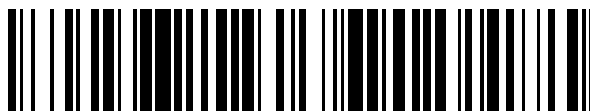


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 751**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06785985 .0**
96 Fecha de presentación: **29.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1899345**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.03.2008**

54 Título: **COMPUESTOS DE PIRROLOTRIAZINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE QUINASA.**

30 Prioridad:
01.07.2005 US 696394 P
08.02.2006 US 771389 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.02.2012

73 Titular/es:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON NJ 08543-4000, US

72 Inventor/es:
GAVAI, Ashvinikumar V.;
CHEN, Ping y
NORRIS, Derek J.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 374 751 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirrolotriazina útiles como inhibidores de quinasa

Campo de la invención

Se desvelan en el presente documento al menos un derivado de pirrolotriazina, al menos una composición farmacéutica que comprende al menos un derivado de pirrolotriazina descrito en el presente documento y al menos un derivado de pirrolotriazina desvelado en el presente documento para su uso en un procedimiento para tratar al menos una afección asociada con quinasa.

Antecedentes de la invención

Las enfermedades hiperproliferativas, tales como, por ejemplo, cáncer se caracterizan generalmente por proliferación celular incontrolada y/o interrupción de la muerte celular programada. La pérdida de la capacidad de una célula para controlar la proliferación celular con frecuencia está causada por daño genético a las rutas celulares responsables de regular las funciones celulares, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, metabolismo, progresión del ciclo celular, adhesión celular, función vascular, apoptosis y angiogénesis. Como resultado, un enfoque para tratar enfermedades hiperproliferativas ha implicado la dirección de al menos una proteína implicada en la regulación de estas funciones celulares.

Las proteína quinasas son al menos una clase de proteínas que se ha identificado que desempeña un papel importante en la regulación de las funciones celulares. De hecho, muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anómalas desencadenadas por acontecimientos mediados por proteína quinasa. Tales enfermedades incluyen pero sin limitación enfermedades autoinmunes, enfermedades del hueso, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas proliferativas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas.

Las proteína quinasas son un grupo grande y diverso de enzimas que se divide en grupos basándose en los aminoácidos particulares (serina/treonina, tirosina, lisina e histidina) a los que se dirige una quinasa particular. Por ejemplo, las tirosina quinasas receptoras y no receptoras se dirigen a tirosina quinasa y las quinasas dependientes de ciclina (CDK) y las proteína quinasas activada por mitógeno (MAPK) se dirigen tanto a tirosina como a serina/treonina.

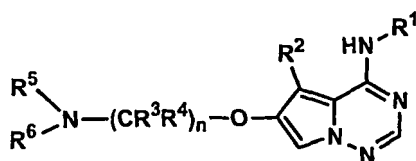
Las proteína quinasas ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, tirosina quinasa receptoras (RTK), tales como, por ejemplo, factores de crecimiento que incluyen, por ejemplo, tirosina quinasa receptora de tipo III (Flt3); tirosina quinasas no receptoras, tales como, por ejemplo, Src quinasas incluyendo, por ejemplo, Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr y Yrk, Btk quinasas, Csk quinasas, ZAP70 quinasas y Jak quinasas; serina/treonina quinasas, tales como, por ejemplo, S6 quinasas ribosómicas p90 (RSK), incluyendo, por ejemplo, RSK1/p90Rsk, RSK2, RSK3 y RSK4, proteína quinasas de punto de control, incluyendo, por ejemplo, CHK1 y CHK2, AURORA quinasas, incluyendo, por ejemplo, aurora A, aurora B y aurora C y glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3); quinasas dependientes de ciclina (CDK) incluyendo, por ejemplo, CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK 7 y proteína de control de la división celular 2 (CDC2) y proteína quinasas activadas por mitógeno (MAPK), tales como, por ejemplo, proteína quinasa activada por mitógeno 1 (ERK), MAPK3, MAPK7, proteína quinasa activada por mitógeno 8 (JNK1), proteína quinasa activada por mitógeno 14 (p38 alfa), MAPK 10, proteína quinasa JNK 3 alfa, proteínas quinasa activada por estrés JNK2 y MAPK14.

Más recientemente, se descubrió que las Aurora quinasas estaban implicadas en el crecimiento de diversos tipos de células cancerosas y como resultado se están marcando como objetivo para desarrollar tratamientos de cáncer potenciales. En consecuencia, se han realizado esfuerzos para desarrollar inhibidores de aurora quinasa que sean terapéuticamente eficaces contra células cancerosas.

Se conocen inhibidores de quinasa tales como los compuestos descritos en la solicitud de PCT N° WO2004/009784 para inhibir la actividad tirosina quinasa de receptores del factor de crecimiento tales como VEGFR-2 y FGFR-1.

Sumario de la Invención

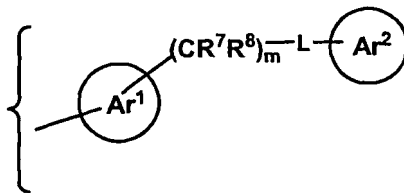
Se describen en el presente documento compuestos de la Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

R¹ es



;

R² es H, alquilo inferior, halógeno o -OR⁹;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, -OR¹⁰ y NR¹¹R¹², n es 2, 3, 4, 5 ó 6;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre H, alquilo y alquilo sustituido, o tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene opcionalmente al menos dos heteroátomos;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre H, alquilo y alquilo sustituido; m es 1, 2 ó 3;

L es -OC(=O)NH-, -O-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)- o -NHS(=O)₂-;

R⁹ es H, o alquilo inferior;

R¹⁰ es H, alquilo, alquilo sustituido alquilamino o alquilamino sustituido;

R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H, alquilo y alquilo sustituido; y Ar¹ y Ar² se seleccionan independientemente entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.

Además, se describe en el presente documento al menos una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I); opcionalmente al menos un diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable; y opcionalmente al menos otro agente anticanceroso.

También además, se describe en el presente documento al menos un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un procedimiento para tratar al menos una enfermedad proliferativa, en la que el procedimiento comprende normalmente las etapas de administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I); administrar opcionalmente simultánea o secuencialmente al menos otro agente anticanceroso; y administrar opcionalmente, simultánea o secuencialmente, al menos otro tratamiento anticanceroso.

Adicionalmente además, se describe en el presente documento al menos un compuesto de la Fórmula (I) seleccionado entre (i) 2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil)oxi]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)-N-(3-metilfenil)acetamida; N-(3-clorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil)oxi]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil)oxi]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(4-clorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil)oxi]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil)oxi]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil)oxi]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; 2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil)oxi]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)-N-fenilacetamida; N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propil)oxi]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propil)oxi]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-(2-([5-metil-6-(3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)propoxi]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-([5-metil-6-[(3-morfolin-4-il]propil)oxi]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-([5-metil-6-[(3-pirrolidin-1-il]propil)oxi]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-([5-metil-6-[(3-piperidin-1-il]propil)oxi]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; 2-(2-([6-([3-[etil(2-hidroxietil)amino]propil)oxi]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]etil)oxi]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil)oxi]-5-(metiloxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propil)oxi]-5-(metiloxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; 2-(2-([6-([3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propil)oxi]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)-N-fenilacetamida; N-(2-clorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil)oxi]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; y 2-(5-(6-(3-cloropropoxi)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1H-pirazol-3-il)acetato de metilo; y (ii) sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Descripción detallada de la invención

Las características y ventajas de la invención de la invención pueden entenderse más fácilmente por los expertos en la materia, después de la lectura de la siguiente descripción detallada. Debe apreciarse que ciertas características de la invención que se describen, por razones de claridad, anterior y posteriormente en el contexto de las realizaciones separadas, también pueden combinarse para formar una sola realización. Por el contrario, diversas características de la invención que se describen, por razones de brevedad, en el contexto de una sola realización, también pueden combinarse de manera que formen sub-combinaciones de las mismas.

Las realizaciones identificada en el presente documento como ejemplares o preferidas, pretenden ser ilustrativas y no limitantes.

A menos que se indique lo contrario de forma específica en el presente documento, referencias hechas en singular también incluyen el plural. Por ejemplo, "un" y "uno" pueden referirse tanto a uno, como a uno o más.

Las definiciones expuestas en el presente documento priman sobre las definiciones expuestas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente.

Se exponen más adelante en el presente documento definiciones de términos usados en la descripción de la invención. A menos que se indique otra cosa, la definición inicial proporcionada para un grupo o término se aplica cada vez que se usa dicho grupo o término, individualmente o como parte de otro grupo.

A lo largo de la memoria descriptiva, pueden seleccionarse grupos y sustituyentes de los mismos por un experto en la materia para proporcionar compuestos y restos estables.

A menos que se indique otra cosa, cualquier heteroátomo con valencias insatisfechas se asume que tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

Los términos "alquilo" y "alquil" se refiere a un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos "alquilo" y/o "alquil" ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-metilpropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, dietilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo.

La expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido en cualquier posición sustituible y disponible con al menos un sustituyente. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, hidroxilo (-OH), alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquilo, alcanoilo, alcanoilo sustituido, alcanoiloxi, amino, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, alquilamino, alquilamino sustituido, hidroxialquilo, amino disustituido, amida, amida sustituida, carbamato, carbamato sustituido, ureido, ciano, sulfonamida, sulfonamida sustituida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, -NR^{aa}(C=O)R^{bb}, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, heterociclo sustituido, alquilcarbonilo, heteroalquilo sustituido, heteroalqueno, heteroalqueno sustituido, heteroalquino, heteroalquino sustituido, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, arilamino, arilalcanoilamino, ariltio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino y alquilaminocarbonilo.

La expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Es importante indicar que aunque la expresión "alquilo inferior" queda abarcada dentro de la definición de "alquilo", el uso de la expresión "alquilo inferior" no pretende limitar la definición del término "alquilo", explícita o implícitamente para un radical hidrocarburo opcionalmente sustituido de cadena lineal o ramificada que contiene de 5 a 7 átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, metilo; etilo; propilo; isopropilo; n-butilo; t-butilo; isobutilo; pentilo; e isopentilo.

La expresión "alquilo inferior sustituido," se refiere a un alquilo inferior sustituido en cualquier posición sustituible y disponible con al menos un alquilo, alquilo sustituido o sustituyente descrito anteriormente en la definición de la expresión "alquilo sustituido" como un sustituyente alquilo ejemplar.

El término "arilo" se refiere a anillos de hidrocarburo aromático monocíclicos o multicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción de anillo. Los grupos arilo ejemplares incluyen pero sin limitación, por ejemplo, grupos fenilo; naftalenilo; bifenilo; y difenilo. Cuando dos anillos aromáticos están presentes, los anillos aromáticos del grupo arilo pueden estar unido en un solo punto (por ejemplo, bifenilo) o estar condensados (por ejemplo, naftalenilo).

La expresión "arilo sustituido" se refiere a un arilo sustituido con al menos un sustituyente en cualquier posición del anillo adecuada y disponible, o donde permita la valencia en cualquiera de los anillos condensados o unidos a los

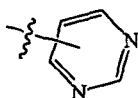
- 5 mismos. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, hidrógeno; alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo (-OH), alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiarilitio, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ariloxi, arilalquilo, arilalquilo, alcanoilo, sustituido alcanoilo, alcanoiloxi, alcanoilamino, amino, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, alquilamino, alquilamino sustituido, amino disustituido, aminocarbonilo, arilamino, arilalquilamino, arilalcoxi, ureido,
- 10 ciano, sulfonamida, sustituido sulfonamida, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, carboxi, carboxialquilo, carboxialcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilsulfonilamino, arilalqueno, ariloxycarbonilo, ariltio, ariltioalquilo, arilalquiltio, ácido sulfónico, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariltio, heteroariloxi, heteroarilalqueno, heteroarilheteroarilo, heteroarilalquiltio, heteroariloxialquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilarilo, aminocarbonilalquilo, arilazo, alcoxicarbonilalcoxi, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminoalquilcarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilalquilo y arilsulfonilaminocarbonilo.
- 15 Los términos "ariloxi", "arilamino", "arilalquilamino", "ariltio", "arilalcanoilamino", "arilsulfonilo", "arilalcoxi", "arilsulfonilo", "arilheteroarilo", "arilalquiltio", "arilcarbonilo", "arilalqueno" o "arilalquilsulfonilo" se refieren a un arilo o arilo sustituido enlazado a un oxígeno; un amino; un alquilamino; un tio; un alcanoilamino; un sulfonilo; un alcoxi; un sulfonilo; un heteroarilo o heteroarilo sustituido; un alquiltio; un carbonilo; un alqueno; o un alquilsulfonilo, respectivamente.
- 20 El término "arilsulfonilaminocarbonilo" se refiere a un arilsulfonilo enlazado a un aminocarbonilo.
- Los términos "ariloxialquilo", "ariloxycarbonilo" o "ariloxiarilo" se refieren a un ariloxi enlazado a un alquilo o alquilo sustituido; un carbonilo; o un arilo o arilo sustituido, respectivamente.
- El término "arilalquilo" se refiere a un alquilo o alquilo sustituido, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno enlazados a al menos uno de los átomos de carbono está reemplazado con un arilo o arilo sustituido. Los arilalquilos
- 25 típicos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo y 2-naftofeniletan-1-ilo.
- El término "arilalquilo" se refiere a un arilalquilo enlazado a través de un engarce de oxígeno (-O-arilalquilo).
- Los términos "ariltioalquilo" o "arilsulfonilalquilo" se refieren a un ariltio o un arilsulfonilo, respectivamente, enlazados a un alquilo o sustituido alquilo.
- 30 El término "heteroarilo" se refiere a grupos cíclicos aromáticos, tales como, por ejemplo, sistemas de anillo monocíclicos de 5 a 6 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros o tricíclicos de 10 a 16 miembros que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomo de carbono. El anillo que contiene átomo de carbono puede contener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre. El grupo heteroarilo puede estar unido a otro resto en cualquier punto de unión disponible.
- 35 Los grupos heteroarilo monocíclico ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, furilo, tiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo [es decir,



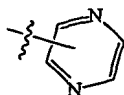
], piridazinilo [es decir,



40], pirimidinilo [es decir,



], pirazinilo [es decir,



] y triazinilo. A menos que se haga referencia a un punto específico de unión, por ejemplo, como en pirid-2-ilo, piridazin-3-ilo, se pretende que dichos grupos heteroarilo puedan estar enlazados a otro resto en cualquier punto de unión disponible.

