

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 559**

51 Int. Cl.:  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/4985** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 31/53** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08780617 .0**  
96 Fecha de presentación: **09.05.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2150553**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.02.2010**

54 Título: **COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS CONDENSADOS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASAS.**

30 Prioridad:  
**09.05.2007 US 916838 P**  
**09.05.2007 US 916846 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.01.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.01.2012**

73 Titular/es:  
**Abbott Laboratories**  
**Dept 0377 Bldg. AP6A-1A 100 Abbott Park Road**  
**Abbott Park, IL 60064, US**

72 Inventor/es:  
**MICHAELIDES, Michael, R. y**  
**Ji, Zhiqin**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 372 559 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos condensados como inhibidores de proteína quinasas

5 **Campo de la Invención**

Esta invención se refiere a compuestos que inhiben proteína quinasas tales como Aurora quinasas, composiciones que contienen los compuestos y métodos de tratamiento de las enfermedades utilizando los compuestos.

10 **Antecedentes de la Invención**

La mitosis es un procedimiento por medio del cual se segrega una copia completa de un genoma duplicado por el aparato del huso mitótico en dos células hijas. Se ha encontrado que las aurora-quinasas, reguladores mitóticos clave requeridos para la estabilidad del genoma, son expresadas en exceso en tumores humanos.

15 El documento WO 2007/041712 describe pirazolopirimidinas como inhibidores de proteína quinasas y/o quinasas reguladoras del ciclo celular, composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más de tales compuestos, métodos para la preparación de dichas pirazolopirimidinas y composiciones farmacéuticas, y métodos de tratamiento, prevención, inhibición, o mejora de una o más enfermedades asociadas con las proteína quinasas o las quinasas reguladoras del ciclo celular utilizando tales compuestos o composiciones farmacéuticas.

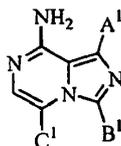
25 El documento WO 2005/097800 describe proteína quinasas heterobíclicas sustituidas en la posición 6,6 del anillo que inhiben la enzima IGF-1R y son útiles para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer, inflamación, psoriasis, alergia/asma, enfermedades y afecciones del sistema inmunitario, enfermedades y afecciones del sistema nervioso central.

30 El documento WO 2005/037836 describe inhibidores de tirosina quinasa de imidazo[1,5-a]pirazina que inhiben la enzima IGF-1R y son útiles para el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades y afecciones que responden al tratamiento por medio de la inhibición de tirosina quinasas.

Por lo tanto en la actualidad existe la necesidad en las técnicas terapéuticas de compuestos que inhiban las Aurora quinasas, composiciones que comprenden inhibidores y métodos de tratamiento de enfermedades durante los cuales las Aurora quinasas están desreguladas o expresadas en exceso.

35 **Compendio de la Invención**

Una realización de esta invención, por lo tanto, se refiere a compuestos que inhiben las Aurora quinasas, compuestos que tienen la Fórmula I



(I),

40 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  
 A<sup>1</sup> es C(O)NHR<sup>1</sup>, C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)R<sup>1</sup>, NHC(O)NHR<sup>1</sup>, NHC(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>C(O)NHR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, OC(O)OR<sup>1</sup>, NHC(O)OR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)OR<sup>1</sup> o R<sup>5</sup>;  
 B<sup>1</sup> y C<sup>1</sup> son independientemente H, C(O)NHR<sup>1</sup>, C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)R<sup>1</sup>, NHC(O)NHR<sup>1</sup>, NHC(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>C(O)NHR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, OC(O)OR<sup>1</sup>, NHC(O)OR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)OR<sup>1</sup> o R<sup>5</sup>; donde  
 R<sup>1</sup> es R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup>;  
 R<sup>2</sup> es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>2</sup>A; R<sup>2</sup>A es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;  
 50 R<sup>3</sup> es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>3</sup>A; R<sup>3</sup>A es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;  
 R<sup>4</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>4</sup>A; R<sup>4</sup>A es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;  
 55 R<sup>5</sup> es alquilo, alquenilo, o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, S(O)R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>6</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>6</sup>, C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>6</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, NHC(O)OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>,

NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>6</sup>, NHC(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R<sup>6</sup> es R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9A</sup>;

R<sup>7</sup> es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>7A</sup>; R<sup>7A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>8</sup> es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>8A</sup>; R<sup>8A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>9</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>9A</sup>; R<sup>9A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>9A</sup> es alquilo, alquenilo, o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

donde cada uno de los radicales cíclicos no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o dos o tres o cuatro o cinco de R<sup>30</sup>, OR<sup>30</sup>, OCH<sub>2</sub>R<sup>30</sup>, SR<sup>30</sup>, S(O)R<sup>30</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>30</sup>, C(O)R<sup>30</sup>, CO(O)R<sup>30</sup>, OC(O)R<sup>30</sup>, OC(O)OR<sup>30</sup>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>30</sup>, N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>30</sup>, C(O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>30</sup>, NHC(O)NHR<sup>30</sup>, NHC(O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>30</sup>C(O)NHR<sup>30</sup>, NR<sup>30</sup>C(O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>30</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>30</sup>, C(O)NR<sup>30</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>30</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>30</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH<sub>2</sub>, C(N)NHR<sup>30</sup>, C(N)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, OH, (O), N<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R<sup>30</sup> es R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>33</sup> o R<sup>34</sup>;

R<sup>31</sup> es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>31A</sup>; R<sup>31A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>32</sup> es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>32A</sup>; R<sup>32A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>33</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>33A</sup>; R<sup>33A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>34</sup> es alquilo, alquenilo, o alquenilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R<sup>35</sup>, OR<sup>35</sup>, SR<sup>35</sup>, S(O)R<sup>35</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>35</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>35</sup>, N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>35</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>35</sup>, C(O)N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>35</sup>, NR<sup>35</sup>C(O)R<sup>35</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>35</sup>, NR<sup>35</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>35</sup>, NHC(O)OR<sup>35</sup>, NR<sup>35</sup>C(O)OR<sup>35</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>35</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>35</sup>, NHC(O)R<sup>35</sup>, NHC(O)N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>35</sup>C(O)N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R<sup>35</sup> es R<sup>36</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>38</sup> o R<sup>39</sup>;

R<sup>36</sup> es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>36A</sup>; R<sup>36A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>37</sup> es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>37A</sup>; R<sup>37A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>38</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>38A</sup>; R<sup>38A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>39</sup> es alquilo, alquenilo o alquenilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con R<sup>40</sup>;

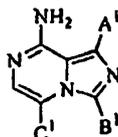
R<sup>40</sup> es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo;

donde los radicales representados por R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>37</sup> y R<sup>38</sup> no están sustituidos o están sustituidos independientemente con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, OH, (O)OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, R<sup>45</sup>, OR<sup>45</sup>, SR<sup>45</sup>, S(O)R<sup>45</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>45</sup>, C(O)NHR<sup>45</sup>, C(O)N(R<sup>45</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>45</sup>, NR<sup>45</sup>C(O)R<sup>45</sup>, NHC(O)NHR<sup>45</sup>, NHC(O)N(R<sup>45</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>45</sup>C(O)NHR<sup>45</sup>, NR<sup>45</sup>C(O)N(R<sup>45</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>45</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>45</sup>)<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>45</sup>, NR<sup>45</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>45</sup>, OC(O)OR<sup>45</sup>, NHC(O)OR<sup>45</sup> o NR<sup>45</sup>C(O)OR<sup>45</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>45</sup> es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres de R<sup>50</sup>, F, Cl, Br, I, OH, C(O)OH, NO<sub>2</sub> o NH<sub>2</sub> seleccionados independientemente; y

R<sup>50</sup> es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula I



(I),

o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde

A<sup>1</sup> es C(O)NH-fenilo;

B<sup>1</sup> y C<sup>1</sup> son independientemente H, o, R<sup>4</sup>;

donde cada uno de los radicales cíclicos no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o dos o

tres o cuatro o cinco de  $R^{30}$ ,  $NHC(O)R^{30}$ ,  $NHC(O)NHR^{30}$ , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;  
 $R^{30}$  es  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ , o  $R^{34}$ ;

$R^{32}$  es heteroarilo

5  $R^{34}$  es alquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

$R^{35}$  es  $R^{36}$ , o  $R^{37}$ ;

$R^{36}$  es fenilo;

$R^{37}$  es heteroarilo

10 donde los radicales representados por  $R^{31}$  y  $R^{36}$  no están sustituidos o están sustituidos independientemente con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I seleccionados independientemente,

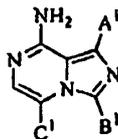
y  $R^{45}$  es alquilo, que no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I u OH seleccionados independientemente.

15 Otra realización más se refiere a composiciones que comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula I.

Otra realización más se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula I, para su uso en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cérvix, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de piel, cáncer de estómago y cáncer de tiroides en un mamífero, por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de Fórmula I con o sin administrar también radioterapia al mismo.

### Descripción Detallada de la Invención

25 Una realización de la invención se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula I



(I),

o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde

30  $A^1$  es  $C(O)NHR^1$ ,  $C(O)N(R^1)_2$ ,  $NHC(O)R^1$ ,  $NR^1C(O)R^1$ ,  $NHC(O)NHR^1$ ,  $NHC(O)N(R^1)_2$ ,  $NR^1C(O)NHR^1$ ,  $NR^1C(O)N(R^1)_2$ ,  $SO_2NHR^1$ ,  $SO_2N(R^1)_2$ ,  $NHSO_2R^1$ ,  $NR^1SO_2R^1$ ,  $OC(O)OR^1$ ,  $NHC(O)OR^1$ ,  $NR^1C(O)OR^1$  o  $R^5$ ;

30  $B^1$  y  $C^1$  son independientemente H,  $C(O)NHR^1$ ,  $C(O)N(R^1)_2$ ,  $NHC(O)R^1$ ,  $NR^1C(O)R^1$ ,  $NHC(O)NHR^1$ ,  $NHC(O)N(R^1)_2$ ,  $NR^1C(O)NHR^1$ ,  $NR^1C(O)N(R^1)_2$ ,  $SO_2NHR^1$ ,  $SO_2N(R^1)_2$ ,  $NHSO_2R^1$ ,  $NR^1SO_2R^1$ ,  $OC(O)OR^1$ ,  $NHC(O)OR^1$ ,  $NR^1C(O)OR^1$  o  $R^5$ ; donde

$R^1$  es  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^4$ ;

35  $R^2$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^2A$ ;  $R^2A$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

$R^3$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^3A$ ;  $R^3A$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

40  $R^4$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^4A$ ;  $R^4A$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

$R^5$  es alquilo, alquenilo, o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de  $R^6$ ,  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $S(O)R^6$ ,  $SO_2R^6$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^6$ ,  $C(O)N(R^6)_2$ ,  $NHC(O)R^6$ ,  $NR^6C(O)R^6$ ,  $NHSO_2R^6$ ,  $NR^6SO_2R^6$ ,  $NHC(O)OR^6$ ,  $NR^6C(O)OR^6$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^6$ ,  $SO_2N(R^6)_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)R^6$ ,  $NHC(O)N(R^6)_2$ ,  $NR^6C(O)N(R^6)_2$ , OH, (O), C(O)OH, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

45  $R^6$  es  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , o  $R^{9A}$ ;

$R^7$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{7A}$ ;  $R^{7A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

50  $R^8$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{8A}$ ;  $R^{8A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

$R^9$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{9A}$ ;  $R^{9A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

55  $R^{9A}$  es alquilo, alquenilo, o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de  $NH_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ , OH, (O), C(O)OH, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

donde cada uno de los radicales cíclicos no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o dos o

- tres o cuatro o cinco de  $R^{30}$ ,  $OR^{30}$ ,  $OCH_2R^{30}$ ,  $SR^{30}$ ,  $S(O)R^{30}$ ,  $SO_2R^{30}$ ,  $C(O)R^{30}$ ,  $CO(O)R^{30}$ ,  $OC(O)R^{30}$ ,  $OC(O)OR^{30}$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{30}$ ,  $N(R^{30})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{30}$ ,  $C(O)N(R^{30})_2$ ,  $NHC(O)R^{30}$ ,  $NHC(O)NHR^{30}$ ,  $NHC(O)N(R^{30})_2$ ,  $NR^{30}C(O)NHR^{30}$ ,  $NR^{30}C(O)N(R^{30})_2$ ,  $C(O)NHOH$ ,  $C(O)NHOR^{30}$ ,  $C(O)NHSO_2R^{30}$ ,  $C(O)NR^{30}SO_2R^{30}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{30}$ ,  $SO_2N(R^{30})_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $C(O)H$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(N)NH_2$ ,  $C(N)NHR^{30}$ ,  $C(N)N(R^{30})_2$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $N_3$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$  seleccionados independientemente;  $R^{30}$  es  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  o  $R^{34}$ ;
- $R^{31}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{31}A$ ;  $R^{31}A$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- $R^{32}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{32}A$ ;  $R^{32}A$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- $R^{33}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{33}A$ ;  $R^{33}A$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- $R^{34}$  es alquilo, alquenilo, o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de  $R^{35}$ ,  $OR^{35}$ ,  $SR^{35}$ ,  $S(O)R^{35}$ ,  $SO_2R^{35}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{35}$ ,  $N(R^{35})_2$ ,  $C(O)R^{35}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{35}$ ,  $C(O)N(R^{35})_2$ ,  $NHC(O)R^{35}$ ,  $NR^{35}C(O)R^{35}$ ,  $NHSO_2R^{35}$ ,  $NR^{35}SO_2R^{35}$ ,  $NHC(O)OR^{35}$ ,  $NR^{35}C(O)OR^{35}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{35}$ ,  $SO_2N(R^{35})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{35}$ ,  $NHC(O)R^{35}$ ,  $NHC(O)N(R^{31})_2$ ,  $NR^{35}C(O)N(R^{35})_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$  seleccionados independientemente;  $R^{35}$  es  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$  o  $R^{39}$ ;
- $R^{36}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{36}A$ ;  $R^{36}A$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- $R^{37}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{37}A$ ;  $R^{37}A$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- $R^{38}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{38}A$ ;  $R^{38}A$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- $R^{39}$  es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con  $R^{40}$ ;
- $R^{40}$  es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo;
- donde los radicales representados por  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$  y  $R^{38}$  no están sustituidos o están sustituidos independientemente con uno o dos o tres de  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $OH$ ,  $(O)OH$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $OH$ ,  $R^{45}$ ,  $OR^{45}$ ,  $SR^{45}$ ,  $S(O)R^{45}$ ,  $SO_2R^{45}$ ,  $C(O)NHR^{45}$ ,  $C(O)N(R^{45})_2$ ,  $NHC(O)R^{45}$ ,  $NR^{45}C(O)R^{45}$ ,  $NHC(O)NHR^{45}$ ,  $NHC(O)N(R^{45})_2$ ,  $NR^{45}C(O)NHR^{45}$ ,  $NR^{45}C(O)N(R^{45})_2$ ,  $SO_2NHR^{45}$ ,  $SO_2N(R^{45})_2$ ,  $NHSO_2R^{45}$ ,  $NR^{45}SO_2R^{45}$ ,  $OC(O)OR^{45}$ ,  $NHC(O)OR^{45}$  o  $NR^{45}C(O)OR^{45}$  seleccionados independientemente;
- $R^{45}$  es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres de  $R^{50}$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $OH$ ,  $C(O)OH$ ,  $NO_2$  o  $NH_2$  seleccionados independientemente; y  $R^{50}$  es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo.

- Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula I descrita anteriormente, donde
- $A^1$  es  $C(O)NHR^1$ ,  $C(O)N(R^1)_2$ ,  $NHC(O)R^1$ ,  $NR^1C(O)R^1$ ,  $NHC(O)NHR^1$ ,  $NHC(O)N(R^1)_2$ ,  $NR^1C(O)NHR^1$ ,  $NR^1C(O)N(R^1)_2$ ,  $SO_2NHR^1$ ,  $SO_2N(R^1)_2$ ,  $NHSO_2R^1$ ,  $NR^1SO_2R^1$ ,  $OC(O)OR^1$ ,  $NHC(O)OR^1$ ,  $NR^1C(O)OR^1$  o  $R^5$ ;
- $B1$  y  $C1$  son independientemente  $H$ ,  $C(O)NHR^1$ ,  $C(O)N(R^1)_2$ ,  $NHC(O)R^1$ ,  $NR^1C(O)R^1$ ,  $NHC(O)NHR^1$ ,  $NHC(O)N(R^1)_2$ ,  $NR^1C(O)NHR^1$ ,  $NR^1C(O)N(R^1)_2$ ,  $SO_2NHR^1$ ,  $SO_2N(R^1)_2$ ,  $NHSO_2R^1$ ,  $NR^1SO_2R^1$ ,  $OC(O)OR^1$ ,  $NHC(O)OR^1$ ,  $NR^1C(O)OR^1$  o  $R^5$ ; donde  $R^1$  es  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^4$ ;
- $R^2$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^2A$ ;  $R^2A$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- $R^3$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^3A$ ;  $R^3A$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- $R^4$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^4A$ ;  $R^4A$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- $R^5$  es alquilo, alquenilo, o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de  $R^6$ ,  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $S(O)R^6$ ,  $SO_2R^6$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^6$ ,  $C(O)N(R^6)_2$ ,  $NHC(O)R^6$ ,  $NR^6C(O)R^6$ ,  $NHSO_2R^6$ ,  $NR^6SO_2R^6$ ,  $NHC(O)OR^6$ ,  $NR^6C(O)OR^6$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^6$ ,  $SO_2N(R^6)_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)R^6$ ,  $NHC(O)N(R^6)_2$ ,  $NR^6C(O)N(R^6)_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$  seleccionados independientemente;  $R^6$  es  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , o  $R^{9A}$ ;
- $R^7$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^7A$ ;  $R^7A$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- $R^8$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^8A$ ;  $R^8A$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- $R^9$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^9A$ ;  $R^9A$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>9A</sup> es alquilo, alqueniilo, o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

5 donde cada uno de los radicales cíclicos no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o dos o tres o cuatro o cinco de R<sup>30</sup>, NHC(O)R<sup>30</sup>, NHC(O)NHR<sup>30</sup>, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R<sup>30</sup> es R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>33</sup> o R<sup>34</sup>;

R<sup>31</sup> es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>31A</sup>; R<sup>31A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

10 R<sup>32</sup> es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>32A</sup>; R<sup>32A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>33</sup> es cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueniilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>33A</sup>; R<sup>33A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

15 R<sup>34</sup> es alquilo, alqueniilo, o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R<sup>35</sup>, OR<sup>35</sup>, SR<sup>35</sup>, S(O)R<sup>35</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>35</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>35</sup>, N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>35</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>35</sup>, C(O)N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>35</sup>, NR<sup>35</sup>C(O)R<sup>35</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>35</sup>, NR<sup>35</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>35</sup>, NHC(O)OR<sup>35</sup>, NR<sup>35</sup>C(O)OR<sup>35</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>35</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>35</sup>, NHC(O)R<sup>35</sup>, NHC(O)N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>35</sup>C(O)N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R<sup>35</sup> es R<sup>36</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>38</sup> o R<sup>39</sup>;

20 R<sup>36</sup> es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>36A</sup>; R<sup>36A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>37</sup> es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>37A</sup>; R<sup>37A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

25 R<sup>38</sup> es cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueniilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>38A</sup>; R<sup>38A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>39</sup> es alquilo, alqueniilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con R<sup>40</sup>;

R<sup>40</sup> es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo o heterocicloalquilo;

30 donde los radicales representados por R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>37</sup> y R<sup>38</sup> no están sustituidos o están sustituidos independientemente con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, R<sup>45</sup> seleccionados independientemente; y

R<sup>45</sup> es alquilo, alqueniilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, OH, C(O)OH, NO<sub>2</sub> o NH<sub>2</sub> seleccionados independientemente.

35 En una realización preferida, en el compuesto de Fórmula (1) descrita anteriormente

A<sup>1</sup> es C(O)NHR<sup>1</sup>, C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)R<sup>1</sup>, NHC(O)NHR<sup>1</sup>, NHC(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>C(O)NHR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, OC(O)OR<sup>1</sup>, NHC(O)OR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)OR<sup>1</sup> o R<sup>5</sup>;

40 B1 y C1 son independientemente H, C(O)NHR<sup>1</sup>, C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)R<sup>1</sup>, NHC(O)NHR<sup>1</sup>, NHC(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>C(O)NHR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, OC(O)OR<sup>1</sup>, NHC(O)OR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)OR<sup>1</sup> o R<sup>5</sup>; donde

R<sup>1</sup> es R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> es fenilo;

R<sup>3</sup> es heteroarilo;

R<sup>4</sup> es cicloalquilo;

45 R<sup>5</sup> es alquilo, alqueniilo, o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, S(O)R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>6</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>6</sup>, C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>6</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, NHC(O)OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>6</sup>, NHC(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

50 R<sup>6</sup> es R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, o R<sup>9A</sup>;

R<sup>7</sup> es fenilo;

R<sup>8</sup> es heteroarilo;

R<sup>9</sup> es cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueniilo;

55 R<sup>9A</sup> es alquilo, alqueniilo, o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

donde cada uno de los radicales cíclicos no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o dos o tres o cuatro o cinco de R<sup>30</sup>, NHC(O)R<sup>30</sup>, NHC(O)NHR<sup>30</sup>, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R<sup>30</sup> es R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>33</sup> o R<sup>34</sup>;

60 R<sup>31</sup> es fenilo;

R<sup>32</sup> es heteroarilo;

R<sup>33</sup> es cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueniilo;

R<sup>34</sup> es alquilo, alqueniilo, o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R<sup>35</sup>, OR<sup>35</sup>, SR<sup>35</sup>, S(O)R<sup>35</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>35</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>35</sup>, N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>35</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>35</sup>,

$C(O)N(R^{35})_2$ ,  $NHC(O)R^{35}$ ,  $NR^{35}C(O)R^{35}$ ,  $NHSO_2R^{35}$ ,  $NR^{35}SO_2R^{35}$ ,  $NHC(O)OR^{35}$ ,  $NR^{35}C(O)OR^{35}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{35}$ ,  $SO_2N(R^{35})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{35}$ ,  $NHC(O)R^{35}$ ,  $NHC(O)N(R^{35})_2$ ,  $NR^{35}C(O)N(R^{35})_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$  seleccionados independientemente;

$R^{35}$  es  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$  o  $R^{39}$ ;

$R^{36}$  es fenilo;

$R^{37}$  es heteroarilo;

$R^{38}$  es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno;

$R^{39}$  es alquilo, alqueno o alqueno, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con  $R^{40}$ ;

$R^{40}$  es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno o heterocicloalquilo;

10 donde los radicales representados por  $R^3$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$  y  $R^{38}$  no están sustituidos o están sustituidos independientemente con uno o dos o tres de  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $CF_3$ ,  $R^{45}$  seleccionados independientemente; y

$R^{45}$  es alquilo, alqueno o alqueno, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres de  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $OH$ ,  $C(O)OH$ ,  $NO_2$  o  $NH_2$  seleccionados independientemente.

15 En una realización preferida el compuesto de Fórmula (I) descrita anteriormente es:

8-amino-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-3-metilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida,

8-amino-N-(4-((anilino)carbonil)amino)fenil)-3-metilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida,

8-amino-N-(4-(benzoil)amino)fenil)-3-metilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida,

20 8-amino-3-metil-N-(4-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida,

8-amino-N-(3-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-3-metilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida,

8-amino-N-(3-(((anilino)carbonil)amino)metil)fenil)-3-metilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida,

8-amino-N-(3-(((2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-3-metilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida,

8-amino-N-(3-(((4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-3-metilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida,

25 8-amino-3-metil-N-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida,

8-amino-N-(4-(((3-(2-hidroxi)etil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-3-metilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida,

8-amino-N-(4-(((4-(2-hidroxi)etil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-3-metilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;

8-amino-3-(3-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-3-oxopropil)-N-(3-(((4-

(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;

30 8-amino-N-(3-(((4-(2-cloro)etil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-3-(3-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-3-

oxopropil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;

8-amino-3-(3-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-3-oxopropil)-N-(3-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-

a]pirazino-1-carboxamida;

8-amino-3-(3-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-3-oxopropil)-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-

35 a]pirazino-1-carboxamida,

o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención se refiere a una composición que comprende un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula I descrita anteriormente.

Otra realización más de la invención se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula I como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cérvix, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de piel, cáncer de estómago o cáncer de tiroides en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.

Otra realización de la invención se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula I

o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde

$A^1$  es  $C(O)NH$ -fenilo;

$B1$  y  $C1$  son independientemente  $H$  o  $R^4$ ;

$R^4$  es cicloalquilo;

donde cada uno de los radicales cíclicos no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o dos o tres o cuatro o cinco de  $R^{30}$ ,  $NHC(O)R^{30}$ ,  $NHC(O)NHR^{30}$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$  seleccionados independientemente;

$R^{30}$  es  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ , o  $R^{34}$ ;

$R^{31}$  es fenilo;

$R^{32}$  es heteroarilo;

$R^{34}$  es alquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con  $NHSO_2R^{35}$ ,  $NHC(O)NHR^{35}$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ , o  $I$ ;

$R^{35}$  es  $R^{36}$ , o  $R^{37}$ ;

$R^{36}$  es fenilo;

$R^{37}$  es heteroarilo;

donde los radicales representados por  $R^{31}$  y  $R^{36}$  no están sustituidos o están sustituidos independientemente con

uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, R<sup>45</sup> seleccionados independientemente; y R<sup>45</sup> es alquilo, que no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, u OH seleccionados independientemente.

5 Preferiblemente, el compuesto de Fórmula (I) es

8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-N-(4-((anilino)carbonil)amino)fenil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((3-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 10 8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-(((piridin-3-ilamino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilfenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 15 8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)-3-metilfenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-metil-4-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 20 8-amino-N-(3-(((4-cloro-2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-N-(3-(((anilino)carbonil)amino)metil)fenil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-(((3,4-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 25 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-(((2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-(((4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-N-(3-(((3-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-N-(3-(((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 30 8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((piridin-3-ilamino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-(((fenilsulfonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Otra realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula I so como se ha descrito anteriormente.

Otra realización más de la invención se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula I como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cervix, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de piel, cáncer de estómago o cáncer de tiroides en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.

45 Los radicales variables de los compuestos de la presente memoria están representados por identificadores (letras mayúsculas con subíndices numéricos y/o alfabéticos) y se pueden expresar específicamente.

Se pretende que se entienda que las valencias apropiadas se mantienen para todos los radicales y sus combinaciones, ya que los radicales monovalentes que tienen más de un átomo se anclan a través de sus extremos izquierdos.

50 También se pretende que se entienda que una realización específica de un radical variable puede ser igual o diferente que otra realización específica que tenga el mismo identificador.

El término "radical cíclico", según se utiliza en la presente memoria, significa benceno, cicloalcano, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquenilo, heteroareno, heteroarilo, heterocicloalcano, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquenilo y fenilo.

El término "cicloalcano", según se utiliza en la presente memoria, significa cicloalcano C<sub>3</sub>, cicloalcano C<sub>4</sub>, cicloalcano C<sub>5</sub> y cicloalcano C<sub>6</sub>.

60 El término "cicloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa cicloalquilo C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>5</sub> y cicloalquilo C<sub>6</sub>.

El término "cicloalqueno", según se utiliza en la presente memoria, significa cicloalqueno C<sub>4</sub>, cicloalqueno C<sub>5</sub> y

cicloalqueno C<sub>6</sub>.

El término "cicloalquenilo", según se utiliza en la presente memoria, significa cicloalquenilo C<sub>4</sub>, cicloalquenilo C<sub>5</sub> y cicloalquenilo C<sub>6</sub>.

5 El término "heteroareno", según se utiliza en la presente memoria, significa furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina y 1,2,3-triazol.

10 El término "heteroarilo", según se utiliza en la presente memoria, significa furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo y 1,2,3-triazolilo.

15 El término "heterocicloalcano", según se utiliza en la presente memoria, significa cicloalcano que tiene uno o dos o tres radicales CH<sub>2</sub> remplazados con O, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH seleccionados independientemente y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados con N y también significa cicloalcano que tiene uno o dos o tres radicales CH<sub>2</sub> no remplazados o remplazados con O, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH seleccionados independientemente y uno o dos radicales CH remplazados con N.

20 El término "heterocicloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa cicloalquilo que tiene uno o dos o tres radicales CH<sub>2</sub> remplazados con O, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH seleccionados independientemente y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados con N y también significa cicloalquilo que tiene uno o dos o tres radicales CH<sub>2</sub> no remplazados o remplazados con O, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH seleccionados independientemente y uno o dos radicales CH remplazados con N.

25 El término "heterocicloalqueno", según se utiliza en la presente memoria, significa cicloalqueno que tiene uno o dos o tres radicales CH<sub>2</sub> remplazados con O, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH seleccionados independientemente y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados con N y también significa cicloalqueno que tiene uno o dos o tres radicales CH<sub>2</sub> no remplazados o remplazados con O, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH seleccionados independientemente y uno o dos radicales CH remplazados con N.

30 El término "heterocicloalquenilo", según se utiliza en la presente memoria, significa cicloalquenilo que tiene uno o dos o tres radicales CH<sub>2</sub> remplazados con O, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH seleccionados independientemente y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados con N y también significa cicloalquenilo que tiene uno o dos o tres radicales CH<sub>2</sub> no remplazados o remplazados con O, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH seleccionados independientemente y uno o dos radicales CH remplazados con N.

35 El término "alquenilo", según se utiliza en la presente memoria, significa alquenilo C<sub>2</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>, alquenilo C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>5</sub> y alquenilo C<sub>6</sub>.

40 El término "alquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa alquilo C<sub>1</sub>, alquilo C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>5</sub> y alquilo C<sub>6</sub>.

45 El término "alquinilo", según se utiliza en la presente memoria, significa alquinilo C<sub>2</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>, alquinilo C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>5</sub> y alquinilo C<sub>6</sub>.

50 Los compuestos de esta invención pueden contener átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S, donde los términos "R" y "S" son los definidos en Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen los átomos de carbono sustituidos asimétricamente con cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicos en esos átomos. A los átomos que tienen un exceso de una configuración sobre la otra se les asigna la configuración en exceso, preferiblemente un exceso de aproximadamente 85%-90%, más preferiblemente un exceso de aproximadamente 95% - 99%, y aún más preferiblemente un exceso mayor de aproximadamente 99%. Por lo tanto, se pretende que esta invención abarque las mezclas racémicas y los diastereoisómeros relativos y absolutos de los compuestos de las mismas.

55 Los compuestos de esta invención pueden contener también enlaces dobles carbono-carbono o enlaces dobles carbono-nitrógeno en la configuración Z o E, en la que el término "Z" representa los dos sustituyentes más grande en el mismo lado de un enlace doble carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "E" representa los dos sustituyentes más grandes en lados opuestos de un enlace doble carbono-carbono o carbono-nitrógeno. Los compuestos de esta invención pueden existir también en forma de una mezcla de isómeros "Z" y "E".

60 Los compuestos de esta invención pueden existir también en forma de tautómeros o mezclas en equilibrio de los mismos donde un protón de un compuesto se desplaza de un átomo a otro. Los ejemplos de los tautómeros incluyen, pero no están limitados a, ceto-enol, fenol-ceto, oxima-nitroso, nitro-aci, imina-enamina y similares.

Los compuestos de esta invención que contienen radicales NH, C(O)OH, OH o SH pueden tener anclados radicales formadores de profármacos. Los radicales formadores de profármacos se eliminan por medio de procedimientos metabólicos y liberan los compuestos que tienen los NH, C(O)OH, OH o SH liberados in vivo. Los profármacos son útiles para ajustar tales propiedades farmacocinéticas de los compuestos como la solubilidad y/o el carácter hidrófobo, la absorción en el tracto gastrointestinal, la biodisponibilidad, la penetración en los tejidos, y la tasa de aclaramiento.

Los metabolitos de los compuestos que tienen la Fórmula I producidos por medio de procedimientos metabólicos in vitro o in vivo, pueden tener también utilidad para el tratamiento de enfermedades asociadas con la expresión en exceso o la desregulación de las proteína quinasas.

Ciertos compuestos precursores que se pueden metabolizar in vitro o in vivo para formar compuestos que tienen la Fórmula I también pueden tener utilidad para el tratamiento de enfermedades asociadas con la expresión en exceso o la desregulación de las proteína quinasas.

Los compuestos que tienen la Fórmula I pueden existir en forma de sales de adición de ácido, sales de adición de base o zwitteriones. Las sales de los compuestos que tienen la Fórmula I se preparan durante su aislamiento o después de su purificación. Las sales de adición de ácido son aquellas derivadas de la reacción de un compuesto que tiene la Fórmula I con un ácido. Por lo tanto, se pretende que las sales que incluyen las sales acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, formato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, lactobionato, lactato, maleato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, para-toluenosulfonato y undecanoato de los compuestos que tienen Fórmula I estén abarcadas por esta invención. Las sales de adición de base de los compuestos son aquellas derivadas de la reacción de los compuestos que tienen la Fórmula I con el bicarbonato, carbonato, hidróxido o fosfato de cationes tales como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio.

