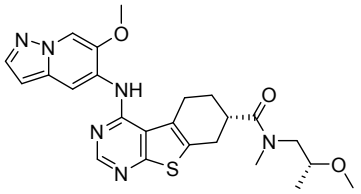
Ejemplo 87

(7S)-N-[(2S)-2-Metoxipropil]-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



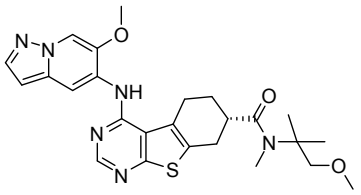
Ejemplo 88

(7S)-N-[(2R)-2-Metoxipropil]-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



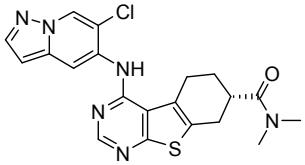
Ejemplo 89

(7S)-N-(1-Metoxi-2-metilpropan-2-il)-4-[(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



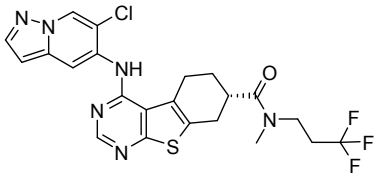
Ejemplo 90

(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N,N-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



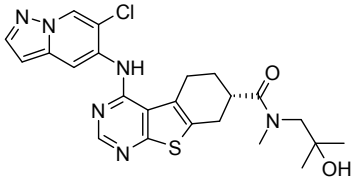
Ejemplo 91

(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-N-(3,3,3-trifluoropropil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



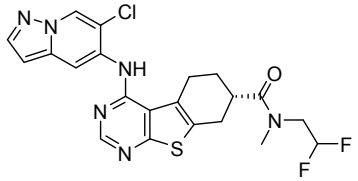
Ejemplo 92

(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



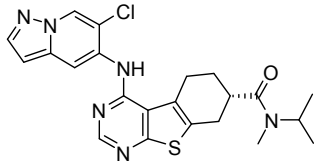
Ejemplo 93

(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-(2,2-difluoroetil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



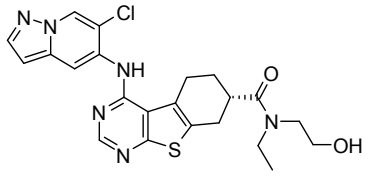
Ejemplo 94

(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-isopropil-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



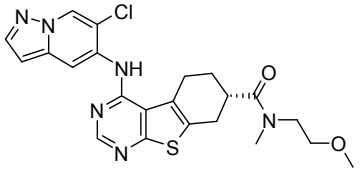
Ejemplo 95

(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



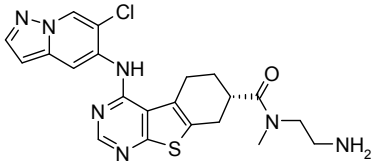
Ejemplo 96

(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-(2-metoxietil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



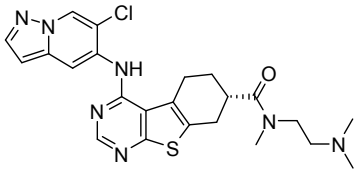
Ejemplo 97

(7S)-N-(2-Aminoetil)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



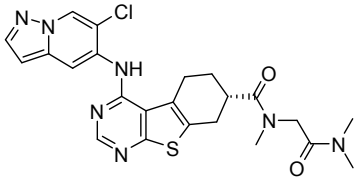
Ejemplo 98

(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



Ejemplo 99

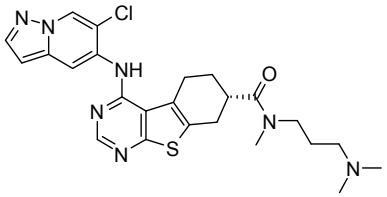
(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



Ejemplo 100

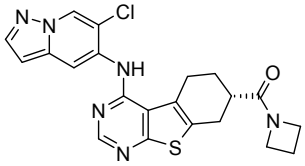
(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-

[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



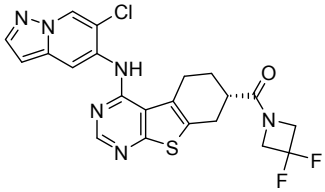
Ejemplo 101

Azetidin-1-il{(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona



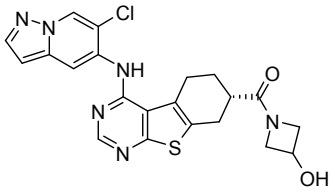
Ejemplo 102

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona



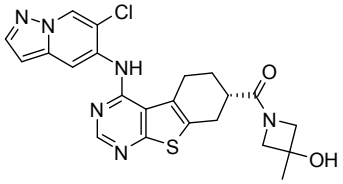
Ejemplo 103

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona



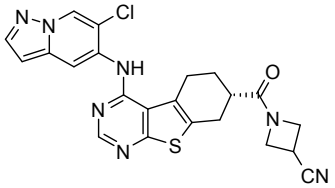
Ejemplo 104

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metanona



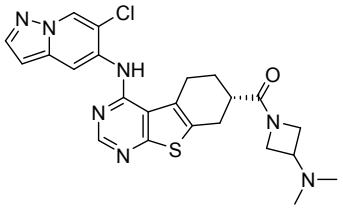
Ejemplo 105

1-({(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}carbonil)azetidin-3-carbonitrilo



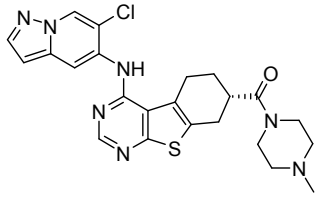
Ejemplo 106

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]metanona



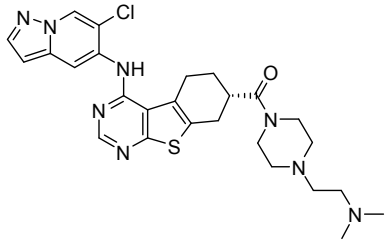
Ejemplo 107

{(7S)-4-[(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(4-metilpiperazin-1-il)metanona



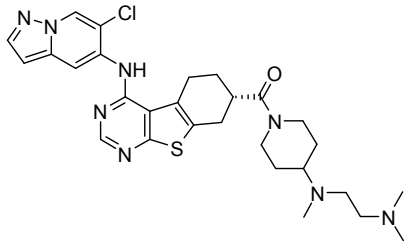
Ejemplo 108

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}{4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}metanona



Ejemplo 109

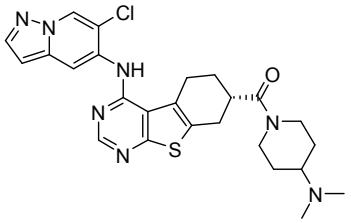
{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(4-{[2-(dimetilamino)etil](metil)amino}piperidin-1-il)metanona



Ejemplo 110

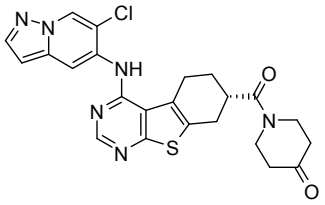
{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-

5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]metanona



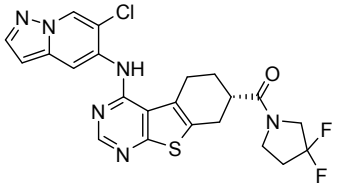
Ejemplo 111

1-({(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}carbonil)piperidin-4-ona



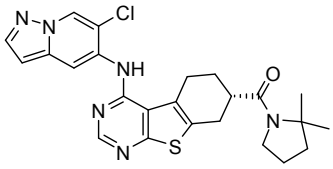
Ejemplo 112

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona



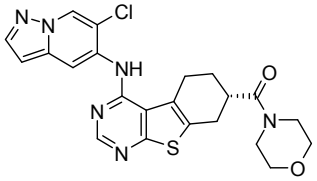
Ejemplo 113

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)metanona



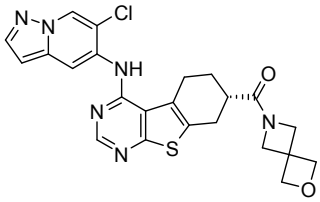
Ejemplo 114

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(morfolin-4-il)metanona



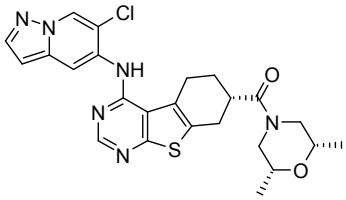
Ejemplo 115

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)metanona



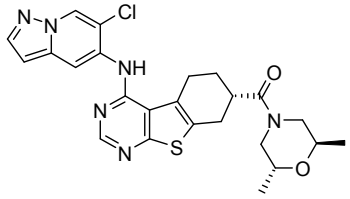
Ejemplo 116

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]metanona



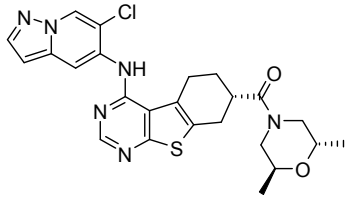
Ejemplo 117

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(2R,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]metanona



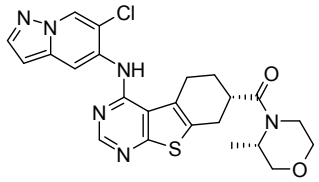
Ejemplo 118

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(2S,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]metanona