- 5 Los grupos heteroarilo bicíclico ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, cromenilo, indolilo, indazolilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopirranilo, benzofurilo, benzofurazanilo, benzopirranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo) y triazinilazepinilo.

- 10 La expresión "heteroarilo sustituido" se refiere a un heteroarilo sustituido en cualquier posición del anillo adecuada y disponible, o cuando la valencia lo permita en cualquiera de los anillos condensados o unidos a los mismos, con al menos un arilo, arilo sustituido o sustituyente descrito anteriormente en la definición de la expresión "arilo sustituido" como un sustituyente de arilo ejemplar.

- 15 Los términos "heteroariloxi", "heteroarilalquenilo", "heteroarilheteroarilo", "heteroarilalquilo", "heteroarilalcoxi", "heteroarilitio", "heteroarilsulfonilo" o "heteroarilalquilotio" se refieren a un heteroarilo o heteroarilo sustituido enlazado a un oxígeno; un alquenilo o alquenilo sustituido; un heteroarilo o heteroarilo sustituido; un alquilo o alquilo sustituido; un alcoxi; un tio; un sulfonilo; o un alquilio, respectivamente.

El término "heteroariloxialquilo" se refiere a un heteroariloxi enlazado a un alquilo o alquilo sustituido.

- 20 La expresión "anillo heterocíclico" se refiere a un sistema de anillos estable, totalmente saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene al menos un heteroátomo. En una realización, al menos uno de los heteroátomos se selecciona entre nitrógeno, azufre y/o oxígeno. En otra realización, el anillo heterocíclico es un anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre. En otra realización más, el anillo heterocíclico es un anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno. En una realización más, el anillo heterocíclico es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre. En una realización adicional más, el anillo heterocíclico es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno.

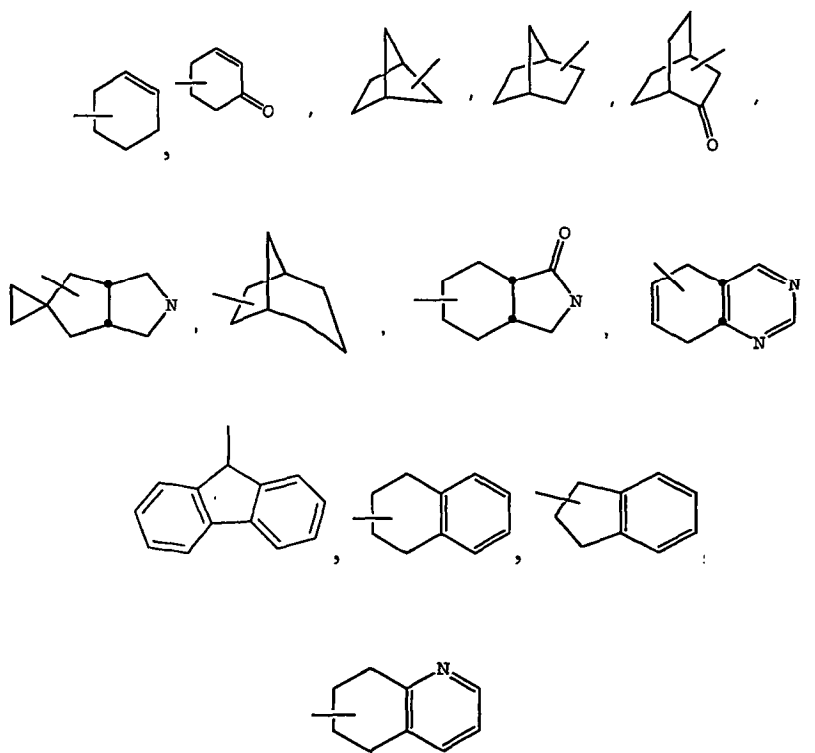
Los anillos heterocíclicos ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidilo, morfolinilo y homopiperazinilo.

- 30 La expresión "anillo heterocíclico sustituido" se refiere a un anillo heterocíclico sustituido en cualquier posición del anillo sustituible y disponible, o cuando la valencia lo permita en cualquiera de los anillos condensados o unidos a los mismos, con al menos un arilo, arilo sustituido o sustituyente descrito anteriormente en la definición de la expresión "sustituido arilo" como un sustituyente de arilo ejemplar.

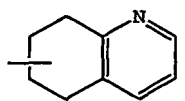
- 35 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico totalmente saturado que contiene de 1 a 3 anillos y de 3 a 8 carbonos por anillo. Los cicloalquilos ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo.

- 40 El término "cicloalquilo sustituido" se refiere a un cicloalquilo sustituido con al menos un sustituyente, preferentemente de 1 a 4 sustituyentes, más preferentemente de 1 a 2 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible en el anillo cicloalquilo. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, alquilo, sustituido alquilo y los sustituyentes descritos en la definición de la expresión "alquilo sustituido" como sustituyentes de alquilo ejemplares.

Los cicloalquilos ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo,



y



- El término "heterocicloalquilo" se refiere a un cicloalquilo saturado o insaturado, en el que uno o más carbonos (y cualquiera de los átomos de hidrógeno asociados) están reemplazados independientemente con al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N.

La expresión "heterocicloalquilo sustituido" se refiere a un heterocicloalquilo sustituido en cualquier posición del anillo sustituible y disponible con al menos un alquilo, sustituido alquilo o sustituyentes descrito anteriormente en la definición de la expresión "alquilo sustituido" como un sustituyente de alquilo ejemplar.

- Los términos "heterocicloalquilalquilo" o "heterocicloalquilsulfonilo" se refieren a un heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido enlazado a un alquilo, alquilo sustituido o un sulfonilo, respectivamente.

Los términos "heterociclilo" o "heterociclo" se refieren a un grupo cíclico aromático o no aromático opcionalmente sustituido, totalmente saturado o insaturado que es, por ejemplo, un sistema de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros o tricíclico de 10 a 15, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomo de carbono. Cada anillo del heterociclilo o heterociclo que contiene un heteroátomo, puede contener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en los que los heteroátomos N y S pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de N puede estar opcionalmente cuaternizado. El heterociclilo o heterociclo puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono.

- Los heterocíclicos o heterociclos monocíclicos ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, pirrolidinilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, homopiperazinilo, 2-oxohomopiperazinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, N-oxo-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, dioxanilo, isotiazolidinilo, tietanilo, tiiranilo, triazinilo y triazolilo.

- Los heterocíclicos o heterociclos bicíclicos ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-óxido, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopirranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,1-b]piridinilo) o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzodiazinilo, benzotiopirranilo, benzotiazolilo, benzopirazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotiopirranilo, dihidrobenzotiopirranil sulfona, dihidrobenzopirranilo, indolinilo, indazolilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tetrahidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo y tienotienilo.

Las expresiones "heterociclilo sustituido" o "heterociclo sustituido" se refieren a un heterociclilo o heterociclo, respectivamente, sustituido en cualquier punto de unión disponible o cuando la valencia lo permita en cualquiera de los anillos condensados o unidos a los mismos, con al menos un alquilo, sustituido alquilo o sustituyente descrito anteriormente en la definición de la expresión "alquilo sustituido" como un sustituyente de alquilo ejemplar.

- 5 Los términos "heteroalquilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo" se refieren a un alquilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente, en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquiera de los átomos de hidrógeno asociados) están cada uno reemplazado independientemente con del mismo o distinto heteroátomo. Los heteroátomos típicos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, NR^{a} -, $=\text{N}-\text{N}=$ -, $-\text{N}=\text{N}-$ -, $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^{\text{a}}$ -, -PH-, -P(O)₂-, -O-P(O)₂-, -S(O)-, -S(O)₂- y -SnH₂-, en los que R^a es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido.

Las expresiones "heteroalquilo sustituido", "heteroalquenilo sustituido" o "heteroalquinilo sustituido" se refieren a un heteroalquilo, heteroalquenilo o heteroalquinilo, respectivamente, sustituido con al menos un alquilo, sustituido alquilo o sustituyente descrito anteriormente en la definición de la expresión "alquilo sustituido" como un sustituyente de alquilo ejemplar.

- 15 El término "hidroxialquilo" se refiere a un -R^bOH, en el que R^b es un alquilo o alquilo sustituido.

El término "amino" se refiere a un -NH₂.

- El término "aminoalquilo" se refiere a un alquilo sustituido con un amino que tiene al menos un hidrógeno reemplazado con un grupo elegido entre alquilo, alquenilo y cicloalquilo. Por lo tanto, aminoalquilo se refiere al grupo -R^cNR^dR^e, en el que R^c es un alquilo, y R^d y R^e se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo y cicloalquilo, con la condición de que R^d y R^e no sean ambos hidrógeno.

- La expresión "aminoalquilo sustituido" se refiere a un aminoalquilo, en el que al menos uno de los restos alquilo, alquenilo o cicloalquilo está sustituido con al menos uno, preferentemente de 1 a 4, más preferentemente de 1 a 2 grupos seleccionados entre los que se han enumerado en el presente documento como adecuados para el resto enumerado. Por lo tanto, por ejemplo, un aminoalquilo sustituido se refiere al grupo -R^cNR^dR^e, en el que R^c es un alquilo o alquilo sustituido y R^d y R^e se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido, con la condición de que R^d y R^e no sean ambos hidrógeno, puesto que en ese caso en grupo es amino y no aminoalquilo sustituido.

- El término "alquilamino" se refiere a un amino que tiene al menos un hidrógeno reemplazado con un grupo elegido entre alquilo, alquenilo y cicloalquilo. Por lo tanto, alquilamino se refiere al grupo -NR^fR^g, en el que R^f y R^g se seleccionan independientemente entre H, alquilo, alquenilo y cicloalquilo, con la condición de que al menos uno de al R^f o R^g sea un alquilo.

- La expresión "alquilamino sustituido" se refiere a un alquilamino, en el que al menos uno de los restos alquilo, alquenilo o cicloalquilo está sustituido con al menos uno, preferentemente de 1 a 4, más preferentemente de 1 a 2 grupos seleccionados entre los que se enumeran en el presente documento como adecuados para el resto enumerado. Por lo tanto, por ejemplo, un alquilamino sustituido se refiere al grupo -NR^fR^g, en el que R^f y R^g se seleccionan independientemente entre H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido, con la condición de que al menos uno de R^f o R^g sea un alquilo y al menos uno de R^f o R^g sea un resto sustituido.

- La expresión "amino disustituido" se refiere a un amino que tiene ambos hidrógenos reemplazados con un grupo elegido entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido. Por lo tanto, por ejemplo, un amino disustituido se refiere al grupo -NR^hRⁱ, en el que R^h y Rⁱ se seleccionan independientemente entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido.

Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a cloro, bromo, flúor y yodo.

- 45 Los términos "haloalquilo" o "haloalcoxi" se refieren a un alquilo o alquilo sustituido; o un alcoxi, respectivamente, enlazado a un solo halógeno o a halógenos múltiples. Los haloalquilos que contienen halógenos múltiples ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, -CHCl₂ y -CF₃. Los haloalcóxidos que contienen halógenos múltiples ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, trifluorometoxi (-OCF₃).

- El término "alcoxi" se refiere a un alquilo, alquilo sustituido, alcanoílo, alcanoílo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido enlazado a través de un engarce de oxígeno (-O-alquilo, -O-alquilo sustituido, -O-alcanoílo, -O-alcanoílo sustituido, -O-cicloalquilo o -O-cicloalquilo sustituido). Los grupos alcoxi ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi, isobutoxi, pentoxi, isopentoxi, hexoxi, heptoxi, pentoxi, decanoxi, undecanoxi y dodecanoxi.

- Los términos "alcoxialquilo" o "alcoxiariltio" se refieren a un alquilo o alquilo sustituido; o un ariltio, respectivamente, enlazado a un alcoxi.

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Los alquenilos ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etenilo y alilo.