Los compuestos que tienen la Fórmula I se pueden administrar, por ejemplo, bucalmente, oftálmicamente, oralmente, osmóticamente, parenteralmente (intramuscularmente, intraperitonealmente, intraarterialmente, intravenosamente, subcutáneamente), rectalmente, tópicamente, transdérmicamente, vaginalmente y intraarterialmente así como mediante inyección intraarticular, infusión, y colocación en el organismo, tal como, por ejemplo, la vasculatura.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto que tiene la Fórmula I dependen del receptor del tratamiento, la enfermedad tratada y su gravedad, la composición que lo comprende, el tiempo de administración, la ruta de administración, la duración del tratamiento, la potencia, la tasa de aclaramiento y de si se administra o no simultáneamente otro fármaco. La cantidad de un compuesto que tiene la Fórmula I utilizado para elaborar una composición que se va a administrar a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis sencillas contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

Los compuestos que tienen la Fórmula I se pueden administrar con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, pero no están limitados a, agentes de encapsulación y aditivos tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de revestimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes disgregantes, emulsionantes, expansores, cargas, agentes aromatizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes liberadores, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes reductores de la tensión superficial, mezclas de los mismos y similares.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I que se va a administrar oralmente incluyen, pero no están limitados a, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa sódica, sales de fosfato de sodio, laurilsulfato de sodio, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I que se van a administrar oftálmicamente u oralmente incluyen, pero no están limitados a, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos y sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva,

polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I que se va a administrar osmóticamente incluyen, pero no están limitados a, clorofluorohidrocarbonos, etanol, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I que se van a administrar parenteralmente incluyen, pero no están limitados a, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, disolución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, U.S.P. o solución isotónica de cloruro de sodio, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I que se van a administrar rectalmente o vaginalmente incluyen, pero no están limitados a, manteca de cacao, polietilenglicol, cera, mezclas de los mismos y similares.

Se espera también que los compuestos que tienen la Fórmula I sean útiles como agentes quimioterapéuticos combinados con actinomicinas, agentes alquilantes, antraciclinas, antifolatos, agentes antiestrogénicos, anti-metabolitos, anti-andrógenos, agentes antimicrotúbulos, inhibidores de aromatasas, bleomicinas, inhibidores de la adenosin trifosfato (ATP)asa de  $Ca^{2+}$ , análogos de citosina, deltoides/retinoides, inhibidores de la dihidrofolato reductasa, inhibidores de la topoisomerasa de ácido desoxirribonucleico (DNA), neurotoxinas dopaminérgicas, glucocorticoides, inhibidores de la histona desacetilasa, terapias hormonales, agentes inmunoterapéuticos, inhibidores de la inosina monofosfato (IMP) deshidrogenasa, inhibidores de la isoprenilación, agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante, inhibidores de la diana de la rapamicina (mTOR) de mamíferos, inhibidores de la multiresistencia a fármacos (MDR), mitomicinas, terapias fotodinámicas, inhibidores del proteosoma, compuestos que contienen platino, radiación, inhibidores de receptores de tirosina quinasa, inhibidores de ribonucleótido reductasa, miméticos de tromboespondina, análogos de uracilo, alcaloides de vinca, y análogos de vitamina D3 tales como, pero no limitados a, radiación y o un agente quimioterapéutico adicional o agentes quimioterapéuticos adicionales tales como N-Ac-Sar-Gly-Val-D-alol-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o una de sus sales, actinomicina D, AG13736, 17-ailamino-17-desmetoxigeldanamicina, 9-aminocamptotecina, N-(4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea o una de sus sales, N-(4-(4-aminotieno(2,3-d)pirimidin-5-il)fenil)-N'-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea o una de sus sales, anastozol, AP-23573, asparaginasa, azacitidina, bevacizumab, bicalutamida, flutamida a2, bleomicina b2, bortezomib, busulfán, campatecinas, carboplatino, carmustina (BCNU), CB1093, cetuximab, CHOP (C: Cytoxan® (ciclofosfamida); H: Adriamicina® (hidroxidoxorubicina); O: Vincristina (Oncovin®); P: prednisona), clorambucil, CHIR<sup>2</sup>58, cisplatino, CNF-101, CNF-1001, CNF-2024, CP547632, crisnatol, citarabina, ciclofosfamida, citosin arabinósido, daunorrubicina, dacarbazina, dactinomicina, dasatinib, daunorrubicina, deferoxamina, desmetoxihipocrelinas A, depsipéptido, dexametasona, 17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxigeldanamicina, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, EB1089, epotilón D, epirubicina, 5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida (EICAR), erlotinib, etopósido, everolimus, 5-fluorouracilo (5-FU), floxuridina, fludarabina, flutamida, gefitinib, geldanamicina, gemcitabina, goserelina, N-(2-(4-hidroxianilino)-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida o una de sus sales, hidroxiiurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, interferón-α, interferón-γ, IPI-504, irinotecán, KH 1060, lapatanib, LAQ824, acetato de leuprolida, letrozol, lomustina (CCNU), lovastatina, megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, 1-metil-4-fenilpiridinio, MG132, mitomicina, mitoxantrona, MLN-518, MS-275, ácido micofenólico, mitomicina C, nitrosoureas, oxaliplatino, paclitaxel, PD98059, peplomina, fotosensibilizador Pc4, ftalocianina, pirarrubicina, plicamicina, prednisona, procarbina, PTK787, PU24FCI, PU3, radicol, raloxifeno, rapamicina, raltitrexed, retinoides tales como feurretinida, ribavirina, rituximab (Rituxin®), sorafenib, estaurosporina, esteroides tales como dexametasona y prednisona, suberilanolida ácido hidroxámico, sunitinib, tamoxifeno, taxol, temozolamida, temsirolimo, tenipósido, taspigargina, tioguanina, trombospondina-1, tiazofurina, topotecán, trapoxina, trastuzumab, treosulfán, tricostatina A, trimetrexato, trofosfamida, factor de necrosis tumoral, ácido valproico, VER<sup>4</sup>9009, verapamilo, vertoporfina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vitamina D3, VX-680, zactima, ZK-EPO, zorrubicina o combinaciones de los mismos.

Para determinar la actividad de los compuestos representativos de la invención, se incubaron enzima Aurora B Activa (residuos recombinantes 1-344) e INCENP (proteína de fusión GST recombinante de Upstate) en pocillos de una placa de 384 pocillos con los residuos 1-21 de péptido histona H<sub>3</sub> biotinilada (Upstate), ATP 1 mM, y diversas concentraciones de inhibidores en un tampón Hepes, pH 7,4 que contenía MgCl<sub>2</sub>, ortovanadato de sodio, y Triton X-100. Al cabo de 1 hora, la reacción se detuvo con EDTA y se añadieron criptato de europio anti-fosfo-histona H<sub>3</sub> (Cis-Bio) y SA-APC (Phycolink, Prozyme) para detectar el fosfopéptido. La cantidad de fosforilación se determinó por medio de la razón de fluorescencia resuelta en tiempo de las señales a 665 nm y 615 nm. Las CI<sub>50</sub> se calcularon por medio de un ajuste exponencial de los valores de inhibición con las concentraciones de inhibidor utilizando un soporte lógico Assay Explorer y se muestran en la TABLA 1.

TABLA 1

0,003	0,005	0,008	0,008
0,008	0,009	0,010	0,010
0,011	0,014	0,015	0,017
0,020	0,025	0,027	0,029
0,029	0,035	0,035	0,036
0,038	0,045	0,071	0,087
0,087	0,103	0,146	0,168
0,192	0,440	0,670	0,715
1,016	1,596	1,765	1,817

Estos datos demuestran la utilidad de los compuestos que tienen la Fórmula I como inhibidores de la Aurora-quinasa B.

5 Se espera que, puesto que los compuestos que tienen la Fórmula I inhiben la actividad de la Aurora-quinasa B, puedan también tener utilidad como inhibidores de proteína quinasas que tienen una homología estructural próxima a ésta, tales como, por ejemplo, la Aurora-quinasa A y la Aurora-quinasa C.

10 La homología estructural entre Proteína Quinasas A, B y C es referida en Nature Reviews/Cancer, Vol. 4 de Diciembre de 2004.

15 Por lo tanto, se espera que los compuestos que tienen la Fórmula I tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan proteína quinasas tales como cualquiera o todos los miembros de la familia Aurora-quinasa.

20 Las enfermedades que implican la expresión en exceso o la desregulación de los miembros de la familia Aurora-quinasa incluyen, pero no están limitadas a, neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, micloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia de células T aguda, carcinoma de células basales, carcinoma de conductos biliares, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer de cérvix, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma de células B grandes difuso, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama de receptor de estrógenos positivo, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, enfermedad de cadenas pesadas, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiomasarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfagioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (Hodgkin's y non-Hodgkin's), malignidades y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, malignidades linfoides con origen en células T o células B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, oligodendroglioma, cancer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer de recto, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumores testiculares, cáncer uterino y tumor de Wilm.

40 También se espera que los compuestos que tienen la Fórmula I inhiban el crecimiento de las células derivadas de un cáncer o neoplasma tal como cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama de receptor de estrógenos positivo), cáncer de colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), linfoma (incluyendo folicular o de células B Grandes Difuso), linfoma (incluyendo linfoma no Hodgkin), neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata (incluyendo cáncer de próstata insensible a hormonas) y cáncer testicular (incluyendo cáncer testicular de células germinales).

50 También se espera que los compuestos que tienen la Fórmula I inhiban el crecimiento de las células derivadas de un cáncer pediátrico o neoplasma tal como rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rhabdomyosarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma de células grandes anaplásico pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratoide/rabdoide pediátrico atípico del sistema nervioso central, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitt pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilm de histología favorable pediátrico, glioblastoma pediátrico,

meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis derivada de neuroblastoma pediátrico, cánceres de células pre-B pediátrico (tales como la leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rabdoide pediátrico, rabdomiosarcoma pediátrico, y cánceres de células T pediátricos tales como linfoma y cáncer de piel.

- 5 Se espera que los compuestos que tienen la Fórmula I sean útiles cuando se utilicen con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, inhibidores de la aurora quinasa, inhibidores de la familia de proteínas Bcl-2 (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-2, Bcl-w, Bfl-1), inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de quinasa dependiente de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, inhibidores de receptor del oncogen viral homólogo derivado de leucemia (ErbB2), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de proteína HSP-90 de choque térmico, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, agentes inmunológicos, antibióticos intercalantes, inhibidores de quinasas, inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos, inhibidores de la señal regulada por quinasas extracelulares activadas por mitógenos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), agentes quimioterapéuticos de platino, inhibidores de quinasa tipo polo, inhibidores del proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de receptores de tirosina quinasa, retinoides/alcaloides de plantas deltoides, inhibidores de la topoisomerasa y similares.

Loa agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apazicuona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carbocuna, carmustina (BCNU), clorambucil, Cloretazina<sup>®</sup> (VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, trofosfamida y similares.

Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores de la tirosina quinasa receptora específica del endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor-2 de crecimiento insulínico (IGFR-2), inhibidores metaloproteínasa-2 de la matriz (MMP-2), inhibidores de la metaloproteínasa-9 de la matriz (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), inhibidores de la tirosina quinasa receptora del factor de crecimiento endotelial vascular análogos de trombospondina (VEGFR) y similares.

Los inhibidores de la aurora quinasa incluyen AZD-1152, MLN-8054, VX-680 y similares.

Los inhibidores de los miembros de la familia de proteínas Bcl AT-101 ((-)-gospol), GENASENSE<sup>®</sup> (G3139 o oblimersen (oligonucleótido antisentido dirigido a Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax) y similares.

Los inhibidores de la quinasa Bcr-Abl incluyen DASATINIB<sup>®</sup> (BMS-354825), GLEEVEC<sup>®</sup> (imatinib) y similares.

Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA<sup>®</sup> (etoricoxib), BEXTRA<sup>®</sup> (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX<sup>®</sup> (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX<sup>®</sup> (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX<sup>®</sup> (rofecoxib) y similares.

Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFr, vacuna EGF, EMD-7200, ERBITUX<sup>®</sup> (cetuximab), HR<sup>3</sup>, anticuerpos IgA, IRESSA<sup>®</sup> (gefitinib), TARCEVA<sup>®</sup> (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, TYKERB<sup>®</sup> (lapatinib) y similares.

Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), Herceptina<sup>®</sup> (trastuzumab), TYKERB<sup>®</sup> (lapatinib), OMNITARG<sup>®</sup> (2C4, pertuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER<sup>2</sup> (vacuna HER<sup>2</sup>), APC-8024 (vacuna HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7, her2lgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER<sup>2</sup>, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

Los inhibidores de la histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.

Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamycin, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB<sup>®</sup>, NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.

Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.

Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus y similares.

5 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC<sup>®</sup> (salsalato), DOLOBID<sup>®</sup> (diflunisal), MOTRIN<sup>®</sup> (ibuprofeno), ORUDIS<sup>®</sup> (cetoprofeno), RELAFEN<sup>®</sup> (nabumetona), crema con ibuprofeno FELDENE<sup>®</sup> (piroxicam), ALEVE<sup>®</sup> y NAPROSYN<sup>®</sup> (naproxeno), VOLTAREN<sup>®</sup> (diclofenaco), INDOCIN<sup>®</sup> (indometacina), CLINORIL<sup>®</sup> (sulindac), TOLECTIN<sup>®</sup> (tolmetina), LODINE<sup>®</sup> (etodolac), TORADOL<sup>®</sup> (cetorolac), DAYPRO<sup>®</sup> (oxaprozina) y similares.

10 Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.

Los agentes quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN<sup>®</sup> (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN<sup>®</sup> (carboplatino), satraplatino y similares.

15 Los inhibidores de la quinasa tipo Polo incluyen BI-2536 y similares.

Los análogos de trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.

20 Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN<sup>®</sup> (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME<sup>®</sup>, axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, Macugen (pegaptamib), NEXAVAR<sup>®</sup> (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), (PTK-787, ZK-222584), SUTENT<sup>®</sup> (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, vatalanib, ZACTIMA<sup>®</sup> (vandetanib, ZD-6474) y similares.

25 Los antimetabolitos incluyen ALIMTA<sup>®</sup> (premetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA<sup>®</sup> (capecitabina), carmofur, LEUSTAT<sup>®</sup> (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, citosin arabinósido, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR, enocitabina, etnilcitidina, fludarabina, hidroxurea, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o combinado con leucovorina, GEMZAR<sup>®</sup> (gemcitabina), hidroxurea, ALKERAN<sup>®</sup> (melfalán), mercaptopurina, 6-mercaptopurin ribósido, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, Ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

30 Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes aclarubicina, actinomicina D, amrrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE<sup>®</sup> (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX<sup>®</sup> o MYOCET<sup>®</sup> (doxorubicina), elsamitrucina, epirubicina, glarbuicina, ZAVEDOS<sup>®</sup> (idarrubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, estimalamer, estreptozocina, VALSTAR<sup>®</sup> (valrubicina), zinostatina y similares.

35 Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen aclarubicina, 9-aminocamptotecina, amonafide, amsacrina, becatecarina, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR<sup>®</sup> (hidrocloruro de irinotecan), camptotecina, CARDIOXANE<sup>®</sup> (dexrazoxina), diflomotecan, edotecarina, ELLENCE<sup>®</sup> o PHARMORUBICIN<sup>®</sup> (epirubicina), etopósido, exatecán, 10-hidroxycamptotecina, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrona, oatecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecán y similares.

40 Los anticuerpos incluyen AVASTIN<sup>®</sup> (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX<sup>®</sup> (cetuximab), HUMAX-CD4<sup>®</sup> (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, PANOREX<sup>®</sup> (edrecolomab), RENCAREX<sup>®</sup> (WX G250), RITUXAN<sup>®</sup> (rituximab), ticilimumab, trastuzimab y similares.

45 Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX<sup>®</sup> (anastrozol), AROMASIN<sup>®</sup> (exemestano), arzoxifeno, CASODEX<sup>®</sup> (bicalutamida), CETROTIDE<sup>®</sup> (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN<sup>®</sup> (trilostano), dexametasona, DROGENIL<sup>®</sup>, (flutamida), VISTA<sup>®</sup> (raloxifeno), fadrozol, FARESTON<sup>®</sup> (toremifeno), FASLODEX<sup>®</sup> (fulvestrant), FEMARA<sup>®</sup>, (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL<sup>®</sup> o RENAGEL<sup>®</sup> (doxercalciferol), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE<sup>®</sup> (megesterol), MIFEPREX<sup>®</sup> (mifepristona), NILANDRON<sup>®</sup> (nilutamida), NOLVADEX<sup>®</sup> (citrate de tamoxifeno), PLENAXIS<sup>®</sup> (abarelix), prednisona, PROPECIA<sup>®</sup> (finasterida), rilostano, SUPREFACT<sup>®</sup> (buserelina), TRELSTAR<sup>®</sup> (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)), vantas, VETORYL<sup>®</sup>, (trilostano o modrastano), ZOLADEX<sup>®</sup> (fosrelina, goserelina) y similares.