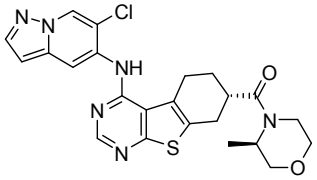
Ejemplo 119

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]metanona



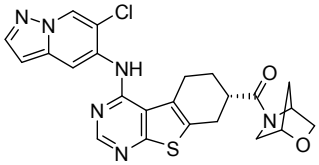
Ejemplo 120

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metanona



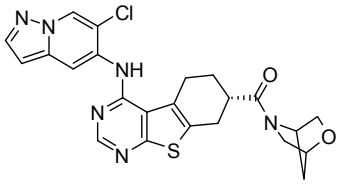
Ejemplo 121

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-il]metanona



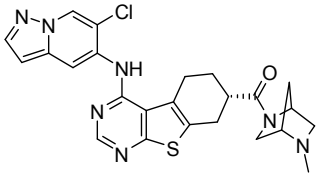
Ejemplo 122

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-il]metanona



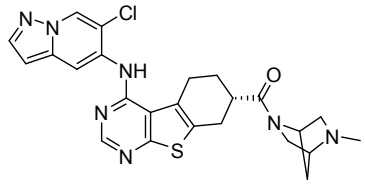
Ejemplo 123

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metanona



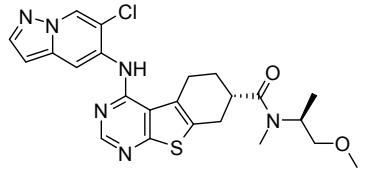
Ejemplo 124

{(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(1R,4R)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metanona



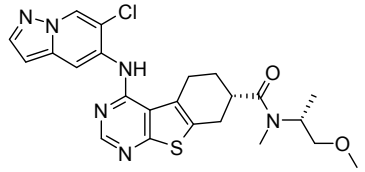
Ejemplo 125

(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



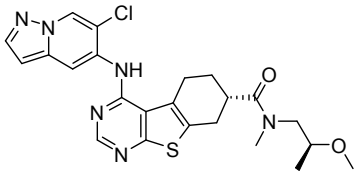
Ejemplo 126

(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-[(2R)-1-metoxipropan-2-il]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



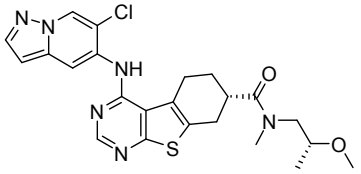
Ejemplo 127

(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-[(2S)-2-metoxipropil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



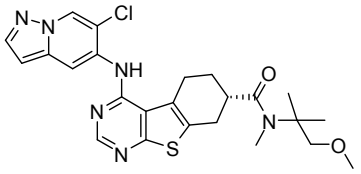
Ejemplo 128

(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-[(2R)-2-metoxipropil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



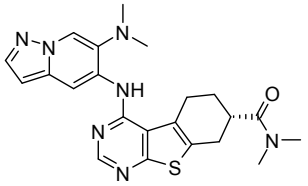
Ejemplo 129

(7S)-4-[(6-Cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-[1-metoxi-2-metilpropan-2-il]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



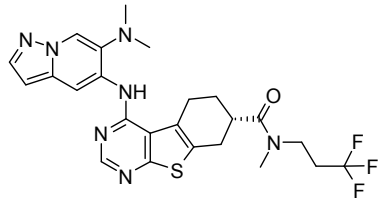
Ejemplo 130

(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N,N-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



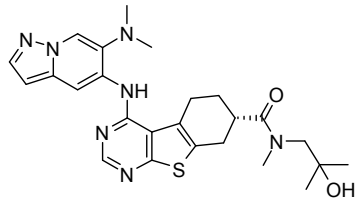
Ejemplo 131

(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-N-(3,3,3-trifluoropropil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



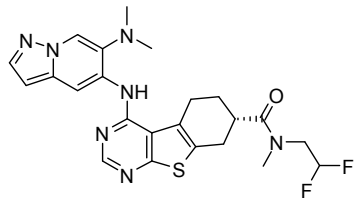
Ejemplo 132

(7S)-N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-[(6-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



Ejemplo 133

(7S)-N-(2,2-Difluoroetil)-4-[(6-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida

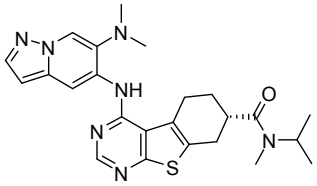


Ejemplo 134

(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-

il)amino]-N-isopropil-N-metil-5,6,7,8-

tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida

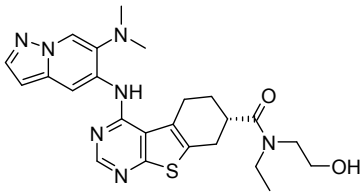


Ejemplo 135

(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-

il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxietil)-5,6,7,8-

tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida

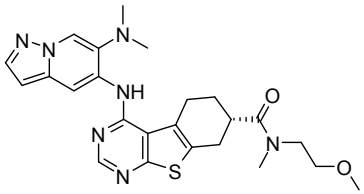


Ejemplo 136

(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-

il)amino]-N-(2-metoxietil)-N-metil-5,6,7,8-

tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida

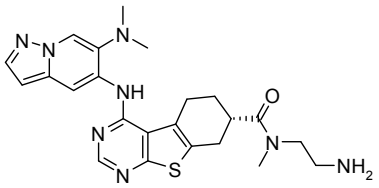


Ejemplo 137

(7S)-N-(2-Aminoetil)-4-[(6-(dimetilamino)pirazolo[1,5-

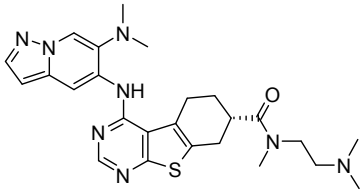
a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-

tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



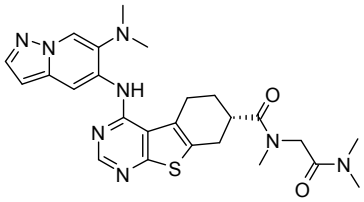
Ejemplo 138

(7S)-N-[2-(Dimetilamino)etil]-4-[(6-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



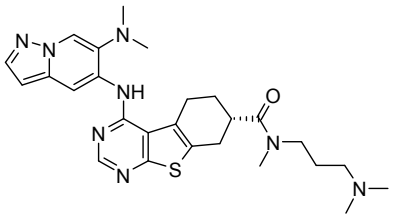
Ejemplo 139

(7S)-N-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-4-[(6-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



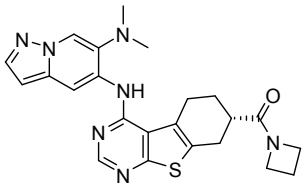
Ejemplo 140

(7S)-N-[3-(Dimetilamino)propil]-4-[(6-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



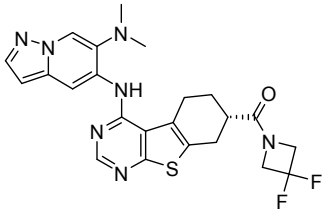
Ejemplo 141

Azetidin-1-il{(7S)-4-[(6-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona



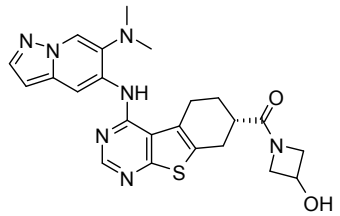
Ejemplo 142

(3,3-Difluoroazetidin-1-il){(7S)-4-[(6-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona



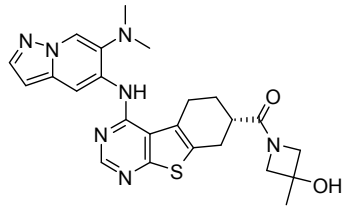
Ejemplo 143

{(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona



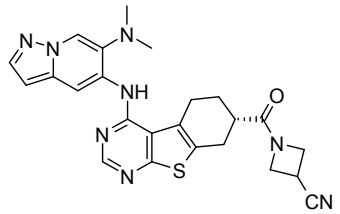
Ejemplo 144

{(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metanona



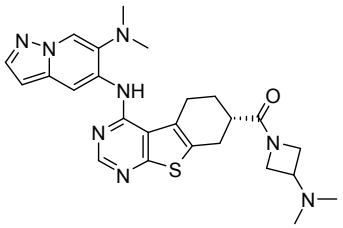
Ejemplo 145

1-({(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}carbonil)azetidin-3-carbonitrilo



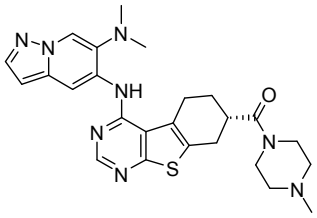
Ejemplo 146

[3-(Dimetilamino)azetidin-1-il]{(7S)-4-[(6-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona



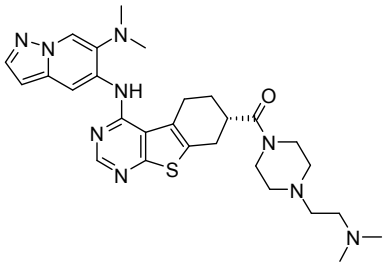
Ejemplo 147

{(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(4-metilpiperazin-1-il)metanona



Ejemplo 148

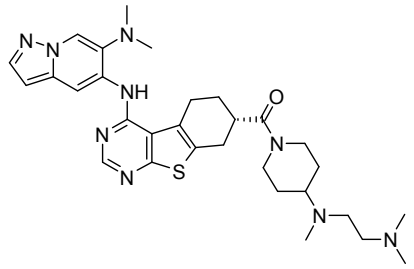
{4-[2-(Dimetilamino)etil]piperazin-1-il}{(7S)-4-[(6-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona



Ejemplo 149

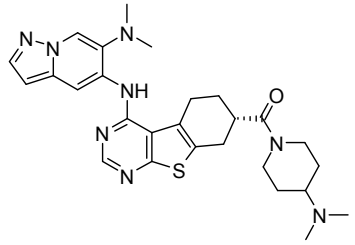
(4-{[2-(Dimetilamino)etil](metil)amino}piperidin-1-il){(7S)-4-[(6-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-

d]pirimidin-7-il}metanona



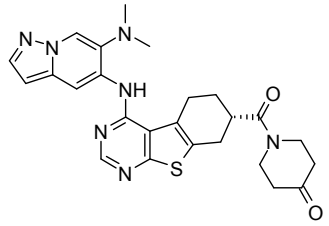
Ejemplo 150

[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]{(7S)-4-[(6-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona



Ejemplo 151

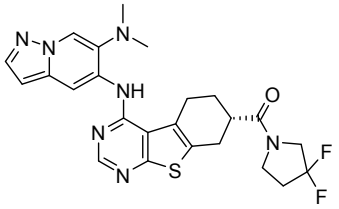
1-({(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}carbonil)piperidin-4-ona