- 5 La expresión "alquenilo sustituido" se refiere a un alquenilo sustituido con al menos un sustituyente, preferentemente de 1 a 4 sustituyentes, más preferentemente de 1 a 2 sustituyentes en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, alquilo, alquilo sustituido y los sustituyentes descritos anteriormente en la definición de la expresión "alquilo sustituido" como sustituyentes de alquilo ejemplares.

El término "cicloalquenilo" se refiere a un alquenilo ciclado.

La expresión "cicloalquenilo sustituido" se refiere a un alquenilo sustituido ciclado.

- 10 El término "alcanoílo" se refiere a un alquilo enlazado a través de un carbonilo (es decir $-C(=O)R^i$, en el que R^i es un alquilo).

La expresión "alcanoilo sustituido" se refiere a un alcanoilo sustituido con al menos un sustituyente, preferentemente de 1 a 4 sustituyentes, más preferentemente de 1 a 2 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, alquilo, alquilo sustituido y los sustituyentes descritos anteriormente en la definición de la expresión "alquilo sustituido" como sustituyentes de alquilo ejemplares.

- 15 Los términos "alcanoilamino", "arilcarbonilamino", "alquilcarbonilamino" o "arilsulfonilamino" se refieren a un alcanoilo o alcanoilo sustituido; un arilcarbonilo; un alquilcarbonilo; o un arilsulfonilo, respectivamente, enlazado a un amino.

El término "alcanoiloxi" se refiere a un alcanoilo o alcanoil sustituido enlazado a un oxígeno.

- 20 El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Los alquinilos ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etinilo; propinilos, tales como, por ejemplo, prop-1-in-1-ilo y prop-2-in-1-ilo; y butinilos, tales como, por ejemplo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo y but-3-in-1-ilo.

La expresión "alquinilo sustituido" se refiere a un alquinilo sustituido con al menos un sustituyente, preferentemente de 1 a 4 sustituyentes, más preferentemente de 1 a 2 sustituyentes en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, alquilo, alquilo sustituido y los sustituyentes descritos anteriormente en la definición de la expresión "alquilo sustituido" como sustituyentes de alquilo ejemplares.

- 25 El término "alquilsulfona" se refiere a $-R^kS(=O)_2R^k$, en el que R^k es un alquilo o sustituido alquilo.

El término "oxo" se refiere al radical divalente $=O$.

El término "carbamato" se refiere al grupo $-OC(=O)NH_2$.

- 30 El término "amida" se refiere al grupo $-C(=O)NH_2$.

El término "sulfonamida" se refiere al grupo $-SO_2NH_2$.

Las expresiones "amida sustituida", "sulfonamida sustituida" o "carbamato sustituido" se refieren a una amida, sulfonamida o carbamato, respectivamente, que tiene al menos un hidrógeno reemplazado con un grupo elegido entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido.

- 35 Una amida sustituida, por ejemplo, se refiere al grupo $-C(=O)NR^mR^n$, en el que R^m y R^n se seleccionan independientemente entre H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido, con la condición de que al menos uno de R^m o R^n sea un resto sustituido.

Una sulfonamida sustituida, por ejemplo, se refiere al grupo $-SO_2NR^oR^p$, en el que R^o y R^p se seleccionan independientemente entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido, con la condición de que al menos uno de R^o o R^p sea un resto sustituido.

- 40 Un carbamato sustituido, por ejemplo, se refiere al grupo $-OC(=O)NR^qR^r$, en el que R^q y R^r se seleccionan independientemente entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido, con la condición de que al menos uno de R^q o R^r sea un resto sustituido.

El término "ureído" se refiere al grupo $-NHC(=O)NH_2$.

- 45 El término "ciano" se refiere al grupo $-CN$.

Los términos "cicloalquilalquilo" o "cicloalquilalcoxi" se refieren a cicloalquilo o cicloalquilo sustituido enlazado a un alquilo o alquilo sustituido; o un alcoxi, respectivamente.

El término "nitro" se refiere al grupo $-N(O)_2$.

El término "tio" se refiere al grupo -SH.

El término "tioalquilo," se refiere al grupo $-SR^s$, en el que R^s es un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido.

5 El término "alquiltio" se refiere al grupo $-R^tS$, en el que R^t es un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido.

El término "alquilsulfonilo" se refiere al grupo $-S(=O)_2R^u$, en el que R^u es un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido.

El término "alquilsulfínilo" se refiere al grupo $-S(=O)R^v$, en el que R^v es un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido.

10 El término "carboxi" se refiere al grupo $-C(=O)OH$.

Los términos "carboxialcoxi" o "alcoxycarbonilalcoxi" se refieren a un carboxi o un alcoxycarbonilo, respectivamente, enlazado a un alcoxi.

El término "alcoxycarbonilo" se refiere al grupo $-C(=O)OR^w$, en el que R^w es un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, sustituido cicloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

15 El término "arilalcoxycarbonilo" se refiere a un arilo o arilo sustituido enlazado a un alcoxycarbonilo.

Los términos "alquilcarboniloxi" o "arilcarboniloxi" se refieren al grupo $-OC(=O)R^z$, en el que R^z es un alquilo o alquilo sustituido, o un arilo o arilo sustituido, respectivamente.

El término "carbamoilo" se refiere a los grupos $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^y$ y/o $-OC(=O)NR^yR^z$, en los que R^y y R^z se seleccionan independientemente entre alquilo y alquilo sustituido.

20 EL grupo $-NR^{aa}(C=O)R^{bb}$ se refiere a un grupo, en el que R^{aa} se selecciona entre hidrógeno y alquilo inferior, y R^{bb} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, alquilamino, alquilamino sustituido, arilo y arilo sustituido.

El término "carbonilo" se refiere a un $-C(=O)$.

25 Los términos "alquilcarbonilo", "aminocarbonilo", "alquilaminocarbonilo" "aminoalquilcarbonilo" o "arilaminocarbonilo" se refieren a un alquilo o alquilo sustituido; un amino; un alquilamino o alquilamino sustituido; un aminoalquilo o aminoalquilo sustituido; o un arilamino, respectivamente, enlazado a un carbonilo.

Los términos "aminocarbonilarilo" o "aminocarbonilalquilo" se refieren a aminocarbonilo enlazado a un arilo o arilo sustituido; o un alquilo o alquilo sustituido, respectivamente.

El término "sulfonilo" se refiere al grupo $S(=O)_2$.

30 El término "sulfínilo" se refiere a un $S(=O)$.

El término "carboxialquilo" se refiere a un alquilo o alquilo sustituido enlazado a un carboxi.

Como se usa en la presente memoria, el término "paciente" abarca todas las especies de mamífero. Una especie de mamíferos incluye, pero sin limitación, por ejemplo, seres humanos y animales domésticos, tales como, por ejemplo, perros, gatos y caballos.

35 Los términos "sal" o " sales", como se emplean en el presente documento, representan sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y/o bases inorgánicas y/u orgánicas, y dichos términos, como se usan en la presente memoria, incluyen adicionalmente zwitterion o zwitteriones ("sales inertes").

40 Los términos "" o " zwitteriones", como se emplean en el presente documento, indican un compuesto o compuestos que contienen tanto un resto básico, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, piridina e imidazol; como un resto ácido, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, un ácido carboxílico.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se emplea en el presente documento, indica que la materia de sujeto que se está indicando como "farmacéuticamente aceptable" es adecuada y fisiológicamente aceptable para su administración a un paciente. Por ejemplo, la expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables" representa sal o sales adecuadas y fisiológicamente aceptables para su administración a un paciente.

45 Los compuestos de Fórmula (I) también pueden formar sal o sales. Como resultado, cuando se hace referencia a un compuesto de Fórmula (I) en el presente documento, dicha referencia incluye, a menos que se indique otra cosa, sales del mismo. En una realización, los compuestos de Fórmula (I) forman sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) forman sales que pueden usarse, por ejemplo, para aislar y/o

purificar los compuestos de Fórmula (I). Pueden formarse sal o sales de los compuestos de Fórmula (I) haciendo reaccionar, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) con, por ejemplo, una cantidad equivalente de ácido o base en un medio que permita a la sal formada de esta manera, por ejemplo, precipitarse o aislarse mediante liofilización.

La sal o sales ácidas ejemplares de los compuestos de Fórmula (I) que pueden formarse con ácidos inorgánicos y/u orgánicos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, acetatos, tales como los que se forman con ácido acético o trihaloacético; adipatos; alginatos; ascorbatos; aspartatos; benzoatos; bencenosulfonatos; bisulfatos; boratos; butiratos; citratos; canforatos; canforsulfonatos; ciclopentanopropionatos; digluconatos; dodecilsulfatos; etanosulfonatos; fumaratos; glucoheptanoatos; glicerofosfatos; hemisulfatos; heptanoatos; hexanoatos; clorhidratos; bromhidratos; yodhidratos; hidroxietanosulfonatos, tales como, por ejemplo, 2-hidroxietanosulfonatos; lactatos; maleatos; metanosulfonatos; naftalenosulfonatos, tales como, por ejemplo, 2-naftalenosulfonatos; nicotinatos; nitratos; oxalatos; pectinatos; persulfatos; fenilpropionatos, tales como, por ejemplo, 3-fenilpropionatos; fosfatos; picratos; pivalatos; propionatos; salicilatos; succinatos; sulfatos, tales como, por ejemplo, los que se forman con ácido sulfúrico; sulfonatos; tartratos; tiocianatos; y toluenosulfonatos, tales como, por ejemplo, tosilatos y undecanoatos. Dichas sales pueden formarse de acuerdo con procedimientos conocidos para un experto en la materia.

La sal o sales básicas ejemplares de los compuestos de Fórmula (I) que pueden formarse con bases inorgánicas y/u orgánicas incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, sales de amonio; sales de metales alcalinos, tales como, por ejemplo, sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como, por ejemplo, sales de calcio y magnesio; sales formadas con bases orgánicas, tales como, por ejemplo, benzatinas, dicitohexilaminas, hidrabaminas (tales como, por ejemplo, N,N-bis(dehidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glicamidas y t-butil aminas; sales formadas con aminoácidos, tales como, por ejemplo, arginina y lisina; y sales formadas usando agentes, tales como, por ejemplo, haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo) y haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) para cuaternizar grupos que contienen nitrógeno básico. Dichas sales pueden formarse de acuerdo con procedimientos conocidos para un experto en la materia.

Todos los estereoisómeros e isómeros geométricos de los compuestos de Fórmula (I), tanto en mezcla como en forma pura o sustancialmente pura también se contemplan en el presente documento. Específicamente, se contemplan en el presente documento enantiómeros, tautómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula (I), así como mezclas, compuestos, compuestos racémicos, mezclas racémicas y racematos producidos de las mismas. Incluso más particularmente, todos los isómeros ópticamente activos de los compuestos de Fórmula (I), incluyendo isómeros ópticamente activos puros o sustancialmente puros, es decir, isómeros ópticamente activos sustancialmente libres de otros isómeros.

Cuando se desea un compuesto que contenga un solo enantiómero de un compuesto de Fórmula (I), dicho compuesto puede obtenerse por resolución del producto final o por síntesis estereoespecífica a partir de su material o materiales de partida isoméricamente puros o cualquier intermedio o intermedios convenientes. Puede realizarse resolución del producto final, un intermedio o un material de partida por cualquier procedimiento conocido en la técnica adecuado, incluyendo, por ejemplo, procedimientos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccional, separación o cristalización de derivados diastereoméricos y separación por cromatografía en columna quiral. Pueden obtenerse isómeros ópticos individuales a partir de racematos por, por ejemplo, procedimientos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo, seguido de cristalización. Los centros quirales de los compuestos descritos en el presente documento pueden tener la configuración S o R como se ha definido por las Recomendaciones de la IUPAC 1974.

Además, también se contemplan en el presente documento profármaco o profármacos y/o solvato o solvatos de los compuestos de Fórmula (I).

El término "profármaco" o "profármacos", como se emplea en el presente documento, representa un compuesto que, después de la administración a un sujeto, experimenta conversión química mediante procedimientos químicos y/o metabólicos *in vivo* para producir un compuesto y/o derivado de Fórmula (I), o una sal y/o solvato del mismo. Se conocen bien diversas formas de profármaco o profármacos en la técnica. Para ejemplos de dichos derivados de profármaco, véase:

- a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 112, p. 309-396, editado por K. Widder, y col. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs," por H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991); y
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992).

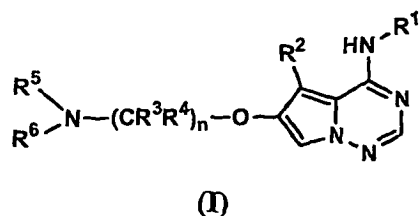
El término "solvato", como se emplea en el presente documento, representa un compuesto producido por la interacción química de al menos un disolvente con al menos un soluto que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I). Los solvatos ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, hidratos.

Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades, tales como peso molecular, condiciones de reacción, etc... que están precedidos por la palabra "aproximadamente" deben interpretarse únicamente como aproximaciones de manera que pueden usarse ligeras variaciones por encima y por debajo del número indicado para conseguir sustancialmente los mismos resultados que con el número indicado. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, parámetros numéricos precedidos por la palabra "aproximadamente" son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas, que quieran obtenerse mediante la invención. Al menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe interpretarse al menos a la luz del número de los dígitos significativos indicados y por aplicación de técnicas de redondeo ordinarias.