50 Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN<sup>®</sup> (aliretinoina), ATRAGEN<sup>®</sup> (tretinoína liposomal), TARGRETIN<sup>®</sup> (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

55 Los alcaloides de plantas incluyen, pero no están limitados a, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

Los inhibidores del proteosoma incluyen VELCADE<sup>®</sup> (bortezomib), MG132, NP1-0052, PR-171 y similares.

Los ejemplos de los agentes inmunológicos incluyen interferones y otros agentes potenciadores de la respuesta

inmunitaria. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-la, ACTIMMUNE<sup>®</sup> (interferón gamma-1b), o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE<sup>®</sup> BAM-002, BEROMUN<sup>®</sup> (tasonermina), BEXXAR<sup>®</sup> (tositumomab), CamPath<sup>®</sup> (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 asociado al linfocito citotóxico), decarbazina, denileuquina, epratuzumab, GRANOCYTE<sup>®</sup> (lenograstim), lentinan, interferón alfa leucocítico, imiquimod, MDX-010, vacuna de melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG<sup>®</sup> (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN<sup>®</sup> (filgrastim), OncoVAC-CL, OvaEJR<sup>®</sup> (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE<sup>®</sup>, sargaramostim, sizofilan, teceleukin, TheraCys<sup>®</sup>, ubenimex, VIRULIZIN<sup>®</sup>, Z-100, WF-10, PROLEUKIN<sup>®</sup> (aldesleuquina), ZADAXIN<sup>®</sup> (timalfasina), ZENAPAX<sup>®</sup> (daclizumab), ZEVALIN<sup>®</sup> (90Y-Ibritumomab tiuxetano) y similares.

Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento, o la diferenciación de células tisulares para dirigirlas para que tengan actividad antitumoral e incluyen crestina, lentinan, sizofiran, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o Arabinósido C), citosin arabinósido, doxifluridina, FLUDARA<sup>®</sup> (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR<sup>®</sup> (gemcitabina), TOMUDEX<sup>®</sup> (ratitrexed), TROXATYL<sup>®</sup> (triacetiluridina, troxacitabina) y similares.

Los análogos de purina incluyen LANVIS<sup>®</sup> (tioguanina) y PURI-NETHOL<sup>®</sup> (mercaptapurina).

Los agentes antimetabólicos incluyen batabulina, epotilón D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE<sup>®</sup> (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881, vinflunina, ZK-EPO y similares.

También se pretende que los compuestos de la presente invención se utilicen como radiosensibilizador que intensifica la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de la radioterapia incluyen, pero no están limitados a, radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada y no sellada.

Además, los compuestos que tienen la Fórmula I se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE<sup>®</sup> (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN<sup>®</sup>, ALTOCOR<sup>®</sup> o MEVACOR<sup>®</sup> (lovastatina), AMPLIGEN<sup>®</sup> (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN<sup>®</sup> (exisulinda), AREDIA<sup>®</sup> (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-dione-androsta-1,4-dieno), AVAGE<sup>®</sup> (tazaroteno), AVE-8062, BEC2 (mitumomab), cachectinas o cachexina (factor de necrosis tumoral), canvacina (vacuna), CeaVac<sup>®</sup> (vacuna para el cáncer), CELEUK<sup>®</sup> (celmoleuquina), CEPLENE<sup>®</sup> (dihidrocloruro de histamina), CERVARIX<sup>®</sup> (vacuna para el papilomavirus humano), CHOP<sup>®</sup> (C: CYTOXAN<sup>®</sup> (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN<sup>®</sup> (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (ONCOVIN<sup>®</sup>); P: prednisona), CyPat<sup>®</sup>, combrestatina A4P, DAB(389)EGF o TransMID-107R<sup>®</sup> (toxinas de la difteria), dacarbazina, dactinomomicina, ácido 5,6-dimetilxantenon-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON<sup>®</sup> (lactato de escualamina), DIMERICINE<sup>®</sup> (loción liposómica T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecano), enzastaurina, EP0906, GARDASIL<sup>®</sup> (papilomavirus humano cuadrivalente (Tipos 6, 11, 16, 18) vacuna recombinante), gastrinmune, genasense, GMK (vacuna conjugada con gangliosido), GVAX<sup>®</sup> (vacuna para el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxicarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), exotoxina de pseudomonas IL-13, interferón- $\gamma$ , JUNOVAN<sup>®</sup> o MEPACT<sup>®</sup> (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilenotetrahidrofolato, mitofosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT<sup>®</sup> (AE-941), NEUTREXIN<sup>®</sup> (glucuronato de trimetrexato), NIPENT<sup>®</sup> (pentostatina), ONCONASE<sup>®</sup> (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE<sup>®</sup> (tratamiento vacuna de melanoma), OncoVAX (vacuna de IL-2), ORATHECIN<sup>®</sup> (rubitecano), OSIDEM<sup>®</sup> (fármaco celular con una base de anticuerpo), OvaEJR<sup>®</sup> MAb (anticuerpo monoclonal murino), paditaxel, PANDIMEX<sup>®</sup> (agliconas de saponinas de ginseng que comprenden 20(S)-protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)-protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC<sup>®</sup>-VF (vacuna para el cáncer en investigación), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB<sup>®</sup> (catumaxomab), REVLIMID<sup>®</sup> (lenalidomida), RSR<sup>1</sup>3 (efaproxiral), SOMATULINE<sup>®</sup> LA (lanreotida), SORIATANE<sup>®</sup> (acitretina), estaurosporina (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN<sup>®</sup> (bexaroteno), Taxoprexin<sup>®</sup> (DHA-paclitaxel), TELCYTA<sup>®</sup> (TLK286), temilifeno, TEMODAR<sup>®</sup> (temozolomida), tesimalifeno, talidomida, THERATOPE<sup>®</sup> (STn-KLH), timitaq (dihidrocloruro de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFerade<sup>®</sup> (adenovector: portador de ADN que contiene el gen para el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ), TRACLEER<sup>®</sup> o ZAVESCA<sup>®</sup> (bosentano), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX<sup>®</sup> (trioxido de arsénico), VIRULIZIN<sup>®</sup>, ucraina (derivado de alcaloides de la planta celandina mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN<sup>®</sup> (motexafin gadolinio), XINLAY<sup>®</sup> (atrasentano), XYOTAX<sup>®</sup> (paclitaxel poliglumex), YONDELIS<sup>®</sup> (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD<sup>®</sup> (dexrazoxano), zometa (ácido zolendrónico), zorrubicina y similares.

También se espera que los compuestos que tienen la Fórmula 1 inhiba el crecimiento de las células derivadas de un cáncer o neoplasma pediátrico incluyendo rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rhabdomyosarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma de células grandes anaplásico pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratoide/rabdoide

atípico pediátrico del sistema nervioso central, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitt pediátrico, cánceres de la familia de tumores de Ewing pediátricos tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilm de histología favorable pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis derivada de neuroblastoma pediátrico, cánceres de células pre-B pediátrico (tales como la leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rabdoide pediátrico, rabdomiosarcoma pediátrico, y cánceres de células T pediátricos tales como linfoma y cáncer de piel y similares (Solicitud de Patente de los Estados Unidos del mismo propietario con el Núm. de Serie 10/988.338), Cancer Res., 2000, 60, 6101-10); y los trastornos autoinmunitarios incluyen, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias, trombocitopenia y similares (Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3:378-384; Br. J. Haematol. 2000 Sep; 110(3): 584-90; Blood 2000 Feb 15;95(4):1283-92; y New England Journal of Medicine 2004 Sep; 351(14): 1409-1418).

Por ejemplo, la implicación de las Aurora quinasas en el cáncer de vejiga, el cáncer de mama, el cáncer de cérvix, el cáncer de colon, el cáncer de endometrio, el cáncer de esófago, el cáncer de pulmón, el cáncer de ovario, el cáncer de páncreas, el cáncer de próstata, el cáncer de recto, el cáncer de piel, el cáncer de estómago y el cáncer de tiroides es referida en Nature Reviews/Cancer, Vol. 4 de Diciembre de 2004.

Los compuestos que tienen la Fórmula I se pueden elaborar por medio de procedimientos químicos sintéticos, cuyos ejemplos se muestran más abajo. Se pretende que se entienda que el orden de las etapas en los procedimientos se puede variar, que los reactivos, los disolventes y las condiciones de reacción pueden ser sustituidas por las que se mencionan específicamente, y que los radicales vulnerables se pueden proteger y desproteger, según sea necesario.

Los grupos protectores para los radicales C(O)OH incluyen, pero no están limitados a, acetoximetilo, alilo, benzoilmetilo, bencilo, benciloximetilo, terc-butilo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, difenilmethylsililo, etilo, para-metoxibencilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, metilo, metiltiommetilo, naftilo, para-nitrobencilo, fenilo, n-propilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, trifenilmetilo y similares.

Los grupos protectores para los radicales C(O) y C(O)H incluyen, pero no están limitados a, 1,3-dioxilcetal, dietilcetal, dimetilcetal, 1,3-ditianilcetal, O-metiloxima, O-feniloxima y similares.

Los grupos protectores para los radicales NH incluyen, pero no están limitados a, acetilo, alanilo, benzoilo, bencilo (fenilmetil), bencilideno, benciloxicarbonilo (Cbz), terc-butoxicarbonilo (Boc), 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, difenilmetilo, difenilfosforilo, formilo, metanosulfonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, fenilacetilo, ftaloilo, succinilo, tricloroetoxicarbonilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, trimetilsililo, trifenilmetilo, trifenilsililo, para-toluenosulfonilo y similares.

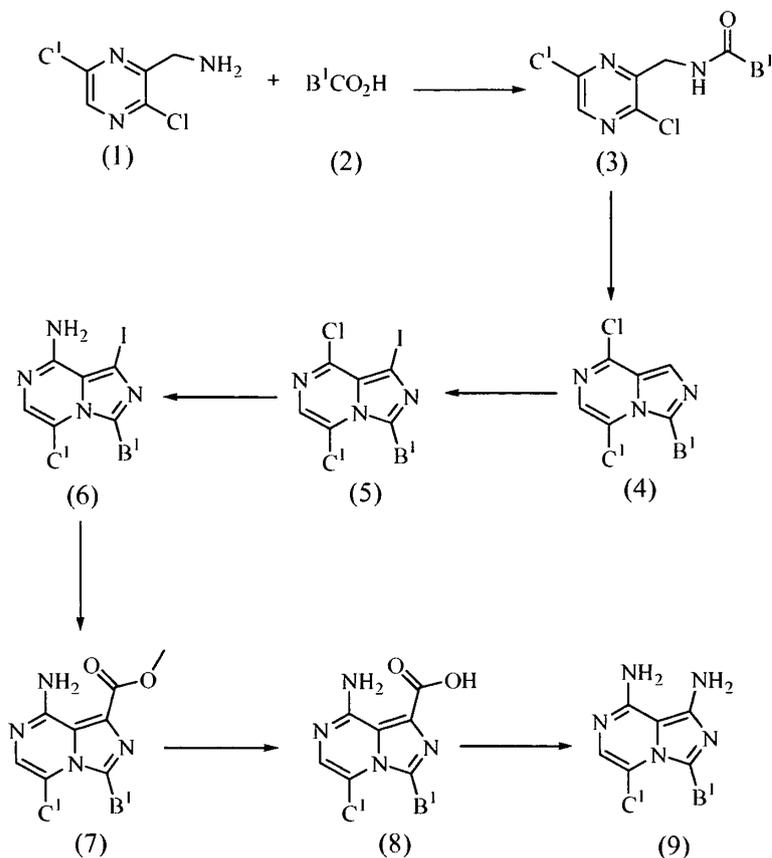
Los grupos protectores para los radicales OH y SH incluyen, pero no están limitados a, acetilo, alilo, aliloxicarbonilo, benciloxicarbonilo (Cbz), benzoilo, bencilo, terc-butilo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, difenilmetilo, formilo, metanosulfonilo, metoxiacetilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, para-metoxibencilo, metoxicarbonilo, metilo, para-toluenosulfonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-trimetilsililetilo, trifenilmetilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo y similares.

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; AD-mix- $\beta$  significa una mezcla de (DHQD)<sub>2</sub>PHAL, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; AIBN significa 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo); 9-BBN significa 9-borabicyclo(3,3,1)nonano; Cp significa ciclopentadieno; (DHQD)<sub>2</sub>PHAL significa 1,4-ftalazinodil dietil éter de hidroquinidina; DBU significa 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-eno; DCC significa 1,3-diciclohexilcarbodiimida; DIBAL significa hidruro de diisobutilaluminio; DIEA significa diisopropiletilamina; DMAP significa N,N-dimetilaminopiridina; DME significa 1,2-dimetoxietano; DMF significa N,N-dimetilformamida; dmpe significa 1,2-bis(dimetilfosfino)etano; DMSO significa dimetilsulfoxido; dppa significa difenilfosforil azida; dppb significa 1,4-bis(difenilfosfino)butano; dppe significa 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; dpmm significa 1,1-bis(difenilfosfino)metano; EDAC o EDCI o EDC significa 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorenilmetoxicarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; HMPA significa hexametilfosforamida; HOAT significa 1-hidroxil-7-azabenzotriazol; HOBt significa 1-hidroxibenzotriazol hidrato, IPA significa alcohol isopropílico; LDA significa diisopropilamiduro de litio; LHMDS significa bis(hexametilidisililamiduro) de litio; MP-BH<sub>3</sub> significa cianoborohidruro de metilpoliestireno y trietilamonio macroporoso; LAH significa hidruro de litio y aluminio; NCS significa N-clorosuccinimida; PyBOP significa hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio; TBTU significa tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio; TDA-1 significa tris(2-(2-metoxietoxi)etil)amina; TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; THF significa tetrahidrofurano; NCS significa N-clorosuccinimida; NMM significa N-metilmorfolina; NMP significa N-metilpirrolidina; PPh<sub>3</sub> significa trifenilfosfina.

El siguiente esquema y los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar la que se piensa que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención.

Los compuestos que tienen la Fórmula (1) se pueden preparar de varias maneras, tales como las descritas en el documento WO 2005/097800.

### ESQUEMA 1



10 Como se muestra en el ESQUEMA 1, los compuestos que tienen Fórmula (1) se pueden convertir en los compuestos que tienen la Fórmula (3) haciendo reaccionar los primeros, los compuestos que tienen Fórmula (2), un agente de acoplamiento, y una primera base, con o sin un agente coadyuvante del acoplamiento. Los ejemplos de los agentes de acoplamiento incluyen DCC, EDCI, HATU, TBTU y similares. Los ejemplos de las bases incluyen DIEA, TEA, NMM y similares. Los ejemplos de los agentes coadyuvantes del acoplamiento incluyen DMAP, HOAT, HOBT y similares. La reacción se lleva a cabo por lo general entre aproximadamente 25°C a 45°C, a lo largo de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, en disolventes tales como THF, DMF, diclorometano, acetato de etilo, mezclas de los mismos y similares.

20 Los compuestos que tienen la Fórmula (3) se pueden convertir en los compuestos que tienen la Fórmula (4) haciendo reaccionar los primeros, POCl<sub>3</sub> y DMF. La reacción se lleva a cabo por lo general, a lo largo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente dos horas, en acetonitrilo a reflujo.

25 Los compuestos que tienen la Fórmula (4) se pueden convertir en los compuestos que tienen la Fórmula (5) haciendo reaccionar los primeros y NIS. La reacción se lleva a cabo por lo general, a lo largo de aproximadamente una a aproximadamente cinco horas, entre aproximadamente 40°C y 80°C en disolventes tales como DMF y similares.

30 Los compuestos que tienen la Fórmula (5) se pueden convertir en los compuestos que tienen la Fórmula (6) haciendo reaccionar los primeros y amoníaco. La reacción se lleva a cabo por lo general en un recipiente sellado entre aproximadamente 40°C y 150°C en el amoníaco o en disolventes tales como metanol, etanol, isopropanol, mezclas de los mismos y similares.

Los compuestos que tienen la Fórmula (6) se pueden convertir en los compuestos que tienen la Fórmula (7) haciendo reaccionar los primeros, monóxido de carbono, metanol, un catalizador de paladio, y una segunda base. Los ejemplos de paladio catalizadores incluyen acetato de paladio, (1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II), y similares. Los ejemplos de las segundas bases incluyen TEA, piridina y similares. La reacción se lleva a cabo por lo general (en un recipiente sellado), a lo largo de aproximadamente una a aproximadamente tres horas, entre aproximadamente 80°C y 120°C, en metanol.

Los compuestos que tienen la Fórmula (7) se pueden convertir en los compuestos que tienen la Fórmula (8) haciendo reaccionar los primeros y una tercera base. Los ejemplos de las terceras bases incluyen hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares. La reacción se lleva a cabo por lo general a lo largo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, entre aproximadamente 0°C y 35°C, en disolventes tales como agua, metanol, etanol, isopropanol, mezclas de los mismos y similares.