Ejemplo 152

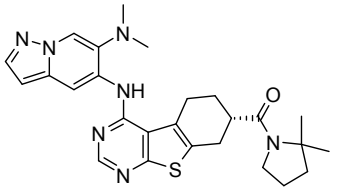
(3,3-Difluoropirrolidin-1-il){(7S)-4-[(6-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-

5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metanona



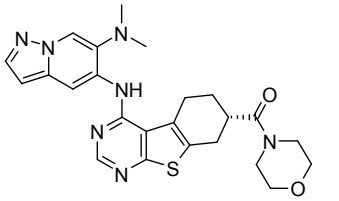
Ejemplo 153

{(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)metanona



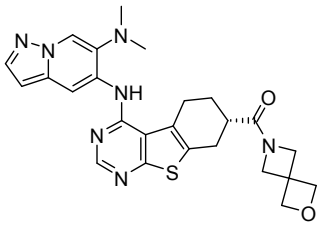
Ejemplo 154

{(7S)-4-[(6-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(morfolin-4-il)metanona



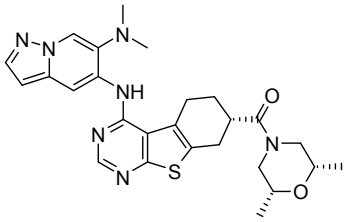
Ejemplo 155

{(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)metanona



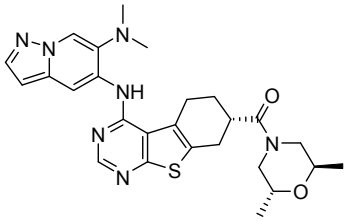
Ejemplo 156

{(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]metanona



Ejemplo 157

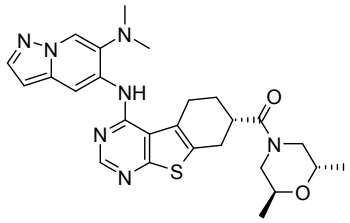
{(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(2R,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]metanona



Ejemplo 158

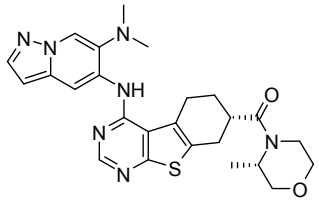
{(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(2S,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-

il]metanona



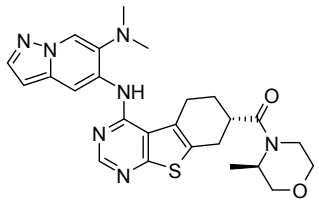
Ejemplo 159

{(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]metanona



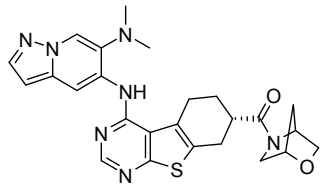
Ejemplo 160

{(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metanona



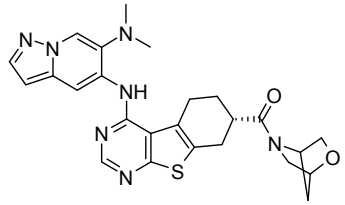
Ejemplo 161

{(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-il]metanona



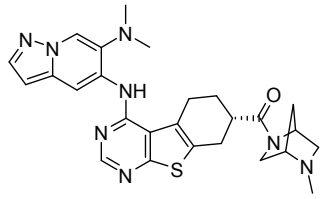
Ejemplo 162

{(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-il]metanona



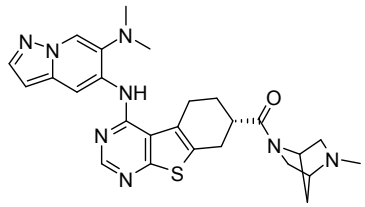
Ejemplo 163

{(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metanona



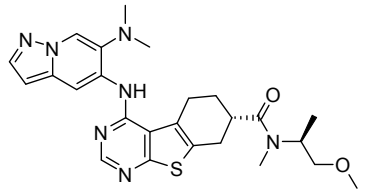
Ejemplo 164

{(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}[(1R,4R)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metanona



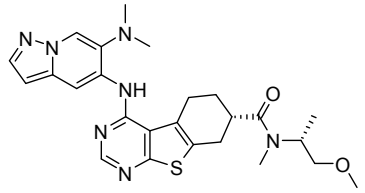
Ejemplo 165

(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



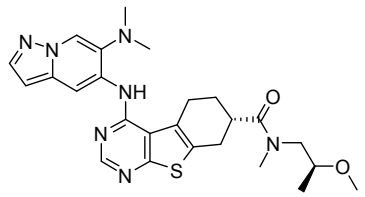
Ejemplo 166

(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-[(2R)-1-metoxipropan-2-il]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



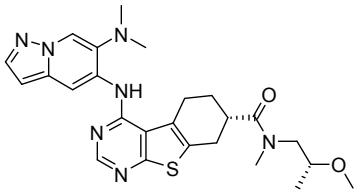
Ejemplo 167

(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-[(2S)-2-metoxipropil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



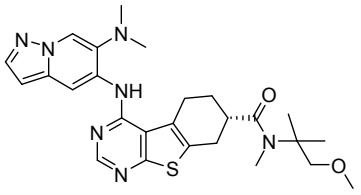
Ejemplo 168

(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-[(2R)-2-metoxipropil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



Ejemplo 169

(7S)-4-[(6-(Dimetilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-N-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



<u>Composiciones farmacéuticas de los compuestos de acuerdo con la invención</u>

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.

Para administración oral, pueden formularse los

compuestos en preparaciones sólidas o líquidas, tales como cápsulas, píldoras, tabletas, pastillas, grageas, líquidos fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y puede preparárselos de acuerdo con métodos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación sólidas pueden comprender una cápsula, que puede ser del tipo de las cápsulas de gelatina convencionales, duras o blandas, que contienen, por ejemplo, agentes tensioactivos, lubricantes y rellenos inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

En otra realización, pueden colocarse los compuestos de esta invención en tabletas con bases para tabletas convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, en combinación con aglutinantes, tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes desintegradores dirigidos a contribuir a la degradación y la disolución de la tableta una vez administrada, tal como almidón de papa, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma tragacanto, acacia, lubricantes dirigidos a mejorar el flujo de granulación de la tableta y a evitar la adhesión del material de la tableta a las superficies de los colorantes de la tableta y los envases, por ejemplo, talco, ácido

esteárico o estearato de magnesio, calcio o cinc, tinturas, agentes colorantes y agentes saborizantes, tales como menta salvaje, aceite de té del Canadá o sabor a cereza, dirigidos a mejorar las cualidades estéticas de las tabletas y tornarlas más aceptables para el paciente. Los excipientes apropiados para usar en formas líquidas de dosificación oral incluyen fosfato de dicalcio y diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes polietilenados, con o sin el agregado de un agente tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsificante farmacéuticamente aceptable. Puede contener diversos materiales adicionales, tales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, pueden recubrirse tabletas, píldoras o cápsulas con shellac, azúcar o ambos.

Los polvos dispersables y los gránulos son apropiados para la preparación de una suspensión acuosa. Proveen el ingrediente activo en combinación con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y de suspensión apropiados son aquellos que se mencionaron con anterioridad. También puede haber excipientes

adicionales presentes, por ejemplo, aquellos agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes descriptos previamente.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden tomar la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes apropiados pueden ser (1) gomas de origen natural, tales como goma acacia y goma tragacanto, (2) fosfátidos de origen natural, tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitan, (4) productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitan. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones

pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o *n*-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saborizantes; y uno o más agentes saborizantes, tales como sacarosa o sacarina.

Pueden formularse jarabes y elíxires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener un demulcente y un conservante, tal como metil y propil parabeno, y agentes saborizantes y colorantes.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinovial, intramuscular o interperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto, preferiblemente en un diluyente aceptable para el uso fisiológico, con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos, tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados, un alcohol, tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles, tal como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolan-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso, un glicérido de ácido graso o un glicérido acetilado de ácido graso, con o

sin el agregado de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, un agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, meticelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o un agente emulsionantes, y otros coadyuvantes farmacéuticos.

Los ejemplos de aceites que pueden usarse en las formulaciones parenterales de esta invención son los aceites de petróleo de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos apropiados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos apropiados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones apropiados incluyen sales de ácidos grasos con metales alcalinos, amonio y trietanolamina, los detergentes apropiados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos y sulfosuccinatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas,

alcanolamidas de ácidos grasos, y poli(oxietilen-oxipropileno), o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención típicamente contendrán entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 25% en peso de ingrediente activo en solución. También pueden usarse ventajosamente conservantes y amortiguadores. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener un agente tensioactivo no iónico que tenga un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) preferiblemente de entre aproximadamente 12 y aproximadamente 17. La cantidad de agente tensioactivo en dicha formulación preferiblemente varía entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso. El agente tensioactivo puede ser un único componente con el HLB indicado previamente, o puede ser una mezcla de dos o más componentes con el HLB deseado.

Los agentes tensioactivos ilustrativos usados en las formulaciones parenterales son aquellos de la clase de los ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitan, por ejemplo, monooleato de sorbitan, y los

aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con a una base hidrofóbica, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de suspensiones acuosas estériles inyectables. Dichas suspensiones pueden formularse de acuerdo con métodos conocidos, usando agentes dispersantes o humectantes, y agentes de suspensión apropiados, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser un fosfátido de origen natural, tal como la lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de un óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoxietanol, un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilen sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitan.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable para el uso parenteral. Los diluyentes y los solventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro de sodio y soluciones isotónicas de glucosa. Además, pueden emplearse comúnmente aceites fijos estériles como solventes o medios de suspensión. Con este propósito, puede emplearse cualquier aceite blando fijo, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de soluciones inyectables.