Debe apreciarse que cada uno de los diversos intervalos indicados pretende ser continuo de manera que incluyen cada parámetro numérico entre el valor máximo y mínimo indicado de cada intervalo. Además, debe entenderse que cada parámetro numérico debe interpretarse al menos de una manera coherente con el número indicado de dígitos significativos para cada parámetro indicado y por aplicación de técnicas de redondeo ordinarias. Además, también debe entenderse que incluso aunque un número puede estar contenido dentro de un intervalo numérico, en el que al menos uno de los números máximos y mínimos está precedido o no por la palabra "aproximadamente", cada valor numérico contenido dentro del intervalo puede o no estar precedido por la palabra "aproximadamente". Por ejemplo, un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 incluye aproximadamente 1, aproximadamente 2, 2, aproximadamente 3, 3, aproximadamente 4, 4, aproximadamente 5, 5, aproximadamente 6, 6, aproximadamente 7, 7, aproximadamente 8, 8, aproximadamente 9, 9 y aproximadamente 10; un intervalo de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 3,2 incluye aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, 1,2, aproximadamente 1,3, 1,3, aproximadamente 1,4, 1,4, aproximadamente 1,5, 1,5, aproximadamente 1,6, 1,6, aproximadamente 1,7, 1,7, aproximadamente 1,8, 1,8, aproximadamente 1,9, 1,9, aproximadamente 2,0, 2,0, aproximadamente 2,1, 2,1, aproximadamente 2,2, 2,2, aproximadamente 2,3, 2,3, aproximadamente 2,4, 2,4, aproximadamente 2,5, 2,5, aproximadamente 2,6, 2,6, aproximadamente 2,7, 2,7, aproximadamente 2,8, 2,8, aproximadamente 2,9, 2,9, aproximadamente 3,0, 3,0, aproximadamente 3,1, 3,1 y aproximadamente 3,2; y un intervalo de aproximadamente 1 a 4 incluye aproximadamente 1, 2, aproximadamente 2, 3, aproximadamente 3 y 4.

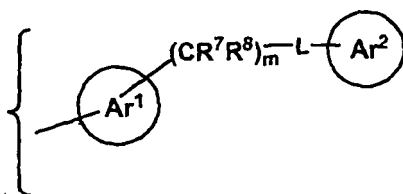
Además, cuando una cantidad, concentración u otro valor o parámetro se da en forma de una lista de valores superiores e inferiores, dichos listados pretenden incluir todos los intervalos formados por emparejamiento de cualquier valor superior con cualquier valor inferior, independientemente de que los intervalos de describan por separado.

Se describen en el presente documento compuestos de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

R¹ es



R² es H, alquilo inferior, halógeno o -OR⁹;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, -OR¹⁰ y NR¹¹R¹²;

n es 2, 3, 4, 5 ó 6;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre H, alquilo y alquilo sustituido, o tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene opcionalmente al menos dos heteroátomos;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre H, alquilo y alquilo sustituido;

m es 1, 2 ó 3;

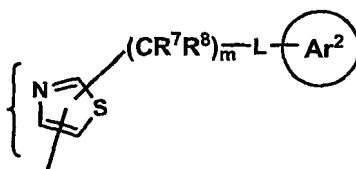
L es -OC(=O)NH-, -O-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)- o -NHS(=O)₂-;

R⁹ es H o alquilo inferior;

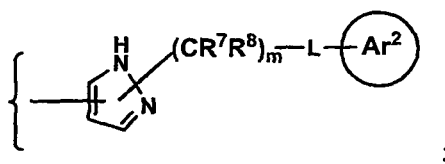
R¹⁰ es H, alquilo, alquilo sustituido, alquilamino o sustituido alquilamino;

R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre H, alquilo y alquilo sustituido; y
 Ar^1 y Ar^2 se seleccionan independientemente entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo y sustituido heteroarilo.

En una realización, R^1 se selecciona entre

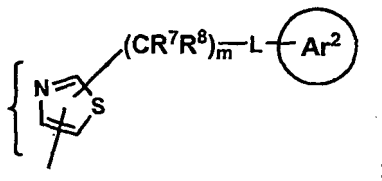


5 y



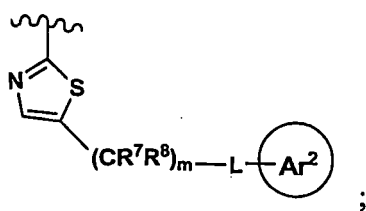
en la que R^7 , R^8 , m , Ar^2 y L son como se han definido anteriormente en el presente documento.

En otra realización, R^1 es



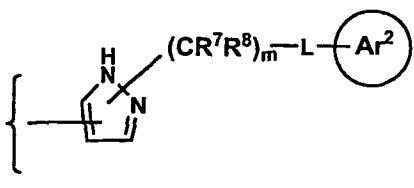
10 en la que R^7 , R^8 , m , Ar^2 y L son como se han definido anteriormente en el presente documento.

En otra realización más, R^1 es



en la que R^7 , R^8 , m , Ar^2 y L son como se han definido anteriormente en el presente documento.

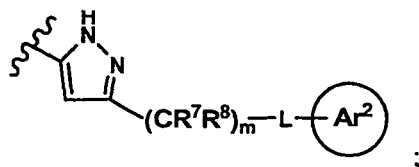
En una realización más, R^1 se selecciona entre



15

en la que R^7 , R^8 , m , Ar^2 y L son como se han definido anteriormente en el presente documento.

En una realización adicional más, R^1 es



en la que R^7 , R^8 , m , Ar^2 y L son como se han definido anteriormente en el presente documento.

En otra realización más, R^5 y R^6 se toman junto con el N al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos dos heteroátomos seleccionados entre O, S y N.

En una realización adicional más, R^5 y R^6 se toman junto con el N al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos dos heteroátomos seleccionados entre O y N.

En otra realización más, R^5 y R^6 se toman junto con el N al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido de 5 ó 6 miembros que contiene al menos dos heteroátomos seleccionados entre O, S y N.

En una realización adicional más, R^5 y R^6 se toman junto con el N al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido de 5 ó 6 miembros que contiene al menos dos heteroátomos seleccionados entre O y N.

En otra realización adicional más, R^5 y R^6 se toman junto con el N al que están unidos para formar un morfolinilo.

En otra realización más, R^5 y R^6 se toman junto con el N al que están unidos para formar un anillo heterocíclico sustituido de 5 ó 6 miembros, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre alquilo e hidroxialquilo.

En otra realización adicional más, R^5 y R^6 se toman junto con el N al que están unidos para formar un anillo heterocíclico sustituido de 5 ó 6 miembros que contiene al menos dos heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en el que el anillo heterocíclico está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre alquilo e hidroxialquilo.

En otra realización adicional más, R^5 y R^6 se toman junto con el N al que están unidos para formar un anillo heterocíclico sustituido de 5 ó 6 miembros que contiene al menos dos heteroátomos seleccionados entre O y N, en el que el anillo heterocíclico está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre alquilo e hidroxialquilo.

En otra realización adicional más, R^5 y R^6 se toman junto con el N al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido de 5 ó 6 miembros.

En otra realización más, R^2 es hidrógeno o alquilo inferior.

En otra realización más, R^2 es metilo, etilo o isopropilo.

En otra realización adicional más, R^3 , R^4 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo inferior.

En una realización adicional más, cada uno de R^3 , R^4 , R^7 y R^8 es hidrógeno.

En otra realización más, L es $-C(=O)NH-$ o $NHC(=O)-$.

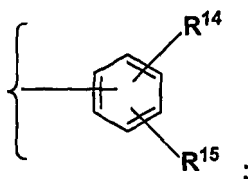
En una realización más, L es $-C(=O)NH-$.

En otra realización adicional, Ar^2 es arilo o sustituido arilo.

En una realización adicional más, Ar^2 es un arilo sustituido, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo inferior y OR^{13} , en el que R^{13} es un alquilo inferior.

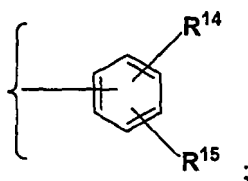
En otra realización adicional más, Ar^2 es un arilo sustituido, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre hidrógeno y halógeno.

En otra realización adicional más, Ar^2 es



en la que R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno y metilo.

En una realización adicional más, Ar^2 es



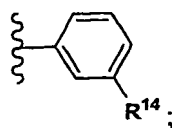
5 en la que R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y halógeno.

En otra realización adicional más, n es 2 ó 3.

En otra realización adicional más, n es 3.

En otra realización más, m es 1.

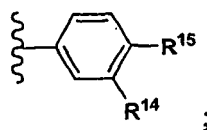
En otra realización, Ar^2 es



10

en la que R^{14} es hidrógeno o halógeno.

En una realización más, Ar^2 es



en la que R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y halógeno.

15 Se describe además en el presente documento al menos una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con Fórmula (I), opcionalmente al menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos otro agente anticáncer.

20 Se describe adicionalmente en el presente documento al menos un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un procedimiento para tratar al menos una enfermedad proliferativa comprendiendo habitualmente el procedimiento las etapas de administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con Fórmula (I), administrando opcionalmente de forma simultánea o secuencial al menos otro agente anticáncer y opcionalmente administrando simultánea o secuencialmente al menos otro tratamiento anticáncer.

La frase "tratamiento anticáncer" incluye, pero sin limitación, por ejemplo, radioterapia y cirugía.

25 La frase "otro agente anticáncer" incluye cualquier agente conocido útil para tratar cáncer. Los ejemplos de otro agente o agentes anticáncers tales incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, agentes antiangiogénicos, tales como, por ejemplo, linomide, inhibidores de función de integrina $\alpha\beta3$, angiostatina y razoxano; antiestrógenos, tales como, por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno; progestágenos, tales como, por ejemplo acetato de megestrol, hidroxiprogesterona y medroxiprogesterona; inhibidores de aromatasa tales como, por ejemplo anastrozol, testolactona, letrozol, borazol y exemestano; antihormonas, tales como, por ejemplo, aminoglutetimida,

estrógenos sintéticos, tales como, por ejemplo, clorotrianiseno, dietilestilbestrol y 17 α -etinilestradiol; andrógenos sintéticos, tales como por ejemplo, propionato de dromostanolona, fluoximesterona y metiltestosterona; antiprogéstógenos; antiandrógenos, tales como, por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida y acetato de ciproterona; andrógenos, tales como, por ejemplo, testosterona; glucocorticoides sintéticos, tales como, por ejemplo, metilprednisolona, triamcinolona, prednisolona y prednisona; agonistas y antagonistas de LHRH, tales como, por ejemplo, acetato de goserelina y leuprolide; inhibidores de testosterona 5 α -dihidroreductasa, tales como, por ejemplo, finasteride; inhibidores de farnesiltransferasa; agentes antiinvasión, tales como, por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de función receptora del activador de plasminógeno uroquinasa; inhibidores de VEGF, tales como, por ejemplo, anticuerpos anti VEGF (Avastin) y moléculas pequeñas, tales como, por ejemplo, ZD6474, SU6668, Vatalanib, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632 y CEP-7055; inhibidores de Her 1 y Her 2 incluyendo, por ejemplo, anticuerpos anti-Her 2 (Herceptin); inhibidores de EGFR, tales como, por ejemplo, gefitinib, erlotinib, ABX-EGF, EMD72000, 11F8 y cetuximab; inhibidores de Eg5, tales como, por ejemplo, SB-715992, SB-743921 y MKI-833; inhibidores pan Her, tales como, por ejemplo, canertinib, EKB-569, CI-1033, AEE-788, XL-647, mAb 2C4 y GW-572016; inhibidores de Src, tales como, por ejemplo, Gleevac y Dasatinib; inhibidores de MEK-1; inhibidores de MAPK; inhibidores de PI3 quinasa; inhibidores de Met; otros inhibidores de Aurora quinasa; inhibidores de PDGF, tales como, por ejemplo, imatinib; inhibidores de IGF1R, tales como, por ejemplo, los desvelados en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2004/0044203 A1; otros inhibidores de tirosina quinasa receptora y no receptora; otros inhibidores de serina/treonina quinasa; inhibidores de CDK; antimetabolitos, tales como, por ejemplo, metrotexato, idatrexato, trimetrexato, 5-fluorouracilo, tegafur, citarabina, fludarabina, 6-tioguanina, DON (d-oxo-nor-leucina o AT-125) y 6-mercaptopurina; antibióticos antitumorales intercalantes, tales como, por ejemplo, doxorrubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitoxantrona y mitramicina; derivados de platino tales como, por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino y carboplatino; agentes alquilantes tales como, por ejemplo, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán, ciclofosfamida, nitrosoureas de ifosfamida, dacarbacina, hexametil melamina, estramustina y tiotepa; agentes antimetabólicos, tales como, por ejemplo, vinblastina, vinflunina, Taxol® (paclitaxel), Taxotere® (docetaxel), 7-O-metilmetilpaclitaxel, 4-desacetil-4-metilcarbonatopaclitaxel, 3'-terc-butyl-3'-N-terc-butiloxi-carbonil-4-deacetil-3'-defenil-3'-N-debenzoil-4-O-metoxycarbonil-paclitaxel, C-4 metil carbonato paclitaxel, epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, análogos de epotilona, es decir, ixabepilona, y derivados de los mismos; inhibidores de señalización de integrina: inhibidores de topoisomerasa, tales como, por ejemplo, etopósido, tenipósido, amsacrina, doxorrubicina, daunorrubicina, irinotecán y topotecán; inhibidores del ciclo celular, tales como, por ejemplo, flavopiridoles; modificadores de la respuesta biológica, tales como, por ejemplo, interferón alfa, anticuerpos monoclonales tales como por ejemplo, rituximab y oxogamincina de gemtuzumab; inhibidores de proteasoma, tales como, por ejemplo, Velcade® (bortezomib); SN-8; procarbacin; L-asparaginasa; derivados de piridobenzoindol; inhibidores de ribonucleótido reductasa; inhibidores de mTOR; leucovorina; VM-26; interleucinas; y factores de crecimiento hematopoyéticos.