La introducción de radicales representados por A<sup>1</sup> se puede completar haciendo reaccionar los compuestos que tienen la fórmula (8), una amina primaria o secundaria, un agente de acoplamiento, una primera base, con o sin un agente coadyuvante del acoplamiento, utilizando las condiciones de reacción descritas antes para la conversión de los compuestos que tienen la Fórmula (1) en los compuestos que tienen la Fórmula (3).

Los compuestos que tienen la Fórmula (8) se pueden convertir en los compuestos que tienen la Fórmula (9) haciendo reaccionar los primeros y DPPA seguido de hidrólisis del intermedio de isocianato con agua. Las reacciones se llevan a cabo por lo general a lo largo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, entre aproximadamente 50°C y 110°C, en disolventes tales como benceno, tolueno, THF, agua, mezclas de los mismos y similares.

La introducción de radicales representados por A<sup>1</sup> se puede completar haciendo reaccionar los compuestos que tienen la fórmula (9) y el isocianato apropiado, cloruro de carbonilo, cloruro de sulfonilo, cloruro de carbamoilo. Las reacciones se llevan a cabo por lo general a lo largo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, entre aproximadamente 0°C y 110°C, en disolventes tales como THF, acetato de etilo, diclorometano, DMF, DMSO, cloroformo, mezclas de los mismos y similares.

#### EJEMPLO 1A

Una mezcla de (3-cloropirazin-2-il)metanamina (4,9 g), ácido acético (2,25 g), EDC (7,2 g), HOBT (5,75 g) y NMM (6,9 g) en diclorometano (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto concentrado se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice con metanol/ diclorometano al 0-5%.

#### EJEMPLO 1B

Una mezcla del EJEMPLO 1A (3,98 g) y acetonitrilo (100 mL) se trató con DMF (100 µL) y POCl<sub>3</sub> (9,8 mL). La mezcla se calentó a 55°C durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El producto concentrado se disolvió en diclorometano, se neutralizó con amoníaco pre-refrigerado en isopropanol y se concentró. El producto concentrado se repartió entre diclorometano y agua, y el extracto se lavó con salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto concentrado se disolvió en diclorometano y se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice con metanol/diclorometano al 0-5%.

#### EJEMPLO 1C

Una mezcla del EJEMPLO 1B (2,83 g) y NIS (4,94 g) en DMF (20 mL) se calentó a 60°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró; y el producto concentrado se trituró con hexanos y se filtró.

#### EJEMPLO 1D

En un reactor de acero inoxidable, el EJEMPLO 1C (3,3 g) en NH<sub>3</sub> 2 M en isopropanol (45 mL) y THF (4mL) se enfrió con un baño de hielo seco-acetona y se trató con NH<sub>3</sub> anhidro (15 mL). La mezcla se calentó a 110°C durante 48 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se purgó. La mezcla se concentró, y el producto concentrado se trituró con agua y se filtró. El producto filtrado se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto concentrado se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice con metanol/diclorometano al 0-5%.

#### EJEMPLO 1E

Una mezcla del EJEMPLO 1D (1,3 g), PdCl<sub>2</sub> (dppf) (150 mg) y trietilamina (0,480 g) en metanol (10 mL) se purgó con CO, se selló y se calentó a 100°C durante 2 horas a 4,21 kg/cm<sup>2</sup> (60 psi). La mezcla de reacción se concentró y el producto concentrado se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice con metanol/diclorometano al 0-5%.

5

## EJEMPLO 1F

Una mezcla del EJEMPLO 1E (0,87 g) y LiOH 2 N (10 mL) en metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se neutralizó con HCl 2 N a pH 6 - 7, y se filtró.

10

## EJEMPLO 1G

Se añadió 1-fluoro-3-isocianatobenceno (0,56 mL) a una disolución de éster terc-butílico de ácido (4-aminofenil)carbámico (1,04 g) en diclorometano (20 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se filtró. El producto filtrado recogido se suspendió en diclorometano (20 mL), se enfrió en un baño de hielo, se trató con TFA (5 mL), se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró. El producto concentrado se concentró dos veces en metanol y tolueno y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato.

15

## EJEMPLO 1H

Una mezcla de TEA (61 mg), el EJEMPLO 1F (0,038 g), el trifluoroacetato del EJEMPLO 1G (0,072 g) y HATU (0,084 g) en DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto concentrado se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice con metanol/diclorometano de 0 a 5%. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 2,62 (s, 3H), 6,55 - 6,90 (m, 1H), 6,98 - 7,64 (m, 8H), 7,75 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).

25

## EJEMPLO 2

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(4-aminofenil)-3-fenilurea por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 2,62 (s, 3H), 6,96 (t, J = 7,36 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 4,91 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,83 Hz, 2H), 7,38 - 7,58 (m, 5H), 7,74 (d, J = 8,90 Hz, 2H), 8,62 (s, 2H), 10,18 (s, 1H).

30

## EJEMPLO 3

Este ejemplo se preparó sustituyendo N-(4-aminofenil)benzamida por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 2,63 (s, 3H), 7,19 (d, J = 4,76 Hz, 1H), 7,46 - 7,64 (m, 4H), 7,71 - 7,86 (m, 4H), 7,91 - 8,01 (m, 2H), 10,24 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

35

## EJEMPLO 4

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G - 1H sustituyendo 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1G. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 2,62 (s, 3H), 7,18 (d, J = 4,76 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,14 Hz, 1H), 7,39 - 7,64 (m, 5H), 7,76 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).

45

## EJEMPLO 5

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1G - H sustituyendo 3-(aminometil)fenilcarbamato de terc-butilo por éster terc-butílico de ácido (4-aminofenil)carbámico en el EJEMPLO 1G. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 2,62 (s, 3H), 4,31 (d, J = 5,95 Hz, 2H), 6,58 - 6,81 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,15 - 7,35 (m, 3H), 7,39 - 7,57 (m, 2H), 7,68 (d, J = 9,12 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,27 (s, 1H).

50

## EJEMPLO 6

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1G - H sustituyendo 3-(aminometil)fenilcarbamato de terc-butilo e isocianatobenceno por éster terc-butílico de ácido (4-aminofenil)carbámico y 1-fluoro-3-isocianatobenceno, respectivamente en el EJEMPLO 1G. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 2,61 (s, 3H), 4,30 (d, J = 5,76 Hz, 2H), 6,61 (t, J = 5,76 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,29 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,15 - 7,46 (m, 6H), 7,67 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,26 (s, 1H).

60

## EJEMPLO 7

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1G - H sustituyendo 3-(aminometil)fenilcarbamato de terc-butilo y 1-fluoro-2-isocianatobenceno por éster terc-butílico de ácido (4-aminofenil)carbámico y 1-fluoro-3-isocianatobenceno, respectivamente en el EJEMPLO 1G. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 2,62 (s, 3H) 4,33 (d, J = 5,76 Hz, 2H) 6,87 - 6,98 (m, 1H) 7,03 - 7,24 (m, 5H) 7,32 (t, J = 7,80 Hz, 1H) 7,55 (d, J = 4,75 Hz, 1H) 7,62 - 7,74 (m, 1H) 7,84 (s, 1H) 8,00 - 8,22 (m, 1H) 8,39 (d, J = 2,37 Hz, 1H) 10,31 (s, 1H).

## EJEMPLO 8

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1G - H sustituyendo 3-(aminometil)fenilcarbamato de terc-butilo y 1-fluoro-4-isocianatobenceno por éster terc-butílico de ácido (4-aminofenil)carbámico y 1-fluoro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el EJEMPLO 1G. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 2,61 (s, 3H) 4,30 (d, J = 5,76 Hz, 2H) 6,61 (t, J = 5,76 Hz, 1H) 6,97 - 7,13 (m, 3H) 7,19 (d, J = 4,75 Hz, 1H) 7,30 (t, J = 7,80 Hz, 1H) 7,36 - 7,46 (m, 3H) 7,52 (d, J = 4,75 Hz, 1H) 7,67 (d, J = 8,14 Hz, 1H) 7,83 (s, 1H) 8,59 (s, 1H).

## EJEMPLO 9

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1G - H sustituyendo 3-(aminometil)fenilcarbamato de terc-butilo y 1-isocianato-4-trifluorometilbenceno por éster terc-butílico de ácido (4-aminofenil)carbámico y 1-fluoro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el EJEMPLO 1G. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 2,61 (s, 3H) 4,33 (d, J = 5,95 Hz, 2H) 6,80 (t, J = 5,75 Hz, 1H) 7,07 (d, J = 7,54 Hz, 1H) 7,19 (d, J = 4,76 Hz, 1H) 7,31 (t, J = 7,73 Hz, 1H) 7,45 - 7,74 (m, 6H) 7,85 (s, 1H) 9,02 (s, 1H) 10,26 (s, 1H).

## EJEMPLO 10A

Una disolución de 2-(3-aminofenil)etanol (0,6 g) y 1-isocianato-4-nitrobenceno (0,82 g) en diclorometano (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró y el sólido recogido se secó.

## EJEMPLO 10B

Una mezcla del EJEMPLO 10A (1 g) y Pd/carbono al 5% (100 mg) se agitó en hidrógeno durante 10 horas y se filtró. El producto filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. El precipitado de color blanco que se formó en la capa acuosa se filtró y secó. Se obtuvo producto adicional (MgSO<sub>4</sub>), filtrando y concentrando.

## EJEMPLO 10C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 10B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 2,62 (s, 3H), 2,69 (t, J = 7,12 Hz, 2H), 3,49 - 3,68 (m, 2H), 4,63 (t, J = 5,26 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,07 - 7,22 (m, 2H), 7,24 - 7,33 (m, 2H), 7,42 (d, J = 9,15 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 5,09 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,20 (s, 1H).

## EJEMPLO 11

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 10 sustituyendo 2 - (4-aminofenil)etanol por 2-(3-aminofenil)etanol. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 2,62 (s, 3H), 2,66 (t, J = 6,90 Hz, 2H), 3,49 - 3,78 (m, 2H), 4,58 (t, J = 4,91 Hz, 1H), 6,89 - 7,62 (m, 9H) 7,73 (d, J = 8,59 Hz, 2H) 8,52 (s, 1H) 8,57 (s, 1H) 9,29 (s, 1H) 10,17 (s, 1H).

## EJEMPLO 12A

Una mezcla de 3-yodo-1H-pirrol-2-carbaldehído (2,6 g) y NH<sub>2</sub>OH.HCl (0,9 g) en piridina (915 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se trató con anhídrido acético (1,24 mL) y se calentó a 90°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró, el producto concentrado se repartió entre acetato de etilo y agua y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto concentrado se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexanos al 0-20%.

## EJEMPLO 12B

Una disolución de EJEMPLO 12A (0,97 g) en DMF (60 mL) se trató con NaH (214 mg, dispersión en aceite al 60%), se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, se trató con O- (difenilfosforil)hidroxilamina (2,13 g) y se agitó durante 2 horas más. La reacción se sofocó con tampón de fosfato de pH 7,2 y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto concentrado se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexanos.

## EJEMPLO 12C

Una mezcla del EJEMPLO 12B (0,7 g), ortoformiato de trietilo (10 mL) y  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  (40 mg) se sometió a reflujo durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente se trató con amoníaco en metanol 7N (30 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el producto concentrado se trituró con agua y se filtró.

5 EJEMPLO 12D

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1E - F sustituyendo el EJEMPLO 12C por el EJEMPLO 1D.

10 EJEMPLO 12E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 12D por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $\text{H}^1$  (300 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  6,68 - 6,84 (m, 1H), 7,06 - 7,16 (m, 1H), 7,22 - 7,37 (m, 1H), 7,40 - 7,66 (m, 6H), 7,75 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 10,08 (s, 1H).

EJEMPLO 13

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G - 1H sustituyendo 1-fluoro-4-isocianatobenceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 12D durante 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $\text{H}^1$  (300 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  7,12 (t, J = 8,99 Hz, 2H) 7,39 - 7,52 (m, 4H) 7,53 - 7,66 (m, 3H) 7,75 (d, J = 3,05 Hz, 1H) 7,93 (s, 1H) 8,17 (s, 1H) 8,65 (s, 1H) 8,67 (s, 1H) 9,97 (s, 1H) 10,08 (s, 1H)

25 EJEMPLO 14

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G - 1H sustituyendo 1-fluoro-2-isocianatobenceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 12D por 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $\text{H}^1$  (300 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  6,93 - 7,06 (m, 1H) 7,08 - 7,30 (m, 2H) 7,45 (d, J = 9,16 Hz, 2H) 7,53 - 7,68 (m, 3H) 7,75 (d, J = 3,05 Hz, 1H) 7,94 (s, 1H) 8,09 - 8,26 (m, 2H) 8,52 (d, J = 2,37 Hz, 1H) 9,07 (s, 1H) 9,98 (s, 1H) 10,09 (s, 1H).

30 EJEMPLO 15

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G - 1H sustituyendo isocianatobenceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 12D por 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $\text{H}^1$  (300 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  6,97 (t, J = 7,29 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,97 Hz, 2H), 7,39 - 7,50 (m, 4H), 7,53 - 7,64 (m, 3H), 7,75 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,65 (d, J = 6,10 Hz, 2H), 9,99 (s, 1H), 10,08 (s, 1H).

EJEMPLO 16

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G - 1H sustituyendo 1-isocianato-3,5-dimetilbenceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 12D por 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $\text{H}^1$  (300 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  2,23 (s, 6H) 6,61 (s, 1H) 7,07 (s, 2H) 7,44 (d, J = 8,81 Hz, 2H) 7,52 - 7,66 (m, 3H) 7,75 (d, J = 3,05 Hz, 1H) 7,93 (s, 1H) 8,17 (s, 1H) 8,48 (s, 1H) 8,62 (s, 1H) 9,99 (s, 1H) 10,07 (s, 1H).

45 EJEMPLO 17

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G - 1H sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 12D por 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $\text{H}^1$  (300 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  2,28 (s, 3H) 6,79 (d, J = 7,12 Hz, 1H) 7,08 - 7,27 (m, 2H) 7,30 (s, 1H) 7,45 (d, J = 8,82 Hz, 2H) 7,52 - 7,68 (m, 3H) 7,75 (d, J = 3,05 Hz, 1H) 7,93 (s, 1H) 8,17 (s, 1H) 8,56 (s, 1H) 8,64 (s, 1H) 9,84 - 10,05 (m, 1H) 10,08 (s, 1H).

EJEMPLO 18

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G - 1H sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 12D por 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $\text{H}^1$  (300 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  2,24 (s, 3H) 7,08 (d, J = 8,14 Hz, 2H) 7,34 (d, J = 8,48 Hz, 2H) 7,44 (d, J = 9,16 Hz, 2H) 7,52 - 7,64 (m, 3H) 7,74 (d, J = 3,05 Hz, 1H) 7,93 (s, 1H) 8,16 (s, 1H) 8,52 (s, 1H) 8,60 (s, 1H) 9,99 (s, 1H) 10,07 (s, 1H)

60 EJEMPLO 19

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G - 1H sustituyendo 1-isocianato-2-metilbenceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 12D por 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $\text{H}^1$  (300 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  2,25 (s, 3H) 6,86 - 6,98 (m, 1H) 7,07 - 7,22 (m, 2H) 7,42 - 7,52 (m, 2H) 7,54 - 7,65 (m, 3H) 7,79

(d, J = 3,39 Hz, 1H) 7,85 (d, J = 7,12 Hz, 1H) 7,93 (s, 1H) 7,97 (s, 1H) 8,33 (s, 1H) 9,07 (s, 1H) 10,12 (s, 1H) 10,17 (s, 1H)

## EJEMPLO 20

5 Este ejemplo se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G - 1H sustituyendo 1-isocianato-3-metoxibenceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 12D por 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO - d6)  $\delta$  3,74 (s, 3H) 6,55 (dd, J = 7,97, 2,20 Hz, 1H) 6,83 - 7,01 (m, 1H) 7,09 - 7,27 (m, 2H) 7,35 - 7,50 (m, 2H) 7,52 - 7,67 (m, 3H) 7,75 (d, J = 3,05 Hz, 1H) 7,93 (s, 1H) 8,17 (s, 1H) 8,65 (d, J = 2,03 Hz, 2H) 9,99 (s, 1H) 10,08 (s, 1H)

## EJEMPLO 21

15 Este ejemplo se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G - 1H sustituyendo 1-isocianato-4-metoxibenceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 12D por 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO - d6)  $\delta$  3,72 (s, 3H) 6,76 - 6,95 (m, 2H) 7,28 - 7,49 (m, 4H) 7,52 - 7,66 (m, 3H) 7,75 (d, J = 3,05 Hz, 1H) 7,93 (s, 1H) 8,17 (s, 1H) 8,44 (s, 1H) 8,57 (s, 1H) 9,99 (s, 1H) 10,07 (s, 1H)

## EJEMPLO 22

20 Este ejemplo se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G - 1H sustituyendo 1-isocianato-3-trifluorometilbenceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 12D por 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $H^1$  (500 MHz, DMSO - d6)  $\delta$  7,31 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 7,43 - 7,68 (m, 7H) 7,75 (d, J = 2,75 Hz, 1H) 7,94 (s, 1H) 8,04 (s, 1H) 8,19 (s, 1H) 8,82 (s, 1H) 9,06 (s, 1H) 10,00 (s, 1H) 10,11 (s, 1H).