También puede administrarse una composición de la invención, bajo la forma de supositorios, para la administración rectal de la droga. Pueden prepararse estas composiciones mezclando la droga con un excipiente no irritante apropiado, que sea sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura del recto, y, de este modo, se funda en el recto para liberar la droga. Dichos materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Otra formulación empleada en los métodos de la presente invención utiliza dispositivos de administración transdérmica (“parches”). Pueden usarse

dichos parches transdérmicos para obtener una infusión continua o discontinua de los compuestos de acuerdo con la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N° 5023252, publicada el 11 de Junio de 1991, incorporada en la presente documentación a modo de referencia). Pueden construirse dichos parches para lograr una administración continua, pulsátil o basada en la demanda de los agentes farmacéuticos.

Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones liposómicas, formulaciones de microesferas poliméricas y formulaciones de geles poliméricos, que son conocidas en la técnica.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente mediante un dispositivo de administración mecánica. La construcción y el uso de dispositivos de administración mecánica para la administración de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Las técnicas directas, por ejemplo, para administrar una droga directamente al cerebro, comprenden comúnmente la colocación de un catéter de administración de la droga en el sistema

ventricular del paciente para superar la barrera hematoencefálica. Se describe uno de estos sistemas de administración por implantación, usado para transportar los agentes a regiones anatómicas específicas en el cuerpo, en la Patente de los EE.UU. N° 5011472, publicada el 30 de Abril de 1991.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición convencionales farmacéuticamente aceptables, generalmente conocidos como vehículos o diluyentes, según sea necesario o se lo desee. Pueden usarse procedimientos convencionales para preparar dichas composiciones en formas de dosificación apropiadas.

Dichos ingredientes y procedimientos incluyen aquellos que se describen en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en la presente documentación a modo de referencia: Powell, M.F. et al, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. et al, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of

Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

Los ingredientes farmacéuticos de uso común que pueden emplearse, según sea apropiado, para formular la composición destinada a una ruta de administración determinada, incluyen:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, soluciones de amonio, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

adsorbentes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, celulosa en polvo y carbón activado);

propelentes de aerosol (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, dióxido de carbono, CCl_2F_2, $F_2ClC-CClF_2$ y $CClF_3$);

agentes de desplazamiento aéreo (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, nitrógeno y argón);

conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido benzoico, butilparaben, etilparaben, metilparaben, propilparaben, benzoato de sodio);

conservantes antimicrobianos (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

antioxidantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido ascórbico, palmitato de asrcobilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio);

materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, polímeros de bloque, goma natural y sintética, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

agentes amortiguadores (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de dihidrato de sodio);

agentes de transporte (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de maní, aceite de sésamo, inyecciones bacteriostáticas de cloruro de sodio y agua

bacteriostática para inyección);

agentes quelantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, edetato disódico y ácido edético);

colorantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, FD&C Rojo N° 3, FD&C Rojo N° 20, FD&C Amarillo N° 6, FD&C Azul N° 2, D&C Verde N° 5, D&C Anaranjado N° 5, D&C Rojo N° 8, caramelo y óxido férrico rojo);

agentes de transparentado (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, bentonita);

agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitan, monoestearato de polioxietileno 50);

agentes de encapsulación (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, gelatina y acetato de ftalato de celulosa);

saborizantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta salvaje y vainillina);

humectantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, glicerol, propilenglicol y sorbitol);

agentes levigantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, aceite mineral y glicerina);

aceites (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, aceite de maní, aceite mineral, aceite de oliva, aceite

de maní, aceite de sésamo y aceite vegetal);

bases de ungüentos (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, lanolina, ungüentos hidrofílicos, ungüentos de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrofílica, ungüento blanco, ungüento amarillo y ungüento de agua de rosa);

potenciadores de la penetración (administración transdérmica) (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o no saturados, ésteres grasos saturados o no saturados, ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);

plastificantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ftalato de dietilo y glicerol);

solventes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de maní, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);

agentes endurecedores (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, alcohol cetílico, ceras de ésteres

cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);

bases para supositorios (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

agentes tensioactivos (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio y mono-palmitato de sorbitano);

agentes de suspensión (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolín, metilcelulosa, goma tragacanto y Veegum);

agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina de sodio, sorbitol y sacarosa);

anti-adherentes para tabletas (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, estearato de magnesio y talco);

aglutinantes para tabletas (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinil pirrolidona no reticulada y almidón

pregelatinizado);

diluyentes para tabletas y cápsulas (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

agentes de recubrimiento para tabletas (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, glucosa líquida, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de ftalato de celulosa y shellac);

excipientes para la compresión directa de tabletas (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, fosfato de calcio dibásico);

desintegradores para tabletas (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, poloacrilina de potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, glicolato de almidón de sodio y almidón);

deslizantes para tabletas (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

lubricantes para tabletas (los ejemplos incluyen, sin

limitaciones, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);

opacantes para tabletas/cápsulas (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, dióxido de titanio);

agentes de acabado de tabletas (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, cera de carnaúba y cera blanca);

agentes espesantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);

agentes para proporcionar tonicidad (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, dextrosa y cloruro de sodio);

agentes para incrementar la viscosidad (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil pirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y

agentes humectantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, heptadecaetilen oxicetanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilen sorbitol, y estearato de polioxietileno).

Pueden ilustrarse las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención como se indica a continuación.

Solución IV estéril. Puede prepararse una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención usando agua estéril para inyección, y puede ajustarse el pH según sea necesario. La solución se diluye para la administración a 1 - 2 mg/ml con dextrosa estéril 5% y se administra como una infusión IV sobre un período de 60 minutos aproximadamente.

Polvo liofilizado que puede administrarse por vía IV. Se puede hacer un preparado estéril con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) 32- 327 mg/ml de citrato de sodio, y (iii) 300 - 3000 mg Dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina o dextrosa estéril, inyectable 5% a una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye adicionalmente con solución salina o dextrosa 5% a 0.2 - 0.4 mg/ml, y se administra o bien como un bolo IV o por infusión IV durante 15 - 60 minutos.

Suspensión intramuscular. Puede prepararse la siguiente solución o suspensión para inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de esta invención

5 mg/ml de carboximetilcelulosa de sodio

4 mg/ml de TWEEN 80

9 mg/ml de cloruro de sodio

9 mg/ml de alcohol bencílico

Cápsulas con un recubrimiento duro. Se prepara una gran cantidad de cápsulas rellenando cápsulas de gelatina convencionales de dos piezas con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio cada una.

Cápsulas de gelatina duras. Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible, tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, y se la inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida, de modo de formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 mg de ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y secan. Puede disolverse el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla medicinal miscible con agua.

Tabletas. Se prepara una gran cantidad de tabletas empleando procedimientos convencionales, de modo que la unidad de dosificación comprende 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para incrementar la palatabilidad, mejorar la elegancia y la estabilidad o demorar la absorción.

Tabletas/cápsulas de liberación inmediata. Son formas de dosificación sólidas orales elaboradas mediante procesos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para una disolución y una administración inmediata de la medicación. Se mezcla el ingrediente activo en un líquido que contiene un ingrediente, tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en tabletas o cápsulas sólidas mediante técnicas de secado por congelamiento y extracción en estado sólido. Los compuestos de droga pueden comprimirse con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos para producir matrices porosas de liberación inmediata que no requieren agua.

Terapias de combinación

En la presente invención, el término "combinación" se usa con el significado conocido para las personas con experiencia en el arte y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o un conjunto de elementos.

En la presente invención, una "combinación fija" se usa con el significado conocido para las personas con experiencia en el arte y se define como una combinación donde dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes juntos

en una unidad de dosificación o como una única entidad. Un ejemplo de una “combinación fija” es una composición farmacéutica donde dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en combinación para una administración simultánea, como por ejemplo en una formulación. Otro ejemplo de “combinación fija” es una combinación farmacéutica donde dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en una unidad sin estar formando parte de una combinación.

En la presente invención, una combinación no fija o “conjunto de elementos” se usa con el significado conocido para las personas con experiencia en el arte y se define como una combinación donde dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o un conjunto de elementos es una combinación donde dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes por separado. Los componentes de la combinación no fija o el conjunto de elementos se puede administrar por separado, en forma secuencial, simultáneamente, de manera concurrente o escalonada cronológicamente.

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 está relacionada con las combinaciones de este tipo. Por ejemplo, pueden combinarse los compuestos de esta invención con agentes quimioterapéuticos o anticancerígenos, por ejemplo, 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, inhibidores de proteasoma, modificadores de la respuesta biológica o antihormonas.

Los términos "agente quimioterapéutico" y "agente anticancerígeno" hacen referencia, sin limitaciones, a los agentes que se detallan a continuación: ^{131}I-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, deforolimus, degarelix, denileuquina diftitox, denosumab, deslorelina, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, enzastaurina, 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, hidroxicarbamida, semillas de I-

^{125}, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetano, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecano, ixabepilona, lanreotide, lapatinib, larotaxel, 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, novolimus, 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, perifosina, picibanilo, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazina, quinagolida,

raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, rapamicina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sagopilona, sargramostim, selumetinib, 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, trametinib, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, triciribina, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptofano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vapreotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, itrio-^{90} microesferas de vidrio, zinostatina, zinostatina estimalámero, ácido zoledrónico, zorubicina, zotarolimus, ARRY-162, ARRY-300, ARRY-704, AS-703026, AZD-5363, AZD-8055, BEZ-235, BGT-226, BKM-120, BYL-719, CAL-101, CC-223, CH-5132799, E-6201, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0623, GDC-0941, GDC-0973, GDC-0980, GSK-2110183, GSK-2126458, GSK-2141795, INK128, MK-2206, OSI-027, PF-04691502, PF-05212384, PX-866, RG-7167, RO-4987655, RO-5126766, TAK-733,

UCN-01, WX-554, XL-147, XL-765, ZSTK-474.

Los términos “agente quimioterapúetico” y “agente anticancer” también incluyen compuestos terapéuticos de proteínas tales como un interferón (por ejemplo, interferón alfa, beta, o gamma) anticuerpos monoclonales supraagonista, Tuebingen, vacuna de la proteína TRP-1, Colostrinina, 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 131I-chTNT-1/B.

Los términos “agente quimioterapúetico” y “agente anticancer” también incluyen anticuerpos monoclonales de utilidad como compuestos terapéuticos de proteínas tales como 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.