La enfermedad proliferativa que puede tratarse de acuerdo con los compuestos de Fórmula (I) de la invención incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, enfermedades asociadas con Aurora quinasa, tales como, por ejemplo, cáncer, enfermedades de hueso, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades metabólicas, enfermedades virales, enfermedades fúngicas, trastornos neurológicos proliferativos y neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, alergias y asma, enfermedades cardiovasculares y enfermedades relacionadas con hormonas.

En una realización, al menos un compuesto de Fórmula (I) se usa para tratar cáncer.

Los cánceres que pueden tratarse usando compuesto o compuestos de Fórmula (I) incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, carcinoma, incluyendo, por ejemplo, el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cérvix, tiroides, próstata y piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos de linaje linfoides, tales como, por ejemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de tricoleucitos y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, tales como, por ejemplo, leucemia mielógena aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo, fibrosarcoma y rabdomiosarcoma; tumores del sistema nervioso periférico y central, incluyendo, por ejemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y otros tumores, tales como, por ejemplo, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

Adicionalmente, también se describen en el presente documento compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, 2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)-N-(3-metilfenil)acetamida; N-(3-clorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(4-clorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; 2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)-N-fenilacetamida; N-

(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-((2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-((2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)propil]oxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-(2-((5-metil-6-(3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-(2-((6-(3-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)propoxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-(2-([5-metil-6-(3-morfolin-4-ilpropil]oxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-(2-([5-metil-6-(3-pirrolidin-1-ilpropil]oxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-(2-([5-metil-6-(3-piperidin-1-ilpropil]oxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; 2-(2-([6-([3-[etil(2-hidroxietil)amino]propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]etil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil]oxi)-5-(metiloxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-((2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)propil]oxi)-5-(metiloxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; 2-(2-([6-([3-((2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)-N-fenilacetamida; N-(2-clorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; 2-(5-(6-(3-cloropropoxi)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1H-pirazol-3-il)acetato de metilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Debido al papel clave que las proteína quinasas desempeñan en la regulación de la proliferación celular en general, los inhibidores de tales quinasas pueden actuar como agentes citostáticos reversibles, haciendo por lo tanto a dichos inhibidores útiles para tratar cualquier proceso de enfermedad que presente proliferación celular anómala, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, reestenosis después de angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatriz hipertrófica, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplantes, choque endotóxico e infecciones fúngicas.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden modular la apoptosis y por lo tanto pueden ser útiles para tratar cáncer, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, los cánceres ya mencionados anteriormente en el presente documento; tratar infecciones virales, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, virus del herpes, pox virus, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus; evitar que se desarrolle SIDA en individuos infectados por VIH; tratar enfermedades autoinmunes, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada de forma autoinmune, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino y diabetes melitus autoinmune; tratar trastornos neurodegenerativos, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar; tratar síndromes mielodisplásicos; tratar anemia aplásica; tratar lesión isquémica asociada con infartos de miocardio, apoplejías y lesión de reperusión; tratar arritmias; tratar aterosclerosis; tratar enfermedades hepáticas relacionadas con alcohol o inducidas por toxina; tratar enfermedades hematológicas, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, anemia crónica y anemia aplásica; tratar enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, osteoporosis y artritis; tratar rinosinusitis sensible a aspirina; tratar fibrosis quística; tratar esclerosis múltiple; tratar enfermedades renales; y tratar dolor del cáncer.

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden modular el nivel de síntesis de ARN y ADN celular y como resultado podrían ser útiles en el tratamiento de infecciones virales, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, VIH; virus de papiloma humano, virus de herpes; pox virus; virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus.

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden ser útiles en la quimioprevención de cáncer. La quimioprevención se define como inhibición del desarrollo de cáncer invasivo bloqueando el acontecimiento mutagénico iniciador, bloqueando la progresión de células premalignas que ya han padecido una lesión o inhibiendo la recaída tumoral.

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden ser útiles en la inhibición de angiogénesis tumoral y metástasis.

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden emplearse adicionalmente como adyuvantes para la cirugía. Por ejemplo, al menos un compuesto de acuerdo con Fórmula (I) puede usarse en combinación con terapia de anticuerpos o junto con vacuna/agentes moduladores inmunes usados para tratar cáncer.

En una realización, el paciente es un animal.

En otra realización, el paciente es un ser humano.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o cantidad de fármaco a suministrar.

Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con Fórmula (I) puede, por ejemplo, suministrarse por vía oral mediante cualquier forma oral aceptable y adecuada, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, comprimidos, trociscos; pastillas para chupar; suspensiones acuosas u oleosas; polvos o gránulos dispersables; emulsiones; cápsulas duras o blandas; jarabes; y elixires. Las composiciones farmacéuticas pretendidas para uso oral pueden prepararse con cualquier procedimiento en la técnica para fabricar composiciones

farmacéuticas. Para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetecibles, una composición farmacéutica de la invención puede contener al menos un agente seleccionado de agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes.

Un comprimido puede prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de acuerdo con Fórmula (I) con al menos un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable adecuado para la fabricación de comprimidos, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como, por ejemplo carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico y fosfato sódico; agentes de granulación y disgregación, tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz y ácido alginico; agentes aglutinantes, tales como, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinil pirrolidona y goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Adicionalmente, un comprimido puede estar no revestido o revestido por técnicas conocidas para enmascarar el mal sabor de un fármaco con sabor desagradable, o retardar la disgregación y absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal prolongando de este modo los efectos del principio activo durante un período más largo. Por ejemplo, pueden usarse materiales de enmascaramiento del sabor solubles en agua, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa e hidropropilcelulosa o materiales de retardo temporal, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, etilcelulosa y butirato de acetato de celulosa.

Pueden prepararse cápsulas de gelatina dura, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de acuerdo con Fórmula (I) con al menos un diluyente sólido inerte, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, carbonato cálcico; fosfato cálcico; y caolín. Pueden prepararse cápsulas de gelatina blanda mezclando al menos un compuesto de acuerdo con Fórmula (I) con al menos un vehículo soluble en agua, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, polietilenglicol; y medios oleosos, tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida y aceite de oliva.

Puede prepararse una suspensión acuosa mezclando al menos un compuesto de acuerdo con fórmula (I) con al menos un excipiente adecuado para la fabricación de una suspensión acuosa, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o humectantes, tales como, por ejemplo, una fosfatida de origen natural, tal como, por ejemplo lecitina; productos de condensación de óxido de alquileño con ácidos grasos, tales como, por ejemplo, estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tales como, por ejemplo, polioxietilen sorbitol monooleato; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de exitol, tales como por ejemplo, polietilen sorbitán monooleato. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un conservante, tal como, por ejemplo, etil y n-propil p-hidroxibenzoato; al menos un agente colorante; al menos un agente saporífero; y/o al menos un agente edulcorante, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartamo.

Pueden prepararse suspensiones oleosas, por ejemplo, suspendiendo al menos un compuesto de acuerdo con Fórmula (I) en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete; aceite de oliva; aceite de sésamo; y aceite de coco o en aceite mineral tal como, por ejemplo, parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abeja; parafina dura; y alcohol cetílico. Para proporcionar una suspensión oleosa apetitosa, puede añadirse al menos uno de los agentes edulcorantes ya descritos anteriormente en el presente documento y/o al menos un agente saporífero a la suspensión oleosa. Una suspensión oleosa puede contener adicionalmente un conservante, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, un antioxidante, tal como, por ejemplo, hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.

Pueden prepararse polvos y gránulos dispersables mezclando al menos un compuesto de acuerdo con Fórmula (I) con al menos un agente de dispersión y/o humectante; al menos un agente de suspensión; y/o al menos un conservante. Los agentes de dispersión, agentes humectantes y agentes de suspensión adecuados son como ya se ha descrito anteriormente. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener excipientes, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, agentes edulcorantes; agentes saporíferos; y agentes colorantes, y/o conservantes que incluyen pero sin limitación, por ejemplo, antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico.

Una emulsión de al menos un compuesto de acuerdo con Fórmula (I) puede prepararse como una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa puede proporcionarse, pero sin limitación, por ejemplo, por un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de oliva y aceite de cacahuete; un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida; y mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen pero sin limitación, por ejemplo, fosfatidas de origen natural, tales como, por ejemplo, lecitina de soja; ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de exitol, tales como, por ejemplo, sorbitán monooleato; y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tales como, por ejemplo, polioxietilen sorbitán monooleato. Una emulsión también puede contener un agente edulcorante, un agente saporífero, un conservante y/o un antioxidante.

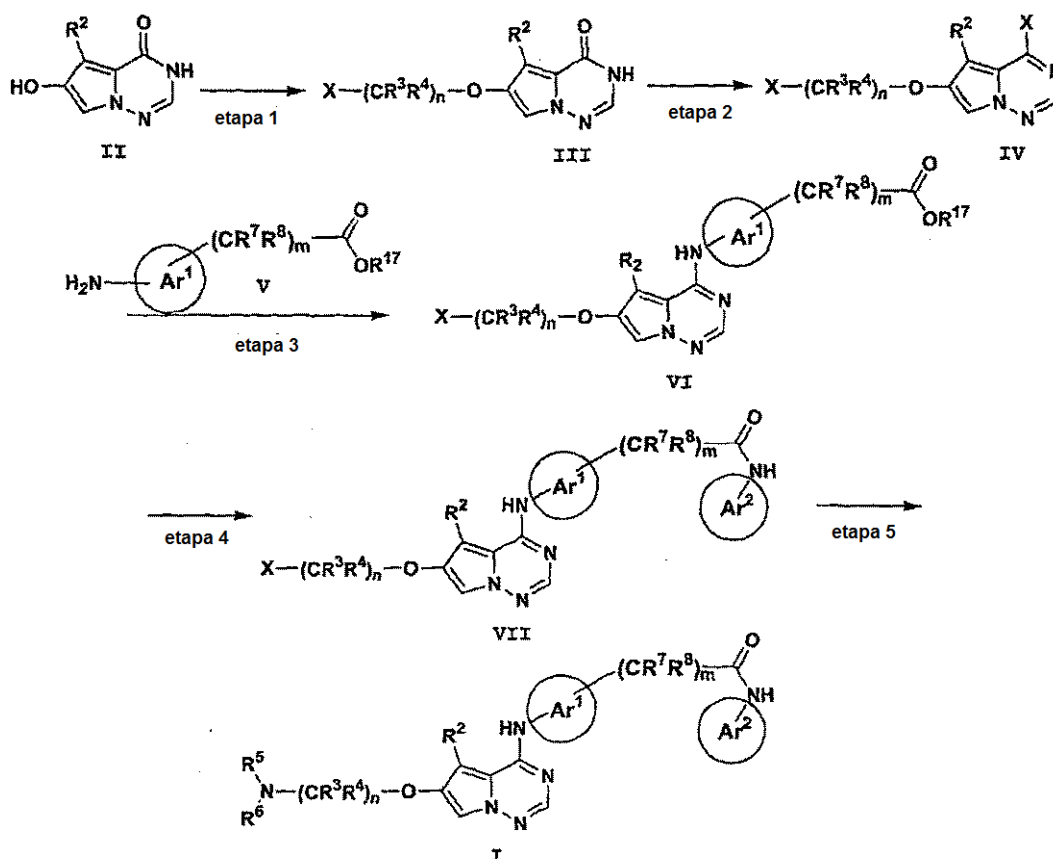
Los jarabes y elixires pueden contener un agente edulcorante, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, glicerol; propilenglicol; sorbitol; y sacarosa. Los jarabes y elixires también pueden contener un demulcente, un conservante, un agente saporífero, un agente colorante y/o un antioxidante.

- Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con Fórmula (I) puede, por ejemplo, también suministrarse por vía intravenosa, vía subcutánea y/o vía intramuscular mediante cualquier forma inyectable aceptable y adecuada, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y disolventes aceptables, tales como, por ejemplo, agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica; microemulsiones de aceite en agua estériles; y suspensiones acuosas u oleaginosas.
- Una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril puede prepararse por 1) disolución de al menos un compuesto de acuerdo con Fórmula (I) en una fase oleosa, tal como, por ejemplo, una mezcla de aceite de soja y lecitina; 2) combinación del compuesto que contiene fase oleosa con una mezcla de agua y glicerol; y 3) procesamiento de la combinación para formar una microemulsión.
- Un compuesto de acuerdo con Fórmula (I) puede introducirse en el torrente sanguíneo de un paciente administrando el compuesto de Fórmula (I) que contiene solución y/o microemulsión inyectable como, por ejemplo, una inyección de embolada local. Si se desea mantener una concentración en circulación constante del compuesto de Fórmula (I), puede utilizarse un dispositivo de suministro intravenoso continuo, tal como, por ejemplo, una bomba intravenosa Deltac CADD-PLUS.TM. modelo 5400.
- Puede prepararse una suspensión acuosa u oleaginosa estéril de acuerdo con procedimientos ya conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede prepararse una solución o suspensión acuosa estéril con un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como, por ejemplo, 1,3-butanodiol; y puede prepararse una suspensión oleaginosa estéril con un medio disolvente o de suspensión estéril no tóxico aceptable, tal como, por ejemplo, aceites fijos estériles incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, mono o diglicéridos sintéticos; y ácidos grasos incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, ácido oleico.
- Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con Fórmula (I) puede, por ejemplo, administrarse adicionalmente mediante cualquier forma rectal aceptable y adecuada, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, un supositorio. Un supositorio puede prepararse mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con un excipiente no irritante adecuado que es líquido a temperaturas rectales pero sólido a al menos una temperatura por debajo de la temperatura rectal. Los excipientes no irritantes ejemplares incluyen pero sin limitación, por ejemplo, manteca de cacao; gelatina glicerizada; aceites vegetales hidrogenados; mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares; y ésteres de ácido graso de polietilenglicol.
- Un compuesto de acuerdo con Fórmula (I) puede administrarse adicionalmente mediante cualquier vía tópica aceptable y adecuada incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, cremas, pomadas; gelatinas; soluciones; suspensiones, parches transdérmicos; inhaladores intranasales, etc. Para los fines de la presente solicitud, la aplicación tópica incluirá enjuagues bucales y colutorios.
- Las composiciones ejemplares para administración de aerosol o inhalación nasal incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la absorción y/o biodisponibilidad y/u otros agentes de suspensión o solubilizantes tales como los conocidos en la técnica.
- Un "cantidad eficaz" de un compuesto de acuerdo con Fórmula (I) puede determinarse por un experto en la materia e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que puede administrarse en una dosis sencilla o en forma de dosis divididas individuales, tales como de 1 a 4 veces por día.
- El nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular, sin embargo, puede variarse y depende en general de una diversidad de factores, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, la biodisponibilidad del compuesto o compuestos de Fórmula (I) específicos en la forma administrada; estabilidad metabólica y longitud de acción del compuesto o compuestos de Fórmula (I) específicos; especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; modo y momento de administración; tasa de excreción; combinación farmacológica; y gravedad de la afección particular.
- Si se formula como una dosis fija, un producto de combinación puede, por ejemplo, utilizar una dosificación del compuesto de Fórmula (I) dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y la dosificación de otro agente/tratamiento anticáncer dentro del intervalo de dosificación aprobado para tal agente/tratamiento anticáncer conocido. Si un producto de combinación es inapropiado, el compuesto de Fórmula (I) y el otro agente/tratamiento anticáncer puede, por ejemplo, administrarse simultáneamente o secuencialmente. Si se administra secuencialmente, la invención no se limita a ninguna secuencia de administración particular. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse antes o después de la administración del agente o tratamiento anticáncer conocido.
- Los compuestos de Fórmula (I) también pueden formularse o coadministrarse con otros agentes terapéuticos que se seleccionan por su utilidad particular en la administración de terapias asociadas con las afecciones anteriormente mencionadas. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden formularse con agentes para prevenir náuseas, hipersensibilidad y/o irritación gástrica, tal como, por ejemplo, antieméticos y/o antihistamínicos H₁ y H₂.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de Fórmula (I), pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference (PDR) o como se determina de otro modo por un experto en la materia.

- 5 En general, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema I y los conocimientos generales de un experto en la materia. También están dentro del alcance de la Invención tautómeros y solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula (I). Se conocen generalmente en la técnica procedimientos de solvatación. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden estar tanto en forma libre como de hidrato y pueden obtenerse por procedimientos ilustrados en el Esquema I. Las abreviaturas utilizadas en las Etapas 1-5 del Esquema I son como se definen en los Ejemplos expuestos más adelante en el presente documento

ESQUEMA I



X = halógeno y R¹⁷ = alquilo inferior

10

Etapa 1

El Compuesto III puede obtenerse tratando el Compuesto II con una base, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, seguido de reacción adicional con un agente de alquilación correspondiente a temperaturas elevadas.

15

Etapa 2

El Compuesto IV puede obtenerse tratando el Compuesto III con un reactivo de cloración, tal como, por ejemplo POCl₃, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina.

Etapa 3

- 20 El Compuesto VI puede obtenerse acoplando el Compuesto IV con una anilina adecuadamente sustituida V en presencia de reactivos, tales como, por ejemplo, Pd₂(DBA)₂, Xanphos y carbonato sódico en un disolvente, tal como, por ejemplo, dioxano.

Etapla 4

El Compuesto **VII** puede obtenerse hidrolizando el Compuesto **VI** en el ácido carboxílico correspondiente en condiciones convencionales, por ejemplo hidróxido de litio en THF/MeOH/agua, seguido de tratamiento posterior con una anilina adecuada en presencia de una base, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina.

5 Etapa 5

Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) se obtiene tratando el Compuesto **VII** con una amina primaria o secundaria adecuadamente funcionalizada en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, yoduro de tetrabutilamonio.

Es importante indicar que pueden prepararse fácilmente otros compuestos de la Fórmula (I) usando procedimientos conocidos generalmente por un experto en la materia, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, los diversos procedimientos de preparación utilizados e los Ejemplos expuestos más adelante en el presente documento.

Ensayos

Al menos un compuesto de Fórmula (I), incluyendo los compuestos descritos en los ejemplos del presente documento, se ha ensayado en al menos un ensayo descrito posteriormente y ha mostrado actividad como un inhibidor de al menos una de Aurora quinasa A, B y/o C.

Ensayo basado en células para fosforilación de Histona H3

Para determinar la capacidad de compuestos para inhibir la función de las Aurora quinasas en células humanas, se analizó el estado de fosforilación de Histona H3 (HH3) en Serina 10. HH3 es una proteína de cromatina fosforilada en al menos 2 restos de serina incluyendo Ser-10 y Ser-28. Ser-10 en HH3 centromérica se fosforila en la fase G2 del ciclo celular y por mitosis. Ser-10 se fosforila a lo largo del cromosoma completo. La fosforilación en este sitio en HH3 regula el inicio de la condensación de cromatina y parece requerir las Aurora quinasas.

Usando este conocimiento se desarrolló un ensayo de western en célula para medir el alcance de la fosforilación de HH3 por Aurora quinasas en células detenidas en mitosis. Específicamente, se sembraron células de cáncer colorrectal HCT-116 en una placa de 96 pocillos y se permitió que crecieran durante 6 horas. Después de 6 horas, se añadió Nocodazol a los pocillos a una concentración final de 15 ug/ml y las células se incubaron durante 16 horas adicionales. El tratamiento con Nocodazol provocó que las células se detuvieran en mitosis con fosforilación de HH3 máxima. Al final del tratamiento con Nocodazol de 16 horas, las células se trataron con diversas concentraciones de compuestos dentro del alcance de Fórmula (I) durante aproximadamente 2 horas para determinar la capacidad de tales compuestos de Fórmula (I) para invertir la fosforilación de HH3 dependiente de Aurora quinasa. Al final del experimento, el compuesto de Fórmula (I) y las células tratadas con control se fijaron en formaldehído 4 % y después se tiñeron con un anticuerpo policlonal de conejo específico para el epítipo que contenía Ser-10 fosforilado (Upstate N° 06-570). A la vez, las células se tiñeron también usando un monoclonal de ratón para una proteína constitutiva (anti-actina, Chemicon 1501R) para controlar con respecto al número de células en cada pocillo. Se detectaron anticuerpos primarios usando anticuerpos secundarios marcados con colorante Alexa (anti-ratón-800 (Rockland N° 610-131-121) y anti-conejo-680 (Molecular Probes N° A21076)). Las placas de ensayo se analizaron posteriormente con respecto a fluorescencia en ambos canales (800 y 680) usando un instrumento Licor Odyssey. La fluorescencia específica para fosfo-HH3 se normalizó a fluorescencia específica de actina. El porcentaje de inhibición de fosforilación de HH3 en relación con células tratadas con vehículo se determinó para cada concentración de compuesto de Fórmula (I) ensayada. La concentración requerida para proporcionar 50 % de inhibición de fosforilación de HH3 (CI50 de P-HH3) también se determinó para cada compuesto de Fórmula (I) ensayado.

Análisis fenotípico de células tratadas con inhibidores de Aurora quinasa

El papel de las Aurora quinasas en la regulación de la división celular apropiada se ha estudiado de forma exhaustiva. La interrupción genética de estas quinasas en organismos modelo y células de mamífero ha demostrado fenotipos específicos asociados con pérdida de función Aurora quinasa. Específicamente, los defectos mitóticos incluyendo la aparición de células poliploides resultantes de fallo en la citocinesis es un fenotipo notable y medible en células sin actividad de Aurora quinasa. Además, estas células poliploides experimentan apoptosis tras intentos posteriores de división celular. Basándose en estos fenotipos bien caracterizados, se desarrolló un ensayo funcional para medir simultáneamente poliploidía y apoptosis en células tratadas con inhibidores de Aurora quinasa.

El contenido de ADN puede cuantificarse fácilmente añadiendo yoduro de propidio (PI) a células fijas. El yoduro de propidio se une a ADN celular y fluoresce cuando se ilumina. La fluorescencia es directamente proporcional al contenido de ADN celular. Como resultado, puede determinarse el porcentaje de células en una población en cada fase del ciclo celular y también el porcentaje de células con contenido de ADN mayor de 4N (células poliploides) usando citometría de flujo.

Están disponibles numerosas técnicas para detectar apoptosis en células de mamífero. Un acontecimiento que se produce en la mayoría de los tipos celulares una vez que la célula se ha comprometido a muerte celular apoptótica es la escisión proteolítica específica de la proteína nuclear Poli-ADP Ribosa Polimerasa (PARP). Esta escisión se lleva a cabo por las caspasas efectoras de apoptosis, CASP-3 y CASP-7. Están disponibles anticuerpos comerciales que detectan el fragmento de 85 kDa de PARP escindida (PARP-p85) presente en células apoptóticas pero no PARP de longitud completa presentes en células vivas. Estos anticuerpos son útiles para determinar la fracción de células apoptóticas en una población en un momento dado.

Combinando tinción con PI con respecto a contenido de ADN y tinción con respecto a PARP-p85, se desarrolló un ensayo para seguir la inducción tanto de poliploidía como de apoptosis en células tratadas con diversas concentraciones de diversos compuestos de Fórmula (I). Las células tratadas se analizaron de acuerdo con tal ensayo a una diversidad de tiempos después del tratamiento. Usando este ensayo, los compuestos de Fórmula (I) que inducían poliploidía después de 24 horas de tratamiento y apoptosis a 48 horas después del tratamiento pudieron identificarse y fue coherente con la inhibición específica de las Aurora quinasas.

Ensayos de citotoxicidad celular

Para determinar los efectos a largo plazo en las células tratadas con compuestos de acuerdo con Fórmula (I), se usó un ensayo de citotoxicidad para medir la viabilidad celular global después de 72 horas de exposición de compuesto de Fórmula (I). El ensayo de citotoxicidad usa sal de tetrazolio soluble, MTS, (Promega Corporation; Madison, WI) que se convierte metabólicamente a un producto coloreado en células vivas pero no células muertas.

Las células se sembraron en placas de cultivo de 96 pocillos. Después de 24 horas se añadió el compuesto de Fórmula (I) y se diluyó en serie. Después de 72 horas de exposición, el porcentaje de inhibición de conversión de MTS en relación con células tratadas con vehículo se determinó para cada concentración de compuesto de Fórmula (I) ensayado. También se determinó la concentración requerida para proporcionar 50 % de inhibición de conversión de MTS (CI₅₀ de MTS) para cada compuesto de Fórmula (I) ensayado.

El ensayo de citotoxicidad se realizó en al menos 12 líneas celulares de cáncer humanas incluyendo mama (BT-549, DU4475, MDA-MB-468, MDA-MB-231), próstata (PC-3, DU145, LNCaP), pulmón (NCI-H446, SHP-77), ovario (A2780), colon (HCT116), y hematológico (CCRF-CEM). Este panel de líneas celulares permitió que se determinaran las sensibilidades relativas de las diversas líneas para muerte celular por cada compuesto de Fórmula (I) ensayado.