## EJEMPLO 23

30 Este ejemplo se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G - 1H sustituyendo isocianatociclopropano por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 12D por 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO - d6)  $\delta$  0,33 - 0,45 (m, 2H) 0,56 - 0,68 (m, 2H) 2,52 - 2,61 (m, 1H) 6,35 (d, J = 2,71 Hz, 1H) 7,39 (d, J = 8,82 Hz, 2H) 7,49 - 7,60 (m, 3H) 7,74 (d, J = 3,05 Hz, 1H) 7,93 (s, 1H) 8,17 (d, J = 3,39 Hz, 1H) 8,27 (s, 1H) 10,03 (s, 2H).

## EJEMPLO 24

35 Este ejemplo se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G - 1H sustituyendo isocianatociclopentano por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 12D por 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO - d6)  $\delta$  1,21 - 1,45 (m, 2H) 1,45 - 1,70 (m, 4H) 1,73 - 1,97 (m, 2H) 3,71 - 4,11 (m, 1H) 6,11 (d, J = 7,12 Hz, 1H) 7,36 (d, J = 8,82 Hz, 2H) 7,44 - 7,62 (m, 3H) 7,73 (d, J = 3,05 Hz, 1H) 7,93 (s, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,23 (s, 1H) 10,02 (s, 2H).

## EJEMPLO 25

45 Este ejemplo se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G - 1H sustituyendo 3-isocianatotiofeno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 12D por 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO - d6)  $\delta$  7,05 (dd, J = 5,09, 1,36 Hz, 1H) 7,21 - 7,33 (m, 1H) 7,37 - 7,48 (m, 3H) 7,51 - 7,66 (m, 3H) 7,75 (d, J = 3,05 Hz, 1H) 7,93 (s, 1H) 8,17 (s, 1H) 8,62 (s, 1H) 8,90 (s, 1H) 10,00 (s, 1H) 10,07 (s, 1H).

## EJEMPLO 26

50 Este ejemplo se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G - 1H sustituyendo 2-isocianatopiridina por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 12D por 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO - d6)  $\delta$  7,31 (dd, J = 8,14, 4,75 Hz, 1H) 7,41 - 7,52 (m, 2H) 7,54 - 7,67 (m, 3H) 7,75 (d, J = 3,05 Hz, 1H) 7,87 - 8,00 (m, 2H) 8,19 (dd, J = 4,75, 1,36 Hz, 2H) 8,61 (d, J = 2,71 Hz, 1H) 8,81 (d, J = 5,76 Hz, 2H) 9,98 (s, 1H) 10,09 (s, 1H).

## EJEMPLO 27

60 Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1 H sustituyendo N - (4-aminofenil)benzamida y 12D, por 1G y 1F respectivamente. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO - d6)  $\delta$  7,46 - 7,64 (m, 4H) 7,64 - 7,84 (m, 5H) 7,89 - 8,01 (m, 3H) 8,13 - 8,19 (m, 1H) 9,97 (s, 1H) 10,14 (s, 1H) 10,26 (s, 1H).

## EJEMPLO 28

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G - 1H sustituyendo 1-fluoro-2-isocianato-4-

metilbenceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 12D por 1F en el EJEMPLO 1 Hz, RMN (300 MHz, DMSO - d6)  $\delta$  2,28 (s, 3H) 6,64 - 6,85 (m, 1H) 7,10 (dd, J = 11,53, 8,48 Hz, 1H) 7,46 (d, J = 9,16 Hz, 2H) 7,54 - 7,70 (m, 3H) 7,76 (d, J = 2,71 Hz, 1H) 7,90 - 8,07 (m, 2H) 8,24 (s, 1H) 8,47 (d, J = 2,03 Hz, 1H) 9,10 (s, 1H) 10,06 (s, 1H) 10,11 (s, 1H).

5

## EJEMPLO 29

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1H sustituyendo 1-(4-aminofenil)-3-(4-(2-hidroxietil)fenil)urea y 12D, por I G y 1F respectivamente. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO - d6)  $\delta$  2,66 (t, J = 7,12 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 7,12 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,14 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 9,16 Hz, 2H), 7,55 - 7,64 (m, 3H), 7,80 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 10,24 (s, 1H).

10

## EJEMPLO 30

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1 H sustituyendo EJEMPLO 10B y 12D, por 1G y 1F respectivamente. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO - d6)  $\delta$  2,69 (s, 2H) 3,59 (s, 2H) 4,63 (s, 1H) 6,83 (s, 1H) 7,06 - 8,01 (m, 10H) 8,17 (s, 1H) 8,57 (s, 1H) 8,63 (s, 1H) 9,97 (s, 1H) 10,08 (s, 1H)

15

## EJEMPLO 31

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1H sustituyendo 1-(4-aminofenil)-3-(3-(hidroximetil)fenil)urea y 12D por los EJEMPLOS 1 G y 1 F, respectivamente. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO - d6)  $\delta$  4,47 (s, 2H), 6,91 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,13 - 7,27 (m, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 1H), 7,39 - 7,51 (m, 3H), 7,55 - 7,66 (m, 3H), 7,78 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,03 Hz, 2H), 10,12 (s, 1H) 10,16 (s, 1H).

20

25

## EJEMPLO 32A

Una disolución de 1-(3-hidroxifenil)-3-(4-nitrofenil)urea (1,37 g),  $Cs_2CO_3$  (3,25 g), 3-bromopropan-1-ol (1,4 mL) en etanol (30 mL) se sometió a reflujo durante 30 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lavó con NaOH 1 N, salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró. Una mezcla de el producto concentrado y hierro (2 g),  $NH_4Cl$  (0,29 g) en etanol (10 mL)/agua (10 mL) se sometió a reflujo durante 24 horas, se trató con 5 gotas de HCl 3 N y se agitó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El producto filtrado se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se concentró. El producto concentrado se trituró con éter dietílico en ebullición y se filtró.

30

35

## EJEMPLO 32B

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1H sustituyendo 32A y 12D, por 1G y 1F respectivamente. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO - d6)  $\delta$  1,77 - 1,94 (m, 2H) 3,50 - 3,62 (m, 2H) 4,01 (t, J = 6,44 Hz, 2H) 4,53 (t, J = 5,09 Hz, 1H) 6,54 (dd, J = 8,14, 1,70 Hz, 1H) 6,89 (d, J = 9,16 Hz, 1H) 7,16 (t, J = 8,14 Hz, 1H) 7,22 (t, J = 2,03 Hz, 1H) 7,44 (d, J = 8,82 Hz, 2H) 7,56 (d, J = 3,39 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,82 Hz, 2H) 7,74 (d, J = 3,05 Hz, 1H) 7,93 (s, 1H) 8,16 (s, 1H) 8,63 (d, J = 4,41 Hz, 2H) 9,99 (s, 1H) 10,07 (s, 1H).

40

## EJEMPLO 33

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1H sustituyendo 1-(3-aminofenil)-3-fenilurea y 12D, por 1G y 1F respectivamente. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO - d6)  $\delta$  6,97 (t, J = 7,29 Hz, 1H) 7,19 - 7,36 (m, J = 14,24, 6,78 Hz, 5H) 7,46 (d, J = 7,80 Hz, 2H) 7,62 (d, J = 3,05 Hz, 1H) 7,76 (d, J = 3,05 Hz, 1H) 7,95 (s, 2H) 8,23 (s, 1H) 8,62 (s, 1H) 8,77 (s, 1H) 9,95 (s, 1H) 10,16 (s, 1H).

45

50

## EJEMPLO 34

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1H sustituyendo 1-(3-aminofenil)-3-m-tolilurea y 12D, por 1G y 1F respectivamente. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO - d6)  $\delta$  2,28 (s, 3H) 6,79 (d, J = 7,46 Hz, 1H) 7,07 - 7,37 (m, 6H) 7,61 (d, J = 3,05 Hz, 1H) 7,76 (d, J = 3,05 Hz, 1H) 7,87 - 8,01 (m, 2H) 8,20 (s, 1H) 8,53 (s, 1H) 8,74 (s, 1H) 9,94 (s, 1H) 10,13 (s, 1H).

55

## EJEMPLO 35

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1H sustituyendo 2-(2-aminotiazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida y 12D, por I G y 1F respectivamente. RMN  $H^1$  (500 MHz, DMSO - d6)  $\delta$  3,90 (s, 2H) 6,80 - 6,98 (m, 1H) 7,23 - 7,47 (m, 3H) 7,61 (d, J = 11,60 Hz, 1H) 7,78 (s, 2H) 7,99 (s, 1H) 8,33 (s, 1H) 9,66 (s, 1H) 10,46 (s, 1H) 12,43 (s, 1H).

60

## EJEMPLO 36A

Una disolución de 3- (morfolinometil)anilina (0,46 g), TEA (0,37 mL) y carbonocloridato de 4-nitrofenilo (530 mg) en THF (18 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se trató con 4-aminofenilcarbamato de terc-butilo (500 mg) y 0,37 mL adicionales de TEA. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, se vertió en agua y se extrajo 3x con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto concentrado se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice con metanol/diclorometano al 2% para proporcionar 1-(3- (morfolinometil)fenil)-3-(4-nitrofenil)urea que se disolvió en diclorometano (30 mL), se enfrió en un baño de hielo, y se trató con TFA (1,8 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y durante 12 horas a temperatura ambiente, y se concentró tres veces en metanol/tolueno.

## EJEMPLO 36B

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1H sustituyendo 36A y 12D, por 1G y 1F respectivamente. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 2,31 - 2,40 (m, 4H) 3,43 (s, 2H) 3,52 - 3,62 (m, 4H) 6,90 (d, J = 7,46 Hz, 1H) 7,22 (t, J = 7,63 Hz, 1H) 7,34 (d, J = 9,15 Hz, 1H) 7,41 - 7,50 (m, 3H) 7,53 - 7,64 (m, 3H) 7,75 (d, J = 3,05 Hz, 1H) 7,93 (s, 1H) 8,17 (s, 1H) 8,62 (s, 1H) 8,66 (s, 1H) 10,00 (s, 1H) 10,08 (s, 1H).

## EJEMPLO 37A

El compuesto del título se preparó sustituyendo en primer lugar 4-aminobencilcarbamato de terc-butilo y 12D por los EJEMPLOS 1 G y 1F respectivamente, en el EJEMPLO 1H, retirando el grupo protector N<sub>boc</sub> como se ha descrito en el EJEMPLO 1G.

## EJEMPLO 37B

Una mezcla del EJEMPLO 37A (0,1 mmoles) y TEA (0,2 mmoles) en diclorometano a -20°C (3 mL) se trató con 1-isocianato-3-metilbenceno (0,1 mmoles), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se filtró. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,24 (s, 3H) 4,23-4,39 (m, 2H) 6,56 (t, J = 5,59 Hz, 1H) 6,71 (d, J = 6,78 Hz, 1H) 7,01-7,35 (m, 5H) 7,53-7,82 (m, 4H) 7,94 (s, 1H) 8,19 (s, 1H) 8,45 (s, 1H) 9,93 (s, 1H) 10,13 (s, 1H).

## EJEMPLO 38

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 37B sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1-isocianato-3-metilbenceno. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,29 (d, J = 5,43 Hz, 2H) 6,43-6,83 (m, 2H) 7,05 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 7,15-7,36 (m, 3H) 7,41-7,81 (m, 5H) 7,94 (s, 1H) 8,19 (s, 1H) 8,80 (s, 1H) 9,93 (s, 1H) 10,13 (s, 1H).

## EJEMPLO 39

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 37 sustituyendo 3-aminobencilcarbamato de terc-butilo por 4-aminobencilcarbamato de terc-butilo en 37A y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1-isocianato-3-metilbenceno en el EJEMPLO 37B. 4RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,32 (d, J = 5,22 Hz, 2H) 6,62-6,81 (m, 2H) 7,01-7,13 (m, 2H) 7,18-7,37 (m, 2H) 7,48 (d, J = 11,97 Hz, 1H) 7,55-7,71 (m, 3H) 7,75 (s, 1H) 7,95 (s, 1H) 8,22 (s, 1H) 8,85 (s, 1H) 9,92 (s, 1H) 10,17 (s, 1H).

## EJEMPLO 40

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 37 sustituyendo 3-aminobencilcarbamato de terc-butilo por 4-aminobencilcarbamato de terc-butilo en 37A e isocianatobenceno por 1-isocianato-3-metilbenceno en el EJEMPLO 37B. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,32 (d, J = 5,80 Hz, 2H) 6,63 (t, J = 5,65 Hz, 1H) 6,89 (t, J = 7,17 Hz, 1H) 7,08 (d, J = 7,32 Hz, 1H) 7,22 (t, J = 7,63 Hz, 2H) 7,26-7,47 (m, 3H) 7,53-7,78 (m, 4H) 7,94 (s, 1H) 8,19 (s, 1H) 8,56 (s, 1H) 9,92 (s, 1H) 10,16 (s, 1H).

## EJEMPLO 54

8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

## EJEMPLO 54A

ácido 8-amino-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1A-1F, sustituyendo el ácido ciclopropanocarboxílico por ácido acético en 1A.

## EJEMPLO 54B

8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1H, excepto sustituyendo el EJEMPLO 54A por el EJEMPLO 1F. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 0,87 - 1,28 (m, 4 H) 2,19 - 2,45 (m, 1 H) 6,60 - 6,91 (m, 1H) 7,04 - 7,59 (m, 7 H) 7,58 - 7,90 (m, 3 H) 8,74 (s, 1H) 8,90 (s, 1H) 9,21 (s, 1 H) 9,96 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 446(M+H)+.

## 10 EJEMPLO 55

8-amino-N-(4-((anilino)carbonil)amino)fenil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

- 15 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G-1H sustituyendo isocianatobenceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 54A por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 0,87 - 1,32 (m, 4 H) 2,15 - 2,42 (m, 1 H) 6,96 (t, J = 7,29 Hz, 1 H) 7,11 - 7,59 (m, 8 H) 7,59 - 7,86 (m, 3 H) 8,64 (d, J = 2,03 Hz, 2 H) 9,17 (s, 1 H) 9,94 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 428(M+H)+.

## 20 EJEMPLO 56

8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((3-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

- 25 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G-1H sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 54A por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 0,85 - 1,41 (m, 4 H) 2,28 (s, 3 H) 2,29 - 2,45 (m, 1 H) 6,78 (d, J = 7,14 Hz, 1 H) 7,00 - 7,54 (m, 7 H) 7,59 - 7,85 (m, 3 H) 8,57 (s, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 9,15 (s, 1H) 9,94 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 442(M+H)+.

## 30 EJEMPLO 57

8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

- 35 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G-1H sustituyendo 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 54A por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 0,84 - 1,29 (m, 4 H) 2,16 - 2,45 (m, 1 H) 7,20 (d, J = 3,73 Hz, 1H) 7,30 - 7,64 (m, 5 H) 7,66 - 8,03 (m, 3 H) 8,63 (dd, J = 7,29, 2,20 Hz, 1 H) 8,87 (d, J = 2,71 Hz, 1 H) 9,16 (s, 2 H) 9,98 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 514(M+H)+.

## 40 EJEMPLO 58

8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

- 45 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G-1H sustituyendo 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 54A por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1,01 - 1,33 (m, 4 H) 2,46 - 2,62 (m, 1 H) 7,22 (d, J = 5,52 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 8,90 Hz, 2 H) 7,56 - 7,81 (m, 6 H) 7,99 (d, J = 5,83 Hz, 1 H) 8,99 (s, 1H) 9,24 (s, 2 H) 10,33 (s, 1 H) 10,92 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 496(M+H)+.

## 50 EJEMPLO 59

8-amino-3-ciclopropil-N-(3-(((piridin-3-ilamino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

- 55 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G-1H sustituyendo 3-isocianatopiridina por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 54A por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $H^1$  (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1,16 (s, 4 H) 2,22 - 2,43 (m, 1 H) 6,93 - 8,01 (m, 9 H) 8,20 (s, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 9,01 (d, J = 19,03 Hz, 2 H) 10,14 (s, 2 H). MS(ESI(+)) m/e 429(M+H)+.

## 60 EJEMPLO 60

8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilfenil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G-1H sustituyendo 4-amino-3-metilfenilcarbamato de terc-butilo por éster terc-butílico de ácido (4-aminofenil)carbámico en el EJEMPLO 1G y el

EJEMPLO 54A por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,01 - 1,15 (m, 4 H) 2,26 (s, 3 H) 2,29 - 2,41 (m, 1 H) 6,63 - 6,85 (m, 1 H) 7,10 (d, J = 7,54 Hz, 1 H) 7,20 (d, J = 4,76 Hz, 1 H) 7,24 - 7,36 (m, 1 H) 7,46 - 7,62 (m, 2 H) 7,62 - 7,76 (m, 3 H) 7,98 (s, 1 H) 9,17 (s, 1 H) 9,90 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 460(M+H)+.