Métodos para sensibilizar células a la radiación

En una forma de realización distinta de la presente invención, se puede usar un compuesto de acuerdo con la presente invención para sensibilizar una célula a la radiación. Es decir, el tratamiento de una célula con un compuesto de acuerdo con la presente invención antes de tratar la célula con radiación vuelve a la célula más susceptible a los daños del ADN y a la muerte celular de lo que sería en ausencia de cualquier tratamiento con un compuesto de acuerdo con la invención. En un aspecto, la célula es tratada con

al menos un compuesto de acuerdo con la invención.

Por consiguiente, la presente invención también provee un método para matar una célula, donde a dicha célula se le administra uno o más compuestos de acuerdo con la invención en combinación con una terapia convencional de radiación.

La presente invención también provee un método para volver una célula más susceptible a la muerte celular, donde la célula es tratada con uno o más compuestos de acuerdo con la invención antes de tratar la célula para causar o inducir muerte celular. En un aspecto, después de tratar la célula con uno o más compuestos de acuerdo con la invención, la célula es tratada con al menos un compuesto, o mediante al menos un método, o una combinación de ambos, con el fin de causar daño en el ADN con el propósito de inhibir la función de la célula normal o de matar la célula.

En una forma de realización, se mata una célula mediante tratamiento de dicha célula con al menos un agente perjudicial para el ADN. Es decir, después de tratar una célula con uno o más compuestos de acuerdo con la invención para sensibilizar la célula a la muerte celular, la célula es tratada con al menos un agente perjudicial para el ADN para matar a la célula. Los agentes perjudiciales para el ADN de utilidad en la

presente invención incluyen, pero en un sentido no limitativo, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinogénicos y agentes mutagénicos.

En otra realización, se mata una célula mediante tratamiento de la célula con al menos un método que causa o induce daño en el ADN. Dichos métodos incluyen, pero en un sentido no limitativo, activación de una vía de señalización celular que da como resultado daños en el ADN cuando la vía es activada, inhibición de una vía de señalización celular que da como resultado daños en el ADN cuando la vía es inhibida e inducción de un cambio bioquímico en una célula, donde dicho cambio da como resultado daños en el ADN. A modo de ejemplo no limitativo, se puede inhibir una vía de reparación de ADN en una célula, impidiendo de esa manera la reparación del daño en el ADN y dando como resultado una acumulación anormal de daños en el ADN en una célula.

En un aspecto de la invención, se administra un compuesto de acuerdo con la invención a una célula antes de aplicar radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En otro aspecto de la invención, se administra un compuesto de acuerdo con la invención a

una célula de manera concomitante con una radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En aún otro aspecto de la invención, se administra un compuesto de acuerdo con la invención a una célula de manera inmediatamente después que ha comenzado una radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula.

En otro aspecto, la célula es in vitro. En otra realización, la célula es in vivo.

Tal como se mencionó con anterioridad, sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden inhibir de manera efectiva la quinasa MKNK, por lo que pueden ser apropiados en el tratamiento o la profilaxis de aquellas enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria inapropiada están mediados por la vía MKNK, más particularmente donde las enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las

células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada abarcan los tumores hematológicos, los tumores sólidos o las metástasis de éstos, por ejemplo, la leucemia, el síndrome mielodisplástico, el linfoma maligno, los tumores en la cabeza o en el cuello, lo que abarca los tumores y las metástasis en el cerebro, los tumores en el tórax, lo que abarca los tumores que afectan a las células pulmonares no pequeñas o pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios, los tumores ginecológicos de otro tipo, los tumores urológicos, lo que abarca los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel, los sarcomas y las metástasis de éstos o pancreatitis.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención está relacionada con un compuesto de la fórmula general (I) que es como se lo describe y se lo define en la presente, con un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éste, particularmente con una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o con una mezcla que lo comprende, que es de utilidad en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad como las que se mencionaron con anterioridad.

Otro aspecto particular de la presente invención está relacionado con el uso de un compuesto de la fórmula general (I) que es como se lo describió con anterioridad, 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 comprende, en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

Otro aspecto particular de la presente invención está relacionado con el uso de un compuesto de la fórmula general (I), que es como se lo describió con anterioridad, en la manufactura de una composición farmacéutica que es de utilidad en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

Las enfermedades que se mencionaron en dos párrafos precedentes son enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada, o bien son enfermedades que están acompañadas por un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, por una respuesta inmune celular inapropiada o por una respuesta inflamatoria inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la

proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria inapropiada están mediados por la vía MKNK, lo que abarca, por ejemplo, los tumores hematológicos, los tumores sólidos o las metástasis de éstos, por ejemplo, la leucemia, el síndrome mielodisplástico, el linfoma maligno, los tumores en la cabeza o en el cuello, lo que abarca los tumores y las metástasis en el cerebro, los tumores en el tórax, lo que abarca los tumores que afectan a las células pulmonares no pequeñas o pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios, los tumores ginecológicos de otro tipo, los tumores urológicos, lo que abarca los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel, los sarcomas y las metástasis de éstos.

Tal como se lo emplea en la presente, el término "inapropiado", particularmente en el contexto de una "respuesta inmune celular inapropiada o una respuesta inflamatoria inapropiada", preferiblemente hace referencia a una respuesta que es menor o mayor que la normal, que está asociada a la patología de una enfermedad como las que se mencionan en la presente,

que es responsable de dicha patología o que da como resultado patología.

Preferiblemente, el uso es en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, donde dicha enfermedad es un tumor hematológico, un tumor sólido o una metástasis de éstos.

Método para tratar trastornos de hiperproliferación

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 cánceres 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 cánceres de cerebro incluyen, sin limitaciones gliomas del tallo cerebral y el hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumores neuroectodermales 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, cánceres 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 cánceres oculares incluyen, sin limitaciones, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres 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 cánceres 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, linfosarcoma y rabdomiosarcoma.

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 humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término "tratando" o "tratamiento", según se estableció en todo este documento de usa 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.

Métodos de tratamiento de trastornos por quinasas

La presente invención también provee métodos para el tratamiento de los trastornos asociados con una actividad de quinasa 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 acuerdo con 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 serintreonina 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 de quinasa, en especial de una quinasa extracelular regulada por mitógenos, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención, incluyendo sales, formas polimórficas, metabolitos, hidratos, solvatos, prodrogas (por ejemplo: ésteres) de éste, y formas diaestereoisoméricas de éste. 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.

Dosis y administración

Sobre la base de las técnicas de laboratorio estándar conocidas para evaluar los compuestos de utilidad en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas de toxicidad estándar y mediante ensayos farmacológicos estándar para determinar el tratamiento de las condiciones identificadas previamente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de los medicamentos conocidos que se usan para tratar estas condiciones, la dosificación eficaz de los compuestos de esta invención puede determinarse fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de ingrediente activo a

administrar en el tratamiento de una de estas condiciones puede variar ampliamente de acuerdo con dichas consideraciones, tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y la extensión de la condición a tratar.

La cantidad total de ingrediente activo que será administrada varía en general en el rango entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día y preferentemente entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles varían en un rango entre una dosificación de una a tres veces por día y una dosificación una vez cada cuatro semanas. Además, el "descanso de la droga" durante el cual un paciente no recibe dosis de la droga por un período de tiempo determinado, puede ser beneficioso para el balance global entre efecto farmacológico y la capacidad de tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1500 mg de ingrediente activo, y puede ser administrada una o más veces por día o menos que una vez por día. La dosificación diaria promedio para una administración

por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión, será preferiblemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria rectal promedio será preferiblemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria vaginal promedio será preferiblemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria tópica promedio será preferiblemente de entre 0,1 y 200 mg, donde las dosis se administran entre una y cuatro veces por día. La concentración transdérmica será preferentemente la que se requiere para mantener una dosis diaria entre 0,01 y 200 mg/kg. El régimen de dosificación diaria promedio por inhalación comprenderá preferentemente entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada paciente varía de acuerdo con la naturaleza y severidad de la afección como lo podrá determinar el médico a cargo del paciente, con la actividad del compuesto específico empleado, la edad y condición general del paciente, el tiempo de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción de la droga, las combinaciones de droga y

semejantes. El modo de tratamiento deseado y la cantidad de dosis de un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal, un éster o una composición farmacéuticamente aceptable de éste, pueden ser evaluados por aquellos versados en la técnica, usando pruebas de tratamiento convencionales.

Preferiblemente, la enfermedad que puede tratarse con el método mencionado es un tumor hematológico, un tumor sólido o una metástasis de éstos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden usar en particular en terapias y prevención, es decir, profilaxis, del crecimiento y metástasis de tumores, especialmente de los tumores sólidos de todas las indicaciones y etapas con o sin pretratamiento del crecimiento tumoral.

Aquellos versados en la técnica han de conocer métodos apropiados para analizar una propiedad farmacológica o farmacéutica particular.

Los experimentos de ensayo de ejemplos descritos en la presente sirven para ilustrar la presente invención y la invención no está limitada a los ejemplos dados.

Ensayos biológicos

Se analizaron ejemplos de los compuestos en una o más ocasiones mediante el uso de ensayos biológicos

seleccionados. Cuando el análisis se realizó más de una vez, los datos se informan como el promedio o la mediana de los valores, donde

- el valor del promedio, que también se conoce como la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos, dividida por la cantidad de ocasiones en las que se efectuó el análisis, y
- el valor de la mediana representa la cifra que se encuentra en el medio del grupo de valores ordenados de manera ascendiente o descendiente: si la cantidad de valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor del medio, mientras que si es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores del medio.

Los compuestos de los ejemplos fuero sintetizados en una o más ocasiones. Cuando se los sintetizó más de una vez, los datos de los análisis biológicos representan los valores de los promedios o de las medianas, que se calcularon sobre la base de los conjuntos de datos que se obtuvieron al analizar los diversos lotes de síntesis.

Análisis de la quinasa MKNK1

La actividad inhibidora de MKNK1 de los compuestos de acuerdo con la presente invención se cuantificó empleando el ensayo MKNK1 TR-FRET que se describe en los siguientes párrafos.