Valores de CI₅₀

Al menos un compuesto de Fórmula (I) mostró actividad en al menos uno de los ensayos anteriormente referenciados mediante un valor de CI₅₀ de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 µM. En una realización, al menos un compuesto de Fórmula (I) mostró actividad en al menos uno de los ensayos anteriormente referenciados mediante un valor de CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 µM. En otra realización, al menos un compuesto de Fórmula (I) mostró actividad en al menos uno de los ensayos anteriormente referenciados mediante un valor de CI₅₀ de menos de aproximadamente 0,5 µM.

Ejemplos

La invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que estos Ejemplos se dan únicamente a modo de ilustración. De la descripción anterior y de estos Ejemplos, un experto en la materia puede determinar las características esenciales de la presente invención, y sin apartarse del espíritu y alcance de la misma, puede hacer varios cambios y modificaciones a la invención, para adaptar la invención a diversos usos y condiciones. Como resultado, la invención no queda limitada por los ejemplos ilustrativos expuestos más adelante en el presente documento, sin embargo se define por las reivindicaciones adjuntas al mismo.

Todas las temperaturas se dan en grados Celsius (°C) a menos que se indique otra cosa en el presente documento.

Todas las reacciones se realizaron con agitación magnética continua en una atmósfera de nitrógeno seco o argón. Todas las evaporaciones y concentraciones se realizaron en un evaporador rotatorio a presión reducida. Se usaron reactivos disponibles en el mercado según se recibieron sin purificación adicional. Los disolventes fueron anhidros de calidad comercial y se usaron sin secado o purificación adicionales. La cromatografía ultrarrápida se realizó usando gel de sílice (EMerck Kieselgel 60, 0,040-0,060 mm).

Las siguientes abreviaturas se emplean en el presente documento: HOAc: ácido acético, HCl: ácido clorhídrico, TFA: ácido trifluoroacético, CH₃CN: acetonitrilo, MeOH: metanol, EtOAc: acetato de etilo, DMF: dimetil formamida, THF: tetrahidrofurano, MgSO₄: sulfato de magnesio, NaHCO₃: bicarbonato sódico, HBr: bromuro de hidrógeno, Pd₂(dba)₃: Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio, DMA: dimetilamina, MeI: yoduro de metilo, Cs₂CO₃: carbonato de cesio, POCl₃: oxiclóruo de fósforo, K₂HPO₄: hidrogenofosfato dipotásico, MeMgBr: bromuro de metil magnesio, EtOH: etanol, NH₄Cl: cloruro de amonio, MeSO₃H: ácido metilsulfónico, NaHSO₃: bisulfito sódico, Na₂CO₃: bicarbonato sódico, NaOH: hidróxido sódico, NaH: hidruro sódico, EDC: 1,2-dicloroetano, NH₂OH: hidroxilamina, H₂SO₄: ácido sulfúrico, Pd(OH)₂: hidróxido de paladio, H₂O₂: peróxido de hidrógeno, N₂: nitrógeno, Bn: bencilo, Me: metilo, Et: etilo, H₃PO₄: ácido

fosfórico, LiOH.H₂O: hidróxido de litio monohidrato, min.: minuto o minutos, h: hora u horas, l: litro, ml: mililitro, µl: microlitro, g: gramo o gramos, mg: miligramo o miligramos, mol.: moles, mmol: milimol o milimoles, mequiv.: miliequivalente, TA o ta: temperatura ambiente, t. ret.: tiempo de retención de HPLC (minutos), sat: saturado, ac.: acuoso, TLC: cromatografía de capa fina, HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento, RP HPLC: HPLC analítica defase inversa, HPLC Prep.: HPLC preparativa de fase inversa, CL/EM: cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas, EM: espectrometría de masas, RMN: resonancia magnética nuclear y pf: punto de fusión.

Condiciones de HPLC:

En Ejemplos 1-20, se obtuvo t. ret. de HPLC Analítica de Fase Inversa con una columna Chromolith SpeedROD de 4,6 x 50 mm, caudal de 4 ml/min, elusión en gradiente lineal de 4 min. (a menos que se indique otra cosa en el presente documento, todos los gradientes empezaron con disolvente A al 100% (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%) y disolvente B al 0%, y finalizaron con disolvente B al 100% (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%) y disolvente A al 0%). La detección UV se realizó a 220 nm.

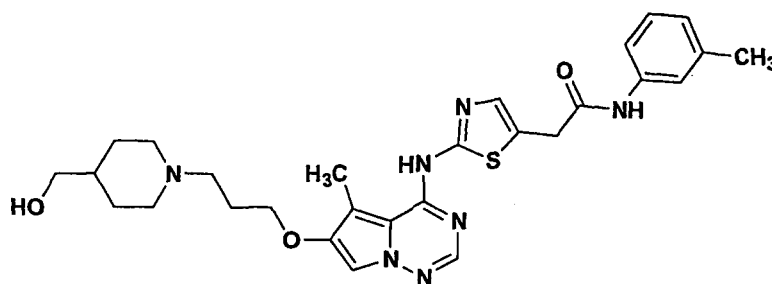
En los Ejemplos 21-22, se obtuvo t. ret. de HPLC Analítica de Fase Inversa con una columna Chromolith SpeedROD de 4,6 x 50 mm, caudal de 4 ml/min, elusión de gradiente lineal de 4 min. (a menos que se indique otra cosa en el presente documento, todos los gradientes empezaron con disolvente A al 100% (MeOH al 10%, H₂O al 90%, H₃PO₄ al 0,2%) y disolvente B al 0%, y finalizaron con disolvente B al 100% (MeOH al 90%, H₂O al 10%, H₃PO₄ al 0,2%) y disolvente A al 0%). La detección UV se realizó a 254 nm.

Se realizó HPLC Preparativa de Fase Inversa (RP) con gradiente de elusión lineal que usa mezclas de H₂O/MeOH tamponadas con TFA al 0,1% y detección a 220 nm en una de las siguiente columnas: Shimadzu S5 ODS-VP 20 x 100 mm (caudal = 9 ml/min), o YMC S 10 ODS 50 x 500 mm (caudal = 50 ml/min) o YMC S 10 ODS 30 x 500 mm (caudal = 20 ml/min).

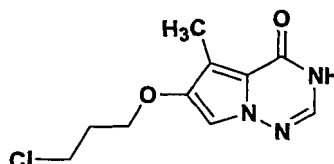
Todos los productos finales se caracterizaron por RMN ¹H, HPLC RP, espectrometría de masas ionización por electrospray (ESI) o ionización a presión atmosférica (API). Se obtuvieron espectros de RMN ¹H en un instrumento JEOL a 500 MHz o un Bruker a 400 MHz. Se registraron espectros de RMN ¹³C a 100 ó 125 MHz. Las intensidades de campo se expresan en unidades de δ (partes por millón, ppm) en relación a los picos de disolvente y las multiplicidades de pico se designan como se indica a continuación: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; dm, doblete de multipletes; t, triplete; c, cuartete; s a, singlete ancho; m, multiplete.

Ejemplo 1

2-(2-([6-({3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil}oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)-N-(3-metilfenil)acetamida



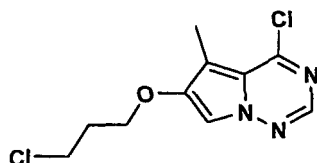
1A. 6-(3-cloropropoxi)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona



Una mezcla de 6-hidroxi-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (1,5 g, 9,08 mmol, que se preparó de acuerdo con los procedimientos expuestos en la solicitud provisional de patente número de serie 60/583459), Cs₂CO₃ (3,0 g, 9,08 mmol) y 1-bromo-3-cloropropano (89,4 µl, 9,08 mmol) en H₂O/CH₃CN/MeOH (10 ml:5 ml:2 ml) se calentó a 50 °C durante 18 h. A la reacción se le añadió 1-bromo-3-cloropropano (300 µl, 3,05 mmol) y el calentamiento se continuó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta. y se añadieron 10 ml de agua. El sólido precipitado se recogió por filtración, se aclaró con 10 ml de H₂O/MeOH y se secó al vacío, dando 1,45 g (66%) **1A**. t.

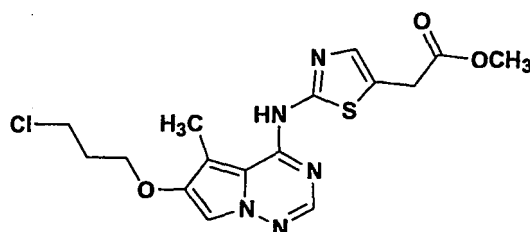
ret. de RP HPLC: 2,38 min y (M+H)⁺: 242.

1B. 4-cloro-6-(3-cloropropoxi)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina



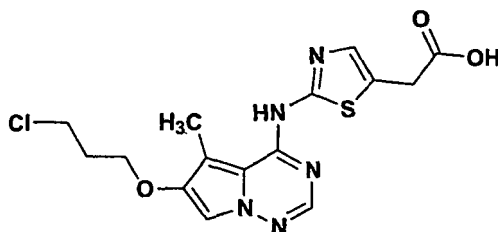
Se añadieron POCl₃ (2 ml, 23 mmol) y diisopropiletilamina (1 ml, 5,79 mmol) a una solución del compuesto **1A** en tolueno (15 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta. y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó sucesivamente con HCl frío 0,5 N, NaHCO₃ ac. frío y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando 1,4 g (rendimiento del 93%) de **1B**. t. ret. de RP HPLC: 3,26 min.

1C. 2-(2-(6-(3-cloropropoxi)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)tiazol-5-il)acetato de metilo



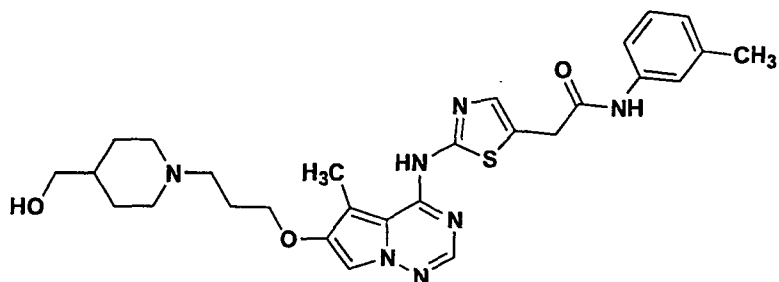
A una mezcla del compuesto **1B** (2,8 g, 10,76 mmol) y sal HBr de 2-(2-aminotiazol-5-il)acetato de metilo (3,12 g, 12,33 mmol) en dioxano (60 ml) se le añadieron sucesivamente carbonato sódico (2,74 g, 25,82 mmol), Pd₂(dba)₃ (197 mg, 0,215 mmol), Xantophos (124 mg, 0,215 mmol) y 0,5 ml de H₂O. La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó a 100 °C en una atmósfera de N₂ durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a ta., se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró, dando **1C** en forma de un sólido de color pardo, que se usó directamente para preparar **1D**. t. ret. de RP HPLC: 3,27 min. (M+H)⁺: 396.

1D. Ácido 2-(2-(6-(3-cloropropoxi)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)tiazol-5-il)acético



Una solución-suspensión del compuesto **1C** en THF/MeOH/H₂O (40 ml/20 ml/10 ml) y LiOH·H₂O (1,36 g, 32,28 mmol) se agitó a 60 °C durante 30 min, se dejó enfriar a ta y se concentró a presión reducida. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La fase ac. se separó y se acidificó con HCl 2 N, produciendo 2,69 g de **1D** (65% en 2 etapas) en forma de un sólido de color amarillo, que posteriormente se recogió por filtración y se secó al vacío. t. ret. de RP HPLC: 2,97 min. y (M+H)⁺: 382.

1E. 2-(2-([6-(3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)-N-(3-metilfenil)acetamida



A una solución de **1D** (85 mg, 0,223 mmol), 3-metilanilina (25 mg, 0,234 mmol) y diisopropiletilamina (116 μ l, 0,669 mmol) en DMA (0,7 ml) se le añadió HATU (102 mg, 0,268 mmol). Después de 1 h de agitación a ta., se añadieron piperidin-4-ilmetanol (250 mg, 2,17 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (20 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 h y se dejó enfriar a ta. La reacción se purificó por HPLC prep., dando 48,6 mg de sal TFA de **1E** (33%) en forma de un sólido de color amarillo. t. ret. de RP HPLC: 2,57 min. y (M+H)⁺: 550.

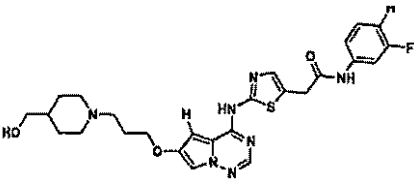
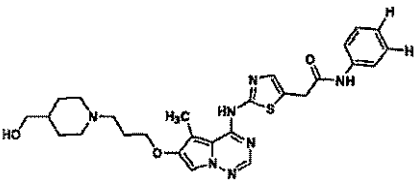
Ejemplos 2 a 7

Ejemplos 2 a 7, que se exponen en la Tabla 1 más adelante en el presente documento, se prepararon de acuerdo con el procedimiento utilizado en la preparación de Ejemplo 1.