5

## EJEMPLO 61

8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilfenilimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

10 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G-1H sustituyendo 1-fluoro-2-isocianatobenceno y 4-amino-3-metilfenilcarbamato de terc-butilo por 1-fluoro-3-isocianatobenceno y éster terc-butílico de ácido (4-aminofenil)carbámico, respectivamente en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 54A por el EJEMPLO 1 F en el EJEMPLO 1H. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ pm 0,98 - 1,30 (m, 4 H) 2,10 - 2,37 (m, 4 H) 6,88 - 7,34 (m, 4 H) 7,52 - 7,70 (m, 2 H) 7,75 - 7,90 (m, 1 H) 7,93 - 8,06 (m, 1 H) 8,11 - 8,27 (m, 1 H) 8,28 - 8,49 (m, 1 H) 8,71 - 9,26 (m, 2 H) 10,24 (s, 1H) 10,77 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 460(M+H)+.

15

## EJEMPLO 62

20 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-metil-4-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)fenilimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

25 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G-1H sustituyendo 1-isocianato-4-trifluorometilbenceno y 4-amino-3-metilfenilcarbamato de terc-butilo por 1-fluoro-3-isocianatobenceno y éster terc-butílico de ácido (4-aminofenil)carbámico, respectivamente en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 54A por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,96 - 1,30 (m, 4 H) 2,04 - 2,37 (m, 4 H) 7,02 - 7,34 (m, 1 H) 7,51 - 7,83 (m, 7 H) 7,89 - 8,04 (m, 1H) 8,13 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H) 9,44 (s, 1 H) 10,27 (s, 1 H) 10,84 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 510(M+H)+.

25

## EJEMPLO 63

30 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenilimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

35 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G-1H sustituyendo éster terc-butílico de ácido (3-aminofenil)carbámico por éster terc-butílico de ácido (4-aminofenil)carbámico en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 54A por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,80 - 1,26 (m, 4 H) 2,14 - 2,45 (m, 1 H) 6,50 - 6,87 (m, 1 H) 7,05 - 7,60 (m, 8 H) 7,74 (d, J = 4,75 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,83 (d, J = 3,05 Hz, 2 H) 9,15 (s, 1 H) 9,96 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 446(M+H)+.

35

## EJEMPLO 64

40 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metilfenilimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

45 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1G-H sustituyendo 3-(aminometil)fenilcarbamato de terc-butilo por éster terc-butílico de ácido (4-aminofenil)carbámico en el EJEMPLO I G y el EJEMPLO 54A por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,86 - 1,28 (m, 4 H) 2,16 - 2,44 (m, 1 H) 4,31 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,47 - 6,90 (m, 2 H) 6,94 - 7,55 (m, 7 H) 7,57 - 7,97 (m, 3 H) 8,82 (s, 1 H) 9,16 (s, 1 H) 10,01 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 460(M+H)+.

45

## EJEMPLO 65

50 8-amino-N-(3-(((4-cloro-2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metilfenil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

55 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1G-H sustituyendo 3-(aminometil)fenilcarbamato de terc-butilo y 4-cloro-2-fluoro-1-isocianatobenceno por éster terc-butílico de ácido (4-aminofenil)carbámico y 1-fluoro-3-isocianatobenceno, respectivamente en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 54A por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,58 - 1,50 (m, 4 H) 2,17 - 2,43 (m, 1H) 4,33 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,89 - 7,53 (m, 7 H) 7,59 - 7,90 (m, 3 H) 8,18 (t, J = 8,98 Hz, 1 H) 8,52 (d, J = 2,03 Hz, 1 H) 9,12 (s, 1 H) 10,02 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 494(M+H)+.

55

60

## EJEMPLO 66

8-amino-N-(3-(((anilino)carbonil)amino)metilfenil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1G-H sustituyendo terc-butilo 3-(aminometil)fenilcarbamato y isocianatobenceno por éster terc-butílico de ácido (4-aminofenil)carbámico y 1-fluoro-3-isocianatobenceno, respectivamente en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 54A por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,84 - 1,33 (m, 4 H) 2,14 - 2,44 (m, 1 H) 4,31 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,62 (t, J = 5,93 Hz, 1 H) 6,89 (t, J = 7,46 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,15 - 7,53 (m, 7 H) 7,54 - 8,00 (m, 3 H) 8,54 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 10,00 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 442(M+H)+.

## EJEMPLO 67

10 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-(((3,4-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1G-H sustituyendo 3-(aminometil)fenilcarbamato de terc-butilo y 3,4-difluoro-1-isocianatobenceno por éster terc-butílico de ácido (4-aminofenil)carbámico y 1-fluoro-3-isocianatobenceno, respectivamente en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 54A por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,82 - 1,41 (m, 4 H) 2,21 - 2,44 (m, 1 H) 4,31 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,73 (t, J = 5,93 Hz, 1 H) 6,90 - 7,13 (m, 1 H) 7,14 - 7,46 (m, 5 H) 7,50 - 7,95 (m, 4 H) 8,81 (s, 1 H) 9,20 (s, 1 H) 10,00 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 478(M+H)+.

## EJEMPLO 68

20 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-(((2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

## EJEMPLO 68A

25 8-amino-N-(3-(aminometil)fenil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó en forma de una sal de bis-trifluoroacetato sustituyendo en primer lugar 3-aminobencilcarbamato de terc-butilo y el EJEMPLO 54A por el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 1F respectivamente, en el EJEMPLO 1H, retirando a continuación el grupo protector NBoc mediante tratamiento con TFA como se ha descrito en el EJEMPLO 1G. MS(ESI(+)) m/e 323(M+H)+.

## EJEMPLO 68B

35 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-(((2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 37B sustituyendo 1-fluoro-2-isocianatobenceno y el EJEMPLO 68A por 1-isocianato-3-metilbenceno y el EJEMPLO 37A, respectivamente. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,13 - 1,41 (m, 4 H) 2,36 - 2,63 (m, 1 H) 4,34 (d, J = 5,52 Hz, 2 H) 6,94 (s, 1 H) 7,01 - 7,29 (m, 5 H) 7,37 (t, J = 7,67 Hz, 1 H) 7,57 - 7,85 (m, 2 H) 7,99 (d, J = 5,52 Hz, 1 H) 8,06 - 8,28 (m, 1 H) 8,39 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H) 10,83 (s, 1 H) MS(ESI(+)) m/e 460(M+H)+.

## EJEMPLO 69

45 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-(((4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 37B sustituyendo 1-fluoro-4-isocianatobenceno y el EJEMPLO 68A por 1-isocianato-3-metilbenceno y el EJEMPLO 37A, respectivamente. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,07 - 1,36 (m, 4 H) 2,38 - 2,60 (m, 1 H) 4,32 (d, J = 5,83 Hz, 2 H) 6,73 (t, J = 5,68 Hz, 1 H) 6,94 - 7,56 (m, 7 H) 7,58 - 7,89 (m, 2 H) 7,99 (d, J = 5,83 Hz, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 9,33 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H) 10,82 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 460(M+H)+.

## EJEMPLO 70

55 8-amino-N-(3-(((3-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 37B sustituyendo 1-cloro-3-isocianatobenceno y el EJEMPLO 68A por 1-isocianato-3-metilbenceno y el EJEMPLO 37A, respectivamente. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,13 - 1,33 (m, 4 H) 2,31 - 2,49 (m, 1 H) 4,32 (d, J = 5,83 Hz, 2 H) 6,82 (t, J = 6,14 Hz, 1 H) 6,89 - 7,01 (m, 1 H) 7,06 - 7,27 (m, 4 H) 7,36 (t, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,52 - 7,86 (m, 3 H) 7,97 (d, J = 5,52 Hz, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H) 10,69 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 476(M+H)+.

## EJEMPLO 71

8-amino-N-(3-((((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 37B sustituyendo 1-cloro-4-isocianatobenceno y el EJEMPLO 68A por 1-isocianato-3-metilbenceno y el EJEMPLO 37A, respectivamente. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 0,99 - 1,41 (m, 4 H) 2,24 - 2,48 (m, 1 H) 4,32 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,74 (t, J = 5,76 Hz, 1 H) 7,03 - 7,56 (m, 7 H) 7,59 - 7,85 (m, 2 H) 8,00 (d, J = 5,76 Hz, 1H) 8,78 (s, 1 H) 9,24 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H) 10,86 (s, 1H) MS(ESI(+)) m/e 476(M+H)+.

10

## EJEMPLO 72

8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((piridin-3-ilamino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 37B sustituyendo 3-isocianatopiridina y el EJEMPLO 68A por 1-isocianato-3-metilbenceno y el EJEMPLO 37A, respectivamente. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 0,79 - 1,39 (m, 4 H) 2,17 - 2,43 (m, 1 H) 4,33 (d, J = 5,83 Hz, 2 H) 6,80 (t, J = 5,83 Hz, 1 H) 6,95 - 7,56 (m, 5 H) 7,57 - 7,84 (m, 3 H) 7,82 - 8,00 (m, 1 H) 8,12 (d, J = 3,68 Hz, 1 H) 8,55 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H) 10,00 (s, 1 H) MS(ESI(+)) m/e 443(M+H)+.

20

## EJEMPLO 73

8-amino-3-ciclopropil-N-(3-(((fenilsulfonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

25 Una disolución del EJEMPLO 68A (0,102 g) en 3 mL de DMF se trató con trietilamina (0,112 ml, 0,800 mmoles) y cloruro de bencenosulfonilo (0,026 ml, 0,200 mmoles), se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó (salmuera), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se concentró hasta sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1,01 - 1,29 (m, 4 H) 2,34 - 2,58 (m, 1 H) 3,98 (d, J = 5,95 Hz, 2 H) 7,04 (d, J = 7,54 Hz, 1 H) 7,19 - 7,36 (m, 2 H) 7,48 - 7,69 (m, 4 H) 7,72 (s, 1 H) 7,77 - 7,91 (m, 2 H) 7,98 (d, J = 5,55 Hz, 1 H) 8,18 (t, J = 6,35 Hz, 1 H) 9,08 (s, 1 H) 10,32 (s, 1H) 10,69 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 463(M+H)+.

30

## EJEMPLO 74

8-amino-3-(3-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-3-oxopropil)-N-(3-((((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

35

## EJEMPLO 74A

3-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)propanoato de etilo

40

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1A-1C, excepto sustituyendo el ácido 4-etoxi-4-oxobutanoico por ácido acético en el EJEMPLO 1A. MS(ESI(+)) m/e 380(M+H)+.

45

## EJEMPLO 74B

ácido 3-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)propanoico

50 Una disolución de EJEMPLO 74A (1,96 g) en tetrahidrofurano (5mL) y etanol (1mL) se trató con LiOH 2 N (5,16 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se neutralizó a pH 3-4 con HCl 3 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó (salmuera), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título. MS(ESI(+)) m/e 352(M+H)+.

55

## EJEMPLO 74C

3-(8-amino-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-N-etil-N-(2-hidroxi)etil)propanamida

60 Una mezcla del EJEMPLO 74B (1,3 g), 2-(etilamino)etanol (0,363 g), 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)-carbodiimida hidrocioruro de (0,78 g), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,623 g), y N-metilmorfolina (0,748 g) en 5 mL DMF se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo 3 veces y los extractos combinados se lavaron (salmuera), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea con metanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-4% para proporcionar 3-(8-(1H-benzo(d)(1,2,3)triazol-1-iloxi)-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-N-etil-N-(2-hidroxi)etil)propanamida. MS(ESI(+)) m/e 522(M+H)+. Este

producto se colocó en un tubo a alta presión con amoníaco 7 N (15 ml) en metanol, se calentó a 60C durante la noche y a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea con metanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-10% para proporcionar el compuesto del título. MS(ESI(+)) m/e 404(M+H)+.

## 5 EJEMPLO 74D

ácido 8-amino-3-(3-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-3-oxopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1E-1F, sustituyendo EJEMPLO 74C por el EJEMPLO I D en el EJEMPLO 1E.

## EJEMPLO 74E

15 8-amino-3-(3-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-3-oxopropil)-N-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-(aminometil)fenilcarbamato de terc-butilo y 4-trifluorometil-isocianatobenceno por éster terc-butílico de ácido (4-aminofenil)carbámico y 1-fluoro-3-isocianatobenceno, respectivamente en el EJEMPLO 1G, a continuación haciendo reaccionar el producto con el EJEMPLO 74D como se ha descrito en el EJEMPLO 1H. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,70 - 1,45 (m, 3 H) 2,86 - 3,15 (m, 2 H) 3,09 - 3,92 (m, 8 H) 4,34 (d, J = 6,14 Hz, 2 H) 6,86 (t, J = 5,68 Hz, 1 H) 7,12 - 7,27 (m, 2 H) 7,37 (t, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,52 - 7,71 (m, 5 H) 7,77 (s, 1 H) 7,89 (t, J = 5,83 Hz, 1 H) 9,06 (s, 2 H) 10,45 (d, J = 7,37 Hz, 1 H) 10,74 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 613(M+H)+.

## 25 EJEMPLO 75

8-amino-N-(3-(((4-cloro-2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-3-(3-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-3-oxopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-(aminometil)fenilcarbamato de terc-butilo y 4-cloro-2-fluoro-1-isocianatobenceno por éster terc-butílico de ácido (4-aminofenil)carbámico y 1-fluoro-3-isocianatobenceno, respectivamente en el EJEMPLO 1G, a continuación haciendo reaccionar el producto con el EJEMPLO 74D como se ha descrito en el EJEMPLO 1H. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,73 - 1,40 (m, 3 H) 2,84 - 3,89 (m, 10 H) 4,26 - 4,45 (m, 2 H) 4,86 (s, 1H) 7,00 - 7,54 (m, 6 H) 7,55 - 7,97 (m, 3 H) 8,17 (t, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,52 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 10,47 (d, J = 5,43 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 597(M+H)+.

35

## EJEMPLO 76

40 8-amino-3-(3-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-3-oxopropil)-N-(3-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo terc-butilo 3-(aminometil)fenilcarbamato por éster terc-butílico de ácido (4-aminofenil)carbámico en el EJEMPLO 1G, a continuación haciendo reaccionar el producto con EJEMPLO 74D como se ha descrito en el EJEMPLO 1H. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,84 - 1,30 (m, 3 H) 2,82-4,00 (m, 10 H) 4,27 - 4,42 (m, 2 H) 4,87 (s, 1 H) 6,53 - 6,87 (m, 2 H) 6,96 - 7,56 (m, 6 H) 7,59 - 8,01 (m, 3 H) 8,87 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H) 10,47 (d, J = 5,43 Hz, 1H) 10,76 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 563(M+H)+.

## EJEMPLO 77

50 8-amino-3-(3-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-3-oxopropil)-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

55 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 74D por el EJEMPLO 1F. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,73 - 1,33 (m, 3 H) 2,82 - 4,08 (m, 10 H) 4,97 (s, 1 H) 6,59 - 6,88 (m, 1 H) 7,02 - 7,40 (m, 3 H) 7,42 - 7,60 (m, 3 H) 7,60 - 7,84 (m, 2 H) 7,83 - 8,09 (m, 1H) 8,84 (s, 1 H) 8,97 (s, 2 H) 10,44 (d, J = 2,71 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 549(M+H)+.

## EJEMPLO 78

60 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

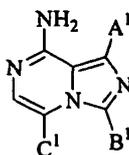
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en los EJEMPLOS 1G-1H sustituyendo 3-(aminometil)fenilcarbamato de terc-butilo y 1-isocianato-4-trifluorometil-benceno por éster terc-butílico de ácido (4-

aminofenil)carbámico y 1-fluoro-3-isocianatobenceno, respectivamente en el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 54A por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,89 - 1,28 (m, 4 H) 2,17 - 2,42 (m, 1 H) 4,33 (d, J = 5,55 Hz, 2 H) 6,81 (t, J = 5,75 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,20 (d, J = 5,16 Hz, 1 H) 7,32 (t, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,45 - 7,93 (m, 7 H) 9,02 (s, 1 H) 10,01 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 510(M+H)+.