Como enzima, se usó una proteína de fusión recombinante que comprendió la glutatión-S-transferasa (el extremo N de la GST) y la quinasa MKNK1 humana completa (los aminoácidos 1-424, T344D, número de acceso BAA 19885.1), que habían sido expresadas en células de insectos mediante el uso de un sistema de expresión en baculovirus y que habían sido purificadas por medio de una cromatografía de afinidad en sefarosa con glutatión, de Carna Biosciences (producto N° 02-145). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-IKKRKLTRRKSLKG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía Biosyntan (Berlin-Buch, Alemania).

En el análisis, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en cada cavidad de una placa de microtitulación que comprendió 384 cavidades negras con un volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de la quinasa MKNK1 en un amortiguador de ensayo acuoso (que comprendió HEPES 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 5 mM, ditiotreitol 1,0 mM y 0,005% (v/v) de Nonidet-P40, de Sigma) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22°C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar

entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la quinasa. Luego se inició la reacción de la quinasa agregando 3 µl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato (0,1 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 0,06 µM) en el amortiguador del ensayo, y se incubó la mezcla resultante a 22°C durante un período de reacción de 45 minutos. La concentración de la quinasa MKNK1 en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima, y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el rango lineal. La concentración típica fue de aproximadamente 0,05 µg/ml. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el proceso de TR-FRET (estreptavidina-XL665 5 nM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, un anticuerpo contra la proteína ribosomal S6 (pSer236) 1 nM, de Invitrogen, N° 44921G, y una proteína G marcada con EU-W1024 LANCE 1 nM, de Perkin-Elmer, producto N° AD0071), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,1 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un amortiguador de HEPES/NaOH 50 mM que

presentó un pH de 7,5).

La mezcla resultante se incubó a 1 hora a 22°C, de manera tal de posibilitar la formación de un complejo entre el péptido biotinilado y los reactivos que se emplearían para la detección. Luego se analizó la cantidad del sustrato que se fosforiló por medio de una determinación de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu hasta la estreptavidina-XL. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico 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). Usualmente, los compuestos de prueba se analizaron en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes que variaron entre 20 µM y 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de diluciones se preparó por separado, antes llevar a cabo el análisis con

soluciones concentradas 100 veces en DMSO, sobre la base de diluciones en serie de 1:3,4), con cada concentración por duplicado, y el valor de la IC_{50} se determinó sobre la base de un ajuste con 4 parámetros usando un software local.

Análisis de la quinasa MKNK1 en presencia de un nivel elevado de ATP

La actividad de inhibición de los compuestos de acuerdo con la presente invención sobre MKNK1 se determinó después de llevar a cabo una preincubación con MKNK1, en presencia de un nivel elevado de ATP, sobre la base de un análisis de TR-FRET, según se describe a continuación.

Como enzima, se usó una proteína de fusión recombinante que comprendió la glutatión-S-transferasa (el extremo N de la GST) y la quinasa MKNK1 humana completa (los aminoácidos 1-424, T344D, número de acceso BAA 19885.1), que habían sido expresadas en células de insectos mediante el uso de un sistema de expresión en baculovirus y que habían sido purificadas por medio de una cromatografía de afinidad en sefarosa con glutatión, de Carna Biosciences (producto N° 02-145). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-IKKRKLTRRKSLKG (con el extremo C en forma de amida), que puede

adquirirse, por ejemplo, en la compañía Biosyntan (Berlin-Buch, Alemania).

En el análisis, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en cada cavidad de una placa de microtitulación que comprendió 384 cavidades negras con un volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de la quinasa MKNK1 en un amortiguador de ensayo acuoso (que comprendió HEPES 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 5 mM, ditiotreitol 1,0 mM y 0,005% (v/v) de Nonidet-P40, de Sigma) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22°C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la quinasa. Luego se inició la reacción de la quinasa agregando 3 µl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 3,3 mM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 2 mM) y el sustrato (0,1 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 0,06 µM) en el amortiguador del ensayo, y se incubó la mezcla resultante a 22°C durante un período de reacción de 25 minutos. La concentración de la quinasa MKNK1 en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima, y

fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el rango lineal. La concentración típica fue de aproximadamente 0,003 µg/ml. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el proceso de TR-FRET (estreptavidina-XL665 5 nM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, un anticuerpo contra la proteína ribosomal S6 (pSer236) 1 nM, de Invitrogen, N° 44921G, y una proteína G marcada con EU-W1024 LANCE 1 nM, de Perkin-Elmer, producto N° AD0071), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,1 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un amortiguador de HEPES/NaOH 50 mM que presentó un pH de 7,5).

La mezcla resultante se incubó a 1 hora a 22°C, de manera tal de posibilitar la formación de un complejo entre el péptido biotinilado y los reactivos que se emplearían para la detección. Luego se analizó la cantidad del sustrato que se fosforiló por medio de una determinación de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu hasta la estreptavidina-XL. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG

Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico 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). Usualmente, los compuestos de prueba se analizaron en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes que variaron entre 20 µM y 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de diluciones se preparó por separado, antes llevar a cabo el análisis con soluciones concentradas 100 veces en DMSO, sobre la base de diluciones en serie, aunque la concentración exacta varió en función de las pipetas que se emplearon), con cada concentración por duplicado, y el valor de la IC_{50} se determinó. Los datos se ilustran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	MKNK1 IC_{50} [nM]
1	64
2	707

Example	MKNK1 IC_{50} [nM]
22	21
23	23

3	80
4	21
5	21
6	12
7	65
8	42
9	49
10	33
11	62
12	24
13	17
14	7
15	4
16	19
17	33
18	19
19	21
20	26
21	19

24	20
25	13
26	14
27	13
28	19
29	20
30	16
31	26
32	25
33	96
34	71
35	75
36	91
37	56
38	25
39	41
40	6
41	11
42	11

Ensayo de quinasa MKNK con alto contenido de ATP

Se cuantificó la actividad inhibidora de MKNK con alto contenido de ATP de compuestos de la presente invención después de su preincubación con MKNK empleando el ensayo de MKNK con alto contenido de ATP basado en TR-FRET según se describe en los siguientes

párrafos.

Se adquirió de Invitrogen (producto N° PV5608) una proteína de fusión recombinante de Glutationa-S-Transferasa (GST, N-terminal) y MKNK humana de longitud completa (número de acceso de Genbank NP_ 060042,2), expresada en células de insecto usando un sistema de expresión de baculovirus, purificada por cromatografía por afinidad en glutationa sefarosa, y activada *in vitro* con MAPK12, y se utilizó como enzima. Como sustrato para la reacción con quinasa se utilizó el péptido biotinilado biotina-Ahx-IKKRKLTRRKSLKG (C terminal en forma de amida) que se puede adquirir por ejemplo de la compañía Biosyntan (Berlin-Buch, Alemania).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100x del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtítulo negra de bajo volumen, de 384 pocillos (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de MKNK en solución acuosa amortiguadora de pH de ensayo [HEPES 50 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 5 mM, ditiotreitol 1,0 mM, 0,005% (v/v) Nonidet-P40 (G-Biosciences, St. Louis, EE.UU.)] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22°C para permitir la pre-unión de los compuestos de prueba a la enzima antes del inicio de la reacción con quinasa. Luego, la

reacción con quinasa se inició por agregado de 3 µl de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 3,3 mM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl era 2 mM) y sustrato (0,1 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl era 0,06 µM) en solución amortiguadora de pH de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 30 min a 22°C. Se ajustó la concentración de MKNK, dependiendo de la actividad del lote de enzima y se seleccionó de manera que fuese apropiada para conservar al ensayo en el rango lineal, las concentraciones típicas estuvieron dentro del rango de 0,0045 µg/ml. La reacción se detuvo por agregado de 5 µl de una solución de reactivos de detección para TR-FRET (estreptavidina-XL665 5 nM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-proteína ribosómica S6 (pSer236) 1 nM de Invitrogen [# 44921G] y ProteínaG marcada LANCE EU-W1024 1 nM [Perkin-Elmer, producto N° AD0071]) en un solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, 0,1 % (p/v) albúmina de suero bovino en HEPES 50 mM pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó durante 1 h a 22°C para permitir la formación del complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Subsiguientemente, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado por medición de la transferencia

de la energía de resonancia del quelato con Eu a la estreptavidina-XL665. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm en n lector de TR-FRET, por ejemplo un aparato Ferastar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, de todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Usualmente los compuestos de prueba se probaron en la misma placa de microtítulo a 11 diferentes concentraciones en el rango de entre 20 µM y 0,1 nM (por ejemplo 20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, preparando las series de dilución por separado antes del ensayo desde el nivel de las soluciones concentradas 100x en DMSO por diluciones en serie, las concentraciones exactas pueden variar, dependiendo de la pipeta que se utilice) en valores por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores IC_{50}.

Ensayo de EGFR quinasa

La actividad inhibidora de EGFR de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el

ensayo de EGFR basado en TR-FRET según se describe en los siguientes párrafos.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) purificado por afinidad por las células A431 de carcinoma humano (Sigma-Aldrich, # E3641) se usó como quinasa. Como sustrato para la reacción con quinasa se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-AEEEEYFELVAKKK (C terminal en forma de amida) que se puede adquirir por ejemplo de la compañía Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Alemania).

Para el ensayo se pipetearon 50 nL de una solución concentrada 100x del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtítulo negra de bajo volumen, de 384 pocillos (Greiner Bio-one, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µL de una solución acuosa para el ensayo de EGFR [HEPES 50 mM /HCl pH 7,0, $MgCl_2$ 1 mM, $MnCl_2$ 5 mM, orto-vanadato de sodio activado 0,5 mM, 0,005% (v/v) de Tween-20] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22°C para permitir la pre-unión de los compuestos de prueba a la enzima antes del inicio de la reacción con quinasa. Luego, la reacción con quinasa se inició por el agregado de 3 µL de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl era 10 µM) y sustrato (1,67 µM => la concentración final en el volumen de

ensayo de 5 µl era 1 µM) en solución amortiguadora de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 30 min a 22°C. La concentración de EGFR se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzima y se seleccionó la apropiada para mantener al ensayo en el rango lineal, las concentraciones típicas estuvieron en el rango de 3 U/ml. La reacción se detuvo por agregado de 5 µl de una solución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina-XL665 0,1 µM [Cis Biointernational] y Quelato PT66-Tb 1 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con quelato de terbio de Cis Biointernational [en lugar del quelato PT66-Tb, también se puede usar criptato PT66-Eu de Perkin Elmer]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 80 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES 50 mM pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL665 y al Quelato de PT66-Eu. Subsiguientemente se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado por medición de la transferencia de la energía de resonancia desde el quelato de PT66-Eu a la estreptavidina-XL665. Luego, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 337 nm en un lector de HTRF, por ejemplo

un aparato Ferastar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm se usó como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, de todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Usualmente los compuestos de prueba se probaron en la misma placa de microtítulo a 11 diferentes concentraciones en el rango de 20 µM a 0,1 nM (por ejemplo 20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, preparando las series de dilución por separado antes del ensayo en base al nivel de las soluciones concentradas 100x en DMSO por diluciones en serie, las concentraciones exactas pueden variar dependiendo de la pipeta que se use) se calcularon valores por duplicado para cada concentración y los valores IC_{50}.

Análisis de la quinasa CDK2/CycE

La actividad inhibidora de CDK2/CycE de los compuestos de acuerdo con la presente invención se cuantificó empleando el ensayo CDK2/CycE TR-FRET que se describe en los siguientes párrafos.

Las proteínas de fusión recombinantes GST, CDK2 humana, GST y CicE humana se adquirieron en ProQinase

GmbH (Freiburg, Alemania). En particular, se trató de proteínas que habían sido expresadas en células de insectos (Sf9) y que habían sido purificadas por medio de una cromatografía de afinidad en sefarosa con glutatión. Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlin, Alemania).

En el análisis, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en cada cavidad de una placa de microtitulación que comprendió 384 cavidades negras con un volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de la quinasa CDK2/CycE en un amortiguador de ensayo acuoso (que comprendió HEPES 50 mM, pH 8,0, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitol 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM y 0,01% (v/v) de Nonidet-P40, de Sigma) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22°C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la quinasa. Luego se inició la reacción de la quinasa agregando 3 µl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, su

concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato (1,25 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 0,75 µM) en el amortiguador del ensayo, y se incubó la mezcla resultante a 22°C durante un período de reacción de 25 minutos. La concentración de la quinasa PDGFRβ en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima, y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el rango lineal. La concentración típica fue de aproximadamente 130 ng/ml. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el proceso de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, un anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM, de BD Pharmingen, N° 558389, y un anticuerpo anti-ratón del tipo de la IgG LANCE 1,2 nM, que había sido marcado con EU-W1024, de Perkin-Elmer, producto N° AD0077, aunque en su lugar también puede usarse un anticuerpo anti-ratón del tipo de la IgG marcado con un criptato de terbio de Cisbio Bioassays), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un amortiguador de HEPES/NaOH 100 mM que presentó un pH de 7).

La mezcla resultante se incubó a 1 hora a 22°C, de manera tal de posibilitar la formación de un complejo entre el péptido biotinilado y los reactivos que se emplearían para la detección. Luego se analizó la cantidad del sustrato que se fosforiló por medio de una determinación de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu hasta la estreptavidina-XL. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico 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). Usualmente, los compuestos de prueba se analizaron en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes que variaron entre 20 µM y 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de diluciones se preparó por separado, antes llevar a cabo el análisis con soluciones concentradas 100 veces en DMSO, sobre la

base de diluciones en serie de 1:3,4), con cada concentración por duplicado, y el valor de la IC_{50} se determinó.

Análisis de la quinasa PDGFRβ

La actividad inhibidora de PDGFRβ de los compuestos de acuerdo con la presente invención se cuantificó empleando el ensayo PDGFRβ HTRF que se describe en los siguientes párrafos.

Como quinasa, se usó una proteína de fusión GST-His, que comprendió un fragmento del extremo C la quinasa PDGFRβ humana (los aminoácidos 561-1106), que había sido expresada en células de insectos (SF9) y había sido purificada sobre la base de una cromatografía de afinidad, de Proqinase (Friburgo, Alemania). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el copolímero biotinilado poli-Glu,Tyr (4:1) (N° 61GT0BLA), de Cis Biointernational (Marcoule, Francia).

En el análisis, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en cada cavidad de una placa de microtitulación que comprendió 384 cavidades negras con un volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de la quinasa PDGFRβ en un amortiguador de ensayo acuoso (que

comprendió HEPES 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitol 2,5 mM y 0,01% (v/v) de Triton-X100, de Sigma) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22°C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la quinasa. Luego se inició la reacción de la quinasa agregando 3 µl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato (2,67 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 1 µM) en el amortiguador del ensayo, y se incubó la mezcla resultante a 22°C durante un período de reacción de 45 minutos. La concentración de la quinasa PDGFRβ en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima, y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el rango lineal. La concentración típica de la enzima (es decir, la concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl) fue de aproximadamente 125 pg/µl. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el proceso de HTRF (estreptavidina-XLent 200 nM, de Cis Biointernational, y un quelato de PT66-Eu 1,4 nM, un anticuerpo anti-

fosfo-tirosina marcado con un quelato de europio de Perkin Elmer, aunque en su lugar también puede usarse el criptato de Pt66-Tb marcado con un quelato de PT66-Eu, de Cis Biointernational), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un amortiguador de HEPES/NaOH 50 mM que presentó un pH de 7,5).

La mezcla resultante se incubó por 1 hora a 22°C para permitir la unión del péptido biotinilado a la estreptavidina- XLent y el quelato de PT66-Eu. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de PT66-Eu hacia la estreptavidina-XLent. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de HTRF, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico 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). Normalmente, los compuestos de prueba eran

evaluados en la misma placa para microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el rango entre 20 µM y 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo a nivel de soluciones madre 100x con diluciones en serie 1:3) con valores por duplicado para cada concentración y los valores de IC_{50} se calcularon.

Análisis de la quinasa Fyn

Como quinasa, se usó el dominio de la quinasa recombinante de la quinasa T-Fyn humana, que comprendía una marca de His6 en el extremo C, que había sido expresado en células de insectos que habían sido infectadas con un baculovirus (de Invitrogen, P3042). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-KVEKIGEGTYGVV (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Alemania).

En el análisis, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en cada cavidad de una placa de microtitulación que comprendió 384 cavidades negras con un volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de la

quinasa T-Fyn en un amortiguador de ensayo acuoso (que comprendió HEPES 25 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 25 mM, ditiotreitol 2 mM, 0,1% (p/v) de albúmina de suero bovino y 0,03% (v/v) de Nonidet-P40, de Sigma) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22°C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la quinasa. Luego se inició la reacción de la quinasa agregando 3 µl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato (2 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 1,2 µM) en el amortiguador del ensayo, y se incubó la mezcla resultante a 22°C durante un período de reacción de 45 minutos. La concentración de la quinasa Fyn en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima, y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el rango lineal. La concentración típica fue de 0,13 nM. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el proceso de HTRF (estreptavidina-XL 0,2 µM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, y un quelato de PT66-Eu 0,66 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con

un quelato de europio de Perkin Elmer, aunque en su lugar también puede usarse el criptato de Pt66-Tb marcado con un quelato de PT66-Eu, de Cis Biointernational), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 125 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un amortiguador de HEPES/NaOH 50 mM que presentó un pH de 7,5).

La mezcla resultante se incubó por 1 hora a 22°C para permitir la unión del péptido biotinilado a la estreptavidina- XL y el quelato de PT66-Eu. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de PT66-Eu hacia la estreptavidina-XL. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de HTRF, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico 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). Normalmente, los compuestos de prueba eran

evaluados en la misma placa para microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el rango entre 20 µM y 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo a nivel de soluciones madre 100x con diluciones en serie 1:3) con valores por duplicado para cada concentración y los valores de IC_{50} se calcularon.

Análisis de la quinasa Flt4

La actividad inhibidora de Flt4 de los compuestos de acuerdo con la presente invención se cuantificó empleando el ensayo Flt4 TR-FRET que se describe en los siguientes párrafos.

Como quinasa, se usó una proteína de fusión GST-His, que comprendió un fragmento del extremo C la quinasa Flt4 humana (los aminoácidos 799-1298), que había sido expresada en células de insectos (SF9) y había sido purificada sobre la base de una cromatografía de afinidad, de Proqinase (Friburgo, Alemania). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-GGEEEEYFELVKKKK (con el extremo C en forma de amida, de Biosyntan, Berlin-Buch, Alemania).

En el análisis, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de

prueba en DMSO en cada cavidad de una placa de microtitulación que comprendió 384 cavidades negras con un volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de la quinasa Flt4 en un amortiguador de ensayo acuoso (que comprendió HEPES 25 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitol 2 mM, 0,01% (v/v) de Triton-X100 (Sigma), EGTA 0,5 mM y β-fosfo-glicerol 5 mM) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22°C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la quinasa. Luego se inició la reacción de la quinasa agregando 3 µl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato (2,67 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 1 µM) en el amortiguador del ensayo, y se incubó la mezcla resultante a 22°C durante un período de reacción de 45 minutos. La concentración de la quinasa Flt4 en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima, y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el rango lineal. La concentración típica de la enzima (es decir, la concentración final en el volumen

que se empleó en el análisis, 5 µl) fue de aproximadamente 120 pg/µl. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el proceso de HTRF (estreptavidina-XL665 30 nM, de Cis Biointernational, y un criptato de PT66-Tb 1 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con un criptato de terbio, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un amortiguador de HEPES/NaOH 50 mM que presentó un pH de 7,5).

La mezcla resultante se incubó por 1 hora a 22°C para permitir la unión del péptido biotinilado a la estreptavidina- XL665 y el criptato de PT66-Tb. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el criptato de PT66-Tb hacia la estreptavidina-XL665. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de HTRF, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico

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). Normalmente, los compuestos de prueba eran evaluados en la misma placa para microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el rango entre 20 µM y 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo a nivel de soluciones madre 100x con diluciones en serie 1:3) con valores por duplicado para cada concentración y los valores de IC_{50}.

Análisis de la quinasa TrkA

La actividad inhibidora de TrkA de los compuestos de acuerdo con la presente invención se cuantificó empleando el ensayo TrkA HTRF que se describe en los siguientes párrafos.