5

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula I



(I),

- 5 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde  
 A<sup>1</sup> es C(O)NHR<sup>1</sup>, C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)R<sup>1</sup>, NHC(O)NHR<sup>1</sup>, NHC(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>C(O)NHR<sup>1</sup>,  
 NR<sup>1</sup>C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, OC(O)OR<sup>1</sup>, NHC(O)OR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)OR<sup>1</sup> o R<sup>5</sup>;  
 B<sup>1</sup> y C<sup>1</sup> son independientemente H, C(O)NHR<sup>1</sup>, C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)R<sup>1</sup>, NHC(O)NHR<sup>1</sup>, NHC(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>,  
 NR<sup>1</sup>C(O)NHR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, OC(O)OR<sup>1</sup>, NHC(O)OR<sup>1</sup>,  
 10 NR<sup>1</sup>C(O)OR<sup>1</sup> o R<sup>5</sup>; donde  
 R<sup>1</sup> es R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup>;  
 R<sup>2</sup> es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>2</sup>A; R<sup>2</sup>A es cicloalcano,  
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;  
 R<sup>3</sup> es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>3</sup>A; R<sup>3</sup>A es cicloalcano,  
 15 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;  
 R<sup>4</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado  
 o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>4</sup>A; R<sup>4</sup>A es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o  
 heterocicloalqueno;  
 R<sup>5</sup> es alquilo, alquenilo, o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres,  
 20 cuatro o cinco de R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, S(O)R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, \* NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>6</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>6</sup>, C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>,  
 NHC(O)R<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>6</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, NHC(O)OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>,  
 NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>6</sup>, NHC(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I  
 seleccionados independientemente;  
 R<sup>6</sup> es R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, o R<sup>9A</sup>;  
 25 R<sup>7</sup> es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>7A</sup>; R<sup>7A</sup> es cicloalcano,  
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;  
 R<sup>8</sup> es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>8A</sup>; R<sup>8A</sup> es cicloalcano,  
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;  
 R<sup>9</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado  
 30 o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>9A</sup>; R<sup>9A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o  
 heterocicloalqueno;  
 R<sup>9A</sup> es alquilo, alquenilo, o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres,  
 cuatro o cinco de NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I  
 seleccionados independientemente;  
 35 donde cada uno de los radicales cíclicos no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o dos o  
 tres o cuatro o cinco de R<sup>30</sup>, OR<sup>30</sup>, OCH<sub>2</sub>R<sup>30</sup>, SR<sup>30</sup>, S(O)R<sup>30</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>30</sup>, C(O)R<sup>30</sup>, CO(O)R<sup>30</sup>, OC(O)R<sup>30</sup>, OC(O)OR<sup>30</sup>,  
 NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>30</sup>, N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>30</sup>, C(O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>30</sup>, NHC(O)NHR<sup>30</sup>, NHC(O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>,  
 NR<sup>30</sup>C(O)NHR<sup>30</sup>, NR<sup>30</sup>C(O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>30</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>30</sup>, C(O)NR<sup>30</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>30</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
 SO<sub>2</sub>NHR<sup>30</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH<sub>2</sub>, C(N)NHR<sup>30</sup>, C(N)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, OH,  
 40 (O), N<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;  
 R<sup>30</sup> es R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>33</sup> o R<sup>34</sup>;  
 R<sup>31</sup> es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>31A</sup>; R<sup>31A</sup> es cicloalcano,  
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;  
 R<sup>32</sup> es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>32A</sup>;  
 45 R<sup>32A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;  
 R<sup>33</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado  
 o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>33A</sup>; R<sup>33A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o  
 heterocicloalqueno;  
 R<sup>34</sup> es alquilo, alquenilo, o alqueno, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres,  
 50 cuatro o cinco de R<sup>35</sup>, OR<sup>35</sup>, SR<sup>35</sup>, S(O)R<sup>35</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>35</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>35</sup>, N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>35</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>35</sup>,  
 C(O)N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>35</sup>, NR<sup>35</sup>C(O)R<sup>35</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>35</sup>, NR<sup>35</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>35</sup>, NHC(O)OR<sup>35</sup>, NR<sup>35</sup>C(O)OR<sup>35</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>35</sup>,  
 SO<sub>2</sub>N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>35</sup>, NHC(O)R<sup>35</sup>, NHC(O)N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>35</sup>C(O)N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, CN,  
 CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;  
 R<sup>35</sup> es R<sup>36</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>38</sup> o R<sup>39</sup>;  
 55 R<sup>36</sup> es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>36A</sup>; R<sup>36A</sup> es cicloalcano,  
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;  
 R<sup>37</sup> es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>37A</sup>; R<sup>37A</sup> es cicloalcano,

- cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;  
 $R^{38}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{38A}$ ;  $R^{38A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 5  $R^{39}$  es alquilo, alquenilo o alquenilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con  $R^{40}$ ;  
 $R^{40}$  es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo; donde los radicales representados por  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$  y  $R^{38}$  no están sustituidos o están sustituidos independientemente con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, OH, (O)OH,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ , OH,  $R^{45}$ ,  $OR^{45}$ ,  $SR^{45}$ ,  $S(O)R^{45}$ ,  $SO_2R^{45}$ ,  $C(O)NHR^{45}$ ,  $C(O)N(R^{45})_2$ ,  $NHC(O)R^{45}$ ,  $NR^{45}C(O)R^{45}$ ,  $NHC(O)NHR^{45}$ ,  $NHC(O)N(R^{45})_2$ ,  $NR^{45}C(O)NHR^{45}$ ,  $NR^{45}C(O)N(R^{45})_2$ ,  $SO_2NHR^{45}$ ,  $SO_2N(R^{45})_2$ ,  $NHSO_2R^{45}$ ,  $NR^1SO_2R^{45}$ ,  $OC(O)OR^{45}$ ,  $NHC(O)OR^{45}$  o  $NR^{45}C(O)OR^{45}$  seleccionados independientemente;
- 10  $R^{45}$  es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres de  $R^{50}$ , F, Cl, Br, I, OH,  $C(O)OH$ ,  $NO_2$  o  $NH_2$  seleccionados independientemente; y  
 $R^{50}$  es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo.
- 15 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde  
 $A^1$  es  $C(O)NHR^1$ ,  $C(O)N(R^1)_2$ ,  $NHC(O)R^1$ ,  $NR^1C(O)R^1$ ,  $NHC(O)NHR^1$ ,  $NHC(O)N(R^1)_2$ ,  $NR^1C(O)NHR^1$ ,  $NR^1C(O)N(R^1)_2$ ,  $SO_2NHR^1$ ,  $SO_2N(R^1)_2$ ,  $NHSO_2R^1$ ,  $NR^1SO_2R^1$ ,  $OC(O)OR^1$ ,  $NHC(O)OR^1$ ,  $NR^1C(O)OR^1$  o  $R^5$ ;  
 $B1$  y  $C1$  son independientemente H,  $C(O)NHR^1$ ,  $C(O)N(R^1)_2$ ,  $NHC(O)R^1$ ,  $NR^1C(O)R^1$ ,  $NHC(O)NHR^1$ ,  $NHC(O)N(R^1)_2$ ,  $NR^1C(O)NHR^1$ ,  $NR^1C(O)N(R^1)_2$ ,  $SO_2NHR^1$ ,  $SO_2N(R^1)_2$ ,  $NHSO_2R^1$ ,  $NR^1SO_2R^1$ ,  $OC(O)OR^1$ ,  $NHC(O)OR^1$ ,  $NR^1C(O)OR^1$  o  $R^5$ ; donde
- 20  $R^1$  es  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^4$ ;  
 $R^2$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^2A$ ;  $R^2A$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;  
 $R^3$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^3A$ ;  $R^3A$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 25  $R^4$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^4A$ ;  $R^4A$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;  
 $R^5$  es alquilo, alquenilo, o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de  $R^6$ ,  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $S(O)R^6$ ,  $SO_2R^6$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^6$ ,  $C(O)N(R^6)_2$ ,  $NHC(O)R^6$ ,  $NR^6C(O)R^6$ ,  $NHSO_2R^6$ ,  $NR^6SO_2R^6$ ,  $NHC(O)OR^6$ ,  $NR^6C(O)OR^6$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^6$ ,  $SO_2N(R^6)_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)R^6$ ,  $NHC(O)N(R^6)_2$ ,  $NR^6C(O)N(R^6)_2$ , OH, (O),  $C(O)OH$ , CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 30  $R^6$  es  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , o  $R^{9A}$ ;  
 $R^7$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{7A}$ ;  $R^{7A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;  
 $R^8$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{8A}$ ;  $R^{8A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 35  $R^9$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{9A}$ ;  $R^{9A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;  
 $R^{9A}$  es alquilo, alquenilo, o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de  $NH_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ , OH, (O),  $C(O)OH$ , CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 45 donde cada uno de los radicales cíclicos no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o dos o tres o cuatro o cinco de  $R^{30}$ ,  $NHC(O)R^{30}$ ,  $NHC(O)NHR^{30}$ , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;  
 $R^{30}$  es  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  o  $R^{34}$ ;  
 $R^{31}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{31A}$ ;  $R^{31A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 50  $R^{32}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{32A}$ ;  
 $R^{32A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;  
 $R^{33}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{33A}$ ;  $R^{33A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 55  $R^{34}$  es alquilo, alquenilo, o alquenilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de  $R^{35}$ ,  $OR^{35}$ ,  $SR^{35}$ ,  $S(O)R^{35}$ ,  $SO_2R^{35}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{35}$ ,  $N(R^{35})_2$ ,  $C(O)R^{35}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{35}$ ,  $C(O)N(R^{35})_2$ ,  $NHC(O)R^{35}$ ,  $NR^{35}C(O)R^{35}$ ,  $NHSO_2R^{35}$ ,  $NR^{35}SO_2R^{35}$ ,  $NHC(O)OR^{35}$ ,  $NR^{35}C(O)OR^{35}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{35}$ ,  $SO_2N(R^{35})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{35}$ ,  $NHC(O)R^{35}$ ,  $NHC(O)N(R^{35})_2$ ,  $NR^{35}C(O)N(R^{35})_2$ , OH, (O),  $C(O)OH$ , CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 60  $R^{35}$  es  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$  o  $R^{39}$ ;  
 $R^{36}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{36A}$ ;  $R^{36A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;  
 $R^{37}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{37A}$ ;  
 $R^{37A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>38</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>38A</sup>; R<sup>38A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>39</sup> es alquilo, alquenilo o alqueniilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con R<sup>40</sup>;

5 R<sup>40</sup> es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo; donde los radicales representados por R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>37</sup> y R<sup>38</sup> no están sustituidos o están sustituidos independientemente con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, R<sup>45</sup>; y

R<sup>45</sup> es alquilo, alquenilo o alqueniilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, OH, C(O)OH, NO<sub>2</sub> o NH<sub>2</sub> seleccionados independientemente.

10 3. El compuesto de la reivindicación 2, donde  
A<sup>1</sup> es C(O)NHR<sup>1</sup>, C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)R<sup>1</sup>, NHC(O)NHR<sup>1</sup>, NHC(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>C(O)NHR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, OC(O)OR<sup>1</sup>, NHC(O)OR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)OR<sup>1</sup> o R<sup>5</sup>;  
B1 y C1 son independientemente H, C(O)NHR<sup>1</sup>, C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)R<sup>1</sup>, NHC(O)NHR<sup>1</sup>, NHC(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>C(O)NHR<sup>1</sup>, NRC(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, OC(O)OR<sup>1</sup>, NHC(O)OR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)OR<sup>1</sup> o R<sup>5</sup>; donde

R<sup>1</sup> es R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> es fenilo;

R<sup>3</sup> es heteroarilo;

20 R<sup>4</sup> es cicloalquilo;

R<sup>5</sup> es alquilo, alquenilo, o alqueniilo; cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, SR<sup>3</sup>, S(O)R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>6</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>6</sup>, C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>6</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, NHC(O)OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>6</sup>, NHC(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

25 R<sup>6</sup> es R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, o R<sup>9A</sup>;

R<sup>7</sup> es fenilo;

R<sup>8</sup> es heteroarilo;

R<sup>9</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;

30 R<sup>9A</sup> es alquilo, alquenilo o alqueniilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

donde cada uno de los radicales cíclicos no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o dos o tres o cuatro o cinco de R<sup>30</sup>, NHC(O)R<sup>30</sup>, NHC(O)NHR<sup>30</sup>, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

35 R<sup>30</sup> es R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>33</sup> o R<sup>34</sup>;

R<sup>31</sup> es fenilo;

R<sup>32</sup> es heteroarilo;

R<sup>33</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;

40 R<sup>34</sup> es alquilo, alquenilo, o alqueniilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R<sup>35</sup>, OR<sup>35</sup>, SR<sup>35</sup>, S(O)R<sup>35</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>35</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>35</sup>, N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>35</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>35</sup>, C(O)N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>35</sup>, NR<sup>35</sup>C(O)R<sup>35</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>35</sup>, NR<sup>35</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>35</sup>, NHC(O)OR<sup>35</sup>, NR<sup>35</sup>C(O)OR<sup>35</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>35</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>35</sup>, NHC(O)R<sup>35</sup>, NHC(O)N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>35</sup>C(O)N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

45 R<sup>35</sup> es R<sup>36</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>38</sup> o R<sup>39</sup>;

R<sup>36</sup> es fenilo;

R<sup>37</sup> es heteroarilo;

R<sup>38</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;

R<sup>39</sup> es alquilo, alquenilo o alqueniilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con R<sup>40</sup>;

50 R<sup>40</sup> es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo; donde los radicales representados por R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>37</sup> y R<sup>38</sup> no están sustituidos o están sustituidos independientemente con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, R<sup>45</sup> seleccionados independientemente; y

R<sup>45</sup> es alquilo, alquenilo o alqueniilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, OH, C(O)OH, NO<sub>2</sub> o NH<sub>2</sub> seleccionados independientemente.

55 4. Un compuesto de la reivindicación 1, que es

8-amino-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-3-metilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida,

8-amino-N-(4-((anilino)carbonil)amino)fenil)-3-metilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida,

8-amino-N-(4-(benzoin)carbonil)amino)fenil)-3-metilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida,

60 8-amino-3-metil-N-(4-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida,

8-amino-N-(3-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-3-metilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida,

8-amino-N-(3-(((anilino)carbonil)amino)metil)fenil)-3-metilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida,

8-amino-N-(3-(((2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-3-metilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida,

8-amino-N-(3-(((4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-3-metilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida,

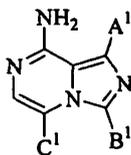
8-amino-3-metil-N-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida,

8-amino-N-(4-(((3-(2-hidroxietil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-3-metilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida,  
 8-amino-N-(4-(((4-(2-hidroxietil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-3-metilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-(3-(etil(2-hidroxietil)amino)-3-oxopropil)-N-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-N-(3-(((4-(2-hidroxietil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-3-(3-(etil(2-hidroxietil)amino)-3-oxopropil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-(3-(etil(2-hidroxietil)amino)-3-oxopropil)-N-(3-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida; y  
 8-amino-3-(3-(etil(2-hidroxietil)amino)-3-oxopropil)-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

5. Una composición que comprende un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula I.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula 1 para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cérvix, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de piel, cáncer de estómago o cáncer de tiroides en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.

7. Un compuesto que tiene la fórmula I



(I),

o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde  
 A<sup>1</sup> es C(O)NH-fenilo;  
 B<sup>1</sup> y C<sup>1</sup> son independientemente H o R<sup>4</sup>;  
 R<sup>4</sup> es cicloalquilo;  
 donde cada uno de los radicales cíclicos no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o dos o tres o cuatro o cinco de R<sup>30</sup>, NHC(O)R<sup>30</sup>, NHC(O)NHR<sup>30</sup>, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;  
 R<sup>30</sup> es R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup> o R<sup>34</sup>;  
 R<sup>31</sup> es fenilo;  
 R<sup>32</sup> es heteroarilo;  
 R<sup>34</sup> es alquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con NHSO<sub>2</sub>R<sup>35</sup>, NHC(O)NHR<sup>35</sup>, F, Cl, Br, o I;  
 R<sup>35</sup> es R<sup>36</sup>, o R<sup>37</sup>;  
 R<sup>36</sup> es fenilo;  
 R<sup>37</sup> es heteroarilo;  
 donde los radicales representados por R<sup>31</sup> y R<sup>36</sup> no están sustituidos o están sustituidos independientemente con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, R<sup>45</sup> seleccionados independientemente;  
 y  
 R<sup>45</sup> es alquilo, que no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, u OH seleccionados independientemente;

8. Un compuesto de la reivindicación 7, que es  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-N-(4-((anilino)carbonil)amino)fenil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((3-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-(((piridin-3-il)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilfenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilfenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-metil-4-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;

- 8-amino-N-(3-((((4-cloro-2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-N-(3-(((anilino)carbonil)amino)metil)fenil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 5 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-((((3,4-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-((((2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-((((4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-N-(3-((((3-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-N-(3-((((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 10 8-amino-3-ciclopropil-N-(4-(((piridin-3-ilamino)carbonil)amino)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-(((fenilsulfonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 8-amino-3-ciclopropil-N-(3-((((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazino-1-carboxamida;  
 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
9. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 7 que tiene la Fórmula 1.
10. Un compuesto de la reivindicación 7 que tiene la Fórmula I para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cérvix, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de piel, cáncer de estómago o cáncer de tiroides en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.
- 25