Como quinasa, se usó una proteína de fusión GST-His, que comprendió un fragmento del extremo C la quinasa TrkA humana (los aminoácidos 443-796), que había sido expresada en células de insectos (SF9) y había sido purificada sobre la base de una cromatografía de afinidad, de Proqinase (Friburgo, Alemania). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el copolímero biotinilado poli-Glu,Tyr

(4:1) (N° 61GT0BLA), de Cis Biointernational (Marcoule, Francia).

En el análisis, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en cada cavidad de una placa de microtitulación que comprendió 384 cavidades negras con un volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de la quinasa TrkA en un amortiguador de ensayo acuoso (que comprendió MOPS/HCl 8 mM, pH 7,0, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitol 1 mM, 0,01% (v/v) de NP-40 (de Sigma) y EDTA 0,2 mM) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22°C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la quinasa. Luego se inició la reacción de la quinasa agregando 3 µl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato (2,27 µg/ml, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 1,36 µg/ml, es decir, aproximadamente 30 nM) en el amortiguador del ensayo, y se incubó la mezcla resultante a 22°C durante un período de reacción de 60 minutos. La concentración de la quinasa TrkA en el

análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima, y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el rango lineal. La concentración típica de la enzima (es decir, la concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl) fue de aproximadamente 20 pg/µl. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el proceso de HTRF (estreptavidina-XL665 30 nM, de Cis Biointernational, y un quelato de PT66-Eu 1,4 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con un quelato de europio de Perkin Elmer, aunque en su lugar también puede usarse el criptato de Pt66-Tb marcado con un quelato de PT66-Eu, de Cis Biointernational), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un amortiguador de HEPES/NaOH 50 mM que presentó un pH de 7,5).

La mezcla resultante se incubó por 1 hora a 22°C para permitir la unión del péptido biotinilado a la estreptavidina-XL665 y el quelato de PT66-Eu. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de PT66-Eu hacia la estreptavidina-XL665. Por consiguiente, se midieron las emisiones de

fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de HTRF, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico 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). Normalmente, los compuestos de prueba eran evaluados en la misma placa para microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el rango entre 20 µM y 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo a nivel de soluciones madre 100x con diluciones en serie 1:3) con valores por duplicado para cada concentración y los valores de IC_{50} se calcularon.

Análisis de la fosforilación AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209

El análisis de la fosforilación AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209 se emplea para determinar la fosforilación endógena en los lisados celulares eIF4E. Con la tecnología AlphaScreen SureFire, es posible detectar las proteínas fosforiladas en los lisados

celulares. En este análisis, se capturan complejos de anticuerpos en forma de sándwich, que solamente pueden formarse en presencia del analito (p-eIF4E Ser209), con las esferas donantes y aceptoras de AlphaScreen, de manera tal que se localizan prácticamente en el mismo sitio. La excitación de las esferas donante da como resultado la liberación de moléculas de oxígeno individuales, lo a su vez que desencadena una cascada de transferencia de energía en las esferas aceptoras que se traduce en la emisión de luz a 520-620 nm.

Análisis Surefire EIF4e AlphaScreen en células A549, con una estimulación con 20% de FCS

En este análisis, se emplearon los conjuntos de elementos de análisis AlphaScreen SureFire p-eIF4E Ser209 10K y AlphaScreen ProteinA (para determinar las proteínas de 10 K), de Perkin Elmer.

El primer día, se sembraron 50000 células A549 en una placa de 96 cavidades, con 100 µl del medio de cultivo por cavidad (se trató de un medio F12 de DMEM/Hams, con glutamina estable y 10% de FCS), y se realizó una incubación a 37°C. Una vez fijadas las células, el medio se cambió por un medio de privación (que fue un medio DMEM con 0,1% de FCS, sin glucosa, con glutamina y con el agregado de 5 g/l de maltosa). El segundo día, los compuestos de prueba fueron

sometidos a una serie de diluciones en 50 µl del medio de privación, con una concentración final DMSO de 1%, para luego aplicarlos sobre las células A549 en las placas de prueba, en una concentración final que varió entre 10 nM y 10 µM, en función de su actividad. Las células tratadas fueron incubadas a 37°C durante 2 horas. Se agregaron 37 µl de FCS a las cavidades (de manera tal de obtener una concentración final de FCS de 20%) durante 20 minutos. Posteriormente, se removió el medio y se lisaron las células mediante el agregado de 50 µl del amortiguador de lisis. Las placas se agitaron nuevamente en un agitador para placas durante 10 minutos. Después de llevar a cabo la lisis durante 10 minutos, se transfirieron 4 µl del lisado a una placa de 384 cavidades (que fue una placa Proxiplate, de Perkin Elmer) y se agregaron 5 µl de un amortiguador de reacción que estuvo combinado con una mezcla que comprendió el amortiguador de activación y las esferas aceptoras de AlphaScreen. Las placas se sellaron con una película adhesiva TopSeal-A y se agitaron suavemente en un agitador para placas durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego se agregaron 2 µl de un amortiguador de dilución que comprendió las esferas donantes de AlphaScreen bajo una iluminación tenue, se sellaron las placas nuevamente con una película

adhesiva TopSeal-A y se las cubrió con papel de aluminio. Se llevó a cabo una incubación adicional durante 2 horas, con agitación suave a temperatura ambiente. Las placas se analizaron con un lector EnVision (de Perkin Elmer), mediante el uso del programa de AlphaScreen. Cada punto de datos (cada dilución de los compuestos) se analizó por triplicado.

Ensayos de proliferación

El ensayo de proliferación de células tumorales que se puede utilizar para probar los compuestos de la presente invención incluye una lectura que se denomina ensayo de viabilidad de células por luminiscencia CellTiter-Glow® desarrollado por Promega® (B.A. Cunningham, "A Growing Issue: Cell Proliferation Assays, Modern kits ease quantification of cell growth", *The Scientist* **2001**, 15(13), 26; S.P. Crouch et al., "The use of ATP bioluminiscence as a measure of cell proliferation and cytotoxicity", *Journal of Immunological Methods* **1993**, 160, 81-88), que mide la inhibición de la proliferación celular. La generación de una señal de luminiscencia corresponde a la cantidad de ATP presente, que es directamente proporcional al número de células metabólicamente activas (en proliferación).

Ensayo *in vitro* de proliferación de células

tumorales:

Se ponen en placas células tumorales cultivadas (MOLM-13 (células humanas de leucemia mieloide aguda que se obtienen de DSMZ # ACC 554), JJN-3 (células humanas de leucemia de células plasmáticas que se obtienen de DSMZ # ACC 541), Ramos (RA1) (células humanas de linfoma de Burkitt que se obtienen de ATCC # CRL-159)) con una densidad de 2.500 células/pocillo (JJN-3), 3.000 células/pocillo (MOLM-13), 4.000 células/pocillo (Ramos (RA1)), en una placa de multitítulo de 96 pocillos (Costar 3603 fondo negro/transparente) en 100 µL de su respectivo medio de cultivo suplementado con 10% de suero fetal bovino. Después de 24 horas, se mide la viabilidad de las células de una placa (placa del punto cero). Luego, se agregan a placa del punto cero 70 µL/pocillo de solución CTG (solución Cell Titer Glo de Promega (N° de catálogo G755B y G756B)). Las placas se mezclan durante dos minutos en una sacudidora orbital para asegurar la lisis de las células y se incuban durante diez minutos a temperatura ambiente en la oscuridad para estabilizar la señal de luminiscencia. Las muestras se leen en un lector de placas VICTOR 3. En paralelo, se diluyen en medio de cultivo en series los compuestos de prueba, y se pipetean en las placas de prueba 50 µL de 3x

diluciones/pocillo (concentraciones finales: 0 µM, así como también en el rango de 0,001-30 µM). La concentración final del solvente dimetil sulfóxido es 0,3-0,4%. Las células se incuban durante 3 días en presencia de sustancias de prueba. A los pocillos de prueba se les agregan 105 µL/pocillo de solución CTG (Solución Cell Titer Glo de Promega (N° de catálogo G755B y G756B)). Las placas se mezclan durante 2 minutos en una sacudidora orbital para asegurar la lisis de las células y se incuban durante 10 min a temperatura ambiente en la oscuridad para estabilizar la señal de luminiscencia. Las muestras se leen en un lector de placas VICTOR 3. El cambio en el número de células, como porcentaje, se calcula por normalización de los valores medidos a los valores de extinción de la placa del punto cero (= 0%) y la extinción de las células sin tratar (0 µm) (= 100%).

Resumen de líneas celulares para los ensayos de proliferación

Línea celular	**Origen**	**Número de células/pocillo**	**Medio de cultivo**
MOLM-13 (que se obtienen de DSMZ	leucemia mieloide aguda humana	3000	RPMI 1640 con glutamina estable con 10% de Suero

# ACC 554)			Fetal Bovino
JJN-3 (que se obtienen de DSMZ # ACC 541)	leucemia de células plasmáticas humana	2500	45% de medio Eagle modificado de Dulbecco con glutamina estable, 45% de medios Iscove modificados de Dulbecco con glutamina estable y 10% de Suero Fetal Bovino
Ramos (RA1) (que se obtienen de ATCC # CRL-159)	linfoma de Burkitt humano	4000	Medios RPMI 1640 con glutamina estable con 10% de Suero Fetal Bovino

De esta manera, puede concluirse que los

compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben de manera eficaz una o más quinasas, por lo que son apropiados en el tratamiento o la profilaxis de aquellas enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria inapropiada están mediados por la vía MKNK, más particularmente donde las enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada abarcan los tumores hematológicos, los tumores sólidos o las metástasis de éstos, por ejemplo, la leucemia, el síndrome mielodisplástico, el linfoma maligno, los tumores en la cabeza o en el cuello, lo que abarca los tumores y las metástasis en el cerebro, los tumores en el tórax, lo que abarca los tumores que afectan a las células pulmonares no pequeñas o pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios, los tumores ginecológicos de otro tipo, los

tumores urológicos, lo que abarca los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel, los sarcomas y las metástasis de éstos.