TABLA 1

Ejemplo	Compuesto	t. ret.de HPLC (min)	(M+H) ⁺
2	N-(3-clorofenil)-2-((6-((3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil)oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida	2,76	570
3	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-((6-((3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil)oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida	2,81	588
4	N-(4-clorofenil)-2-((6-((3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil)oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida	2,72	570
5	N-(3-fluorofenil)-2-((6-((3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil)oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida	2,55	554

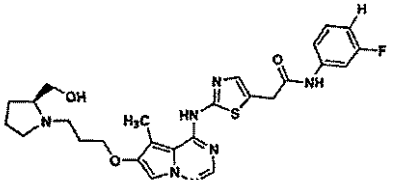
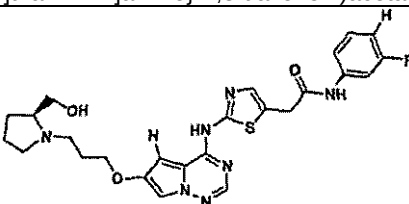
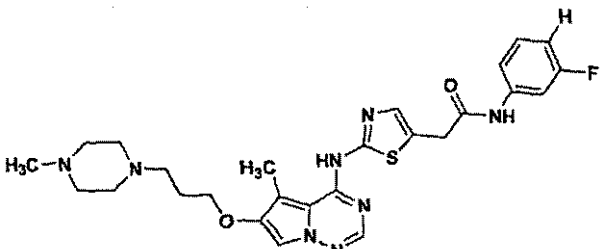
(Continúa)

Ejemplo	Compuesto	t. ret.de HPLC (min)	(M+H) ⁺
6	 N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-({3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil}oxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida	2,47	540
7	 2-(2-([6-({3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil}oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)-N-fenilacetamida	2,36	536

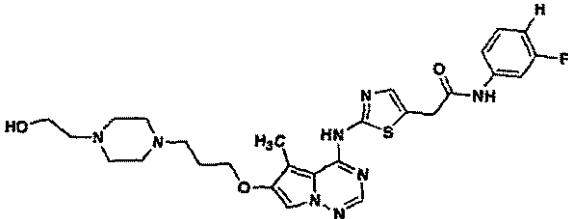
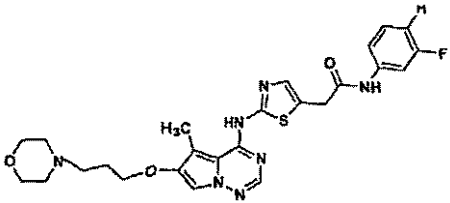
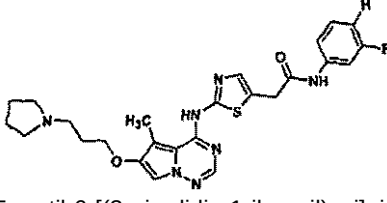
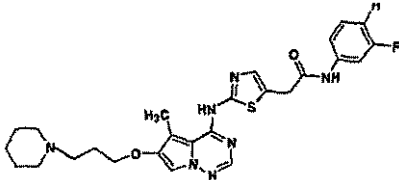
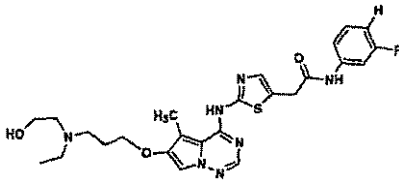
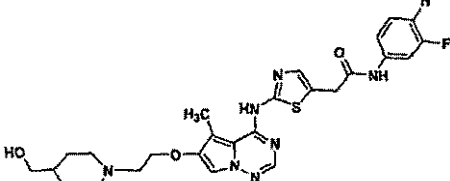
Ejemplos 8 a 16

5 Los Ejemplos 8 a 16, que se exponen en la Tabla 2 más adelante en el presente documento, se prepararon de acuerdo con el procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1.

TABLA 2

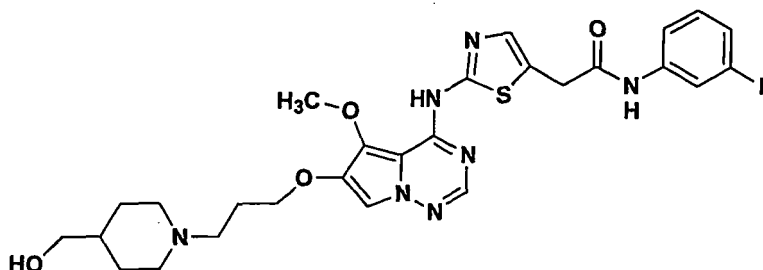
Ejemplo	Compuesto	t. ret.de HPLC (min)	(M+H) ⁺
8	 N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-({3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propil}oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida	2,56	540
9	 N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-({3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propil}oxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida	2,48	526
10	 N-(3-fluorofenil)-2-(2-((5-metil-6-(3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida	2,45	539

(Continúa)

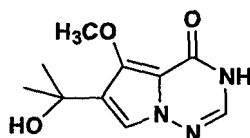
Ejemplo	Compuesto	t. ret.de HPLC (min)	(M+H) ⁺
11	 N-(3-fluorofenil)-2-((6-(3-(4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinil)propoxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida	2,38	569
12	 N-(3-fluorofenil)-2-[2-((5-metil-6-((3-morfolin-4-ilpropil)oxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-1,3-tiazol-5-il]acetamida	2,5	526
13	 N-(3-fluorofenil)-2-[2-((5-metil-6-((3-pirrolidin-1-ilpropil)oxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-1,3-tiazol-5-il]acetamida	2,59	510
14	 N-(3-fluorofenil)-2-[2-((5-metil-6-((3-piperidin-1-ilpropil)oxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-1,3-tiazol-5-il]acetamida	2,66	524
15	 2-(2-((6-((3-[etil(2-hidroxiethyl)amino]propil)oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-1,3-tiazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida	2,55	528
16	 N-(3-fluorofenil)-2-((6-((2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]etil)oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida	2,42	540

Ejemplo 17

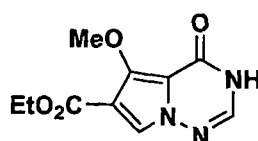
N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-({3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil}oxi)-5-(metiloxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida



5 **17A. 6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metoxipirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona**

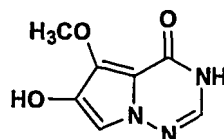


A una mezcla agitada de 5-metoxi-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo

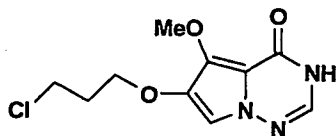


10 (323 mg, 1,36 mmol) (que puede prepararse de acuerdo con el esquema 2 (en la que R³ es OCH₃, de la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2004/0082582 publicada el 29 de abril de 2004) en 8 ml de THF, en una atmósfera de N₂ a 0 °C, se le añadió gota a gota MeMgBr 3 M/éter (4,50 ml, 13,5 mmol) durante 10 min. Esta mezcla se agitó a ta. durante 2 h, se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de NH₄Cl saturado (5,0 ml). La mezcla de reacción se repartió entre NH₄Cl saturado (30 ml) y EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos combinados de EtOAc se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, dando 284 mg (rendimiento del 93%) de **17A**. t. ret. de RP HPLC: 1,36 min. y CL/EM (M+Na)⁺: 246.

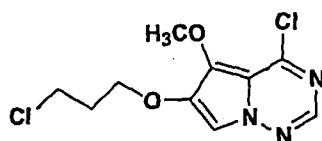
15 **17B. 6-hidroxi-5-metoxipirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona**



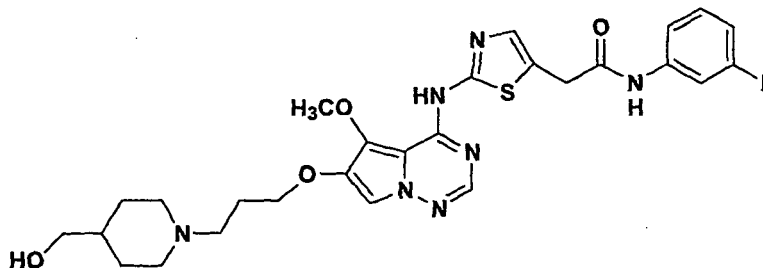
20 A una solución agitada-suspensión de **17A** (1,23 g, 5,51 mmol) en 16 ml de THF a -5 °C se le añadió gota a gota H₂O₂ ac. al 50% (2,83 ml) mientras se mantenía la temperatura interna entre -5 °C y 2 °C. Esto se siguió de la adición de una solución de MeSO₃H (0,85 ml) en agua (0,38 ml) mientras se mantenía de nuevo la temperatura interna entre -5 °C y 3 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, se enfrió a -5 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de una solución de NaHSO₃ (5,39 g) en NH₄OH conc. (7,77 ml) y agua (1,71 ml), mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 25 °C. La mezcla se agitó a ta. durante 20 min y se diluyó con 27 ml de H₂O. La mezcla se extrajo con THF (2 x 100 ml). Los extractos de THF se concentraron al vacío. El sólido en bruto obtenido se mezcló con 15 ml de H₂O y se enfrió a 0 °C durante 30 min. El producto precipitado se recogió por filtración, dando 0,48 g de **17B**. Posteriormente, el filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante un ISCO CombiFlash Companion (Teledyne ISCO, Inc., Lincoln, NE), proporcionando para proporcionar 0,30 g más de **17B** (rendimiento total: 0,78 g, 78%). t. ret. HPLC analítica: 0,64 min. y CL/EM (M + Na)⁺: 204.

17C. 6-(3-cloropropoxi)-5-metoxipirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

A una solución agitada-suspensión de **17B** (0,48 g, 2,65 mmol) y Cs_2CO_3 (0,86 g, 2,65 mmol) en 8 ml de MeOH/ H_2O (1:1) se le añadió 1-bromo-3-cloropropano (0,42 g, 2,65 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 h y se dejó enfriar a ta. El precipitado se filtró, dando 0,34 g (rendimiento del 50%) de **17C**. t. ret. de RP HPLC: 2,12 min. y CL/EM ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 258.

17D. 4-cloro-6-(3-cloropropoxi)-5-metoxipirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina

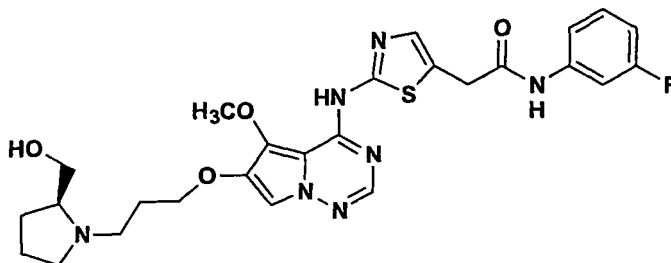
A una mezcla agitada de **17C** (36,8 mg, 0,14 mmol) y diisopropiletilamina (27,0 µl, 0,16 mmol) en 1 ml de tolueno se le añadió POCl_3 (16,0 µl, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 70 min y se añadieron más diisopropiletilamina (27,0 µl, 0,16 mmol) y POCl_3 (16,0 µl, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 80 min más, se dejó enfriar a ta., se concentró al vacío y posteriormente se repartió entre 20 ml de solución sat. de K_2HPO_4 y EtOAc (2 x 40 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío, dando **17D** en un rendimiento cuantitativo. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. t. ret. de RP HPLC: 2,94 min. y CL/EM ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 276.

17E. N-(3-fluorofenil)-2-{2-[[6-({3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil}oxi)-5-(metiloxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino}-1,3-tiazol-5-il]acetamida

A una mezcla agitada de **17D** (43,0 mg, 0,16 mmol), Na_2CO_3 (39,6 mg, 0,38 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4,2 mg) y Xantphos (26 mg) en 1,5 ml de dioxano anhidro en una atmósfera de N_2 se le añadió la sal TFA de 2-(2-aminotiazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida (58,0 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 17 h, se dejó enfriar a ta., y se concentró. El producto en bruto resultante se disolvió en 1 ml de DMA y se combinó con 4-hidroximetilpiperidina (89,0 mg, 0,77 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 5 h, se dejó enfriar a ta. y se purificó por HPLC prep., dando 14 mg **17E** (rendimiento del 17%). t. ret. de RP HPLC: 2,53 min. y CL/EM ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 570.

Ejemplo 18

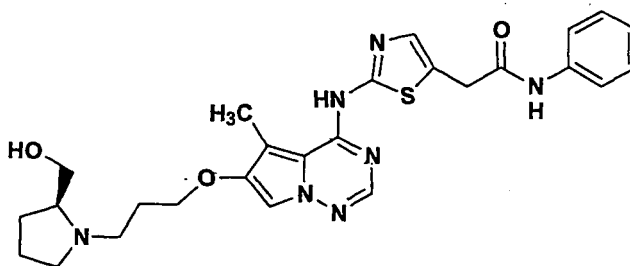
N-(3-fluorofenil)-2-(2-[[6-({3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propil}oxi)-5-(metiloxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)acetamida



- 5 El Ejemplo 18 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para preparar el Ejemplo 17, en el que el Compuesto **17N** (50,0 mg, 0,18 mmol), sal TFA de 2-(2-aminotiazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida (60,0 mg, 0,18 mmol) y L-prolinol (183,2 mg, 1,80 mmol) se utilizaron para producir 16 mg del Ejemplo 18 (rendimiento del 15%). t. ret. de RP HPLC: 2,60 min. y CL/EM (M+H)⁺: 556.

Ejemplo 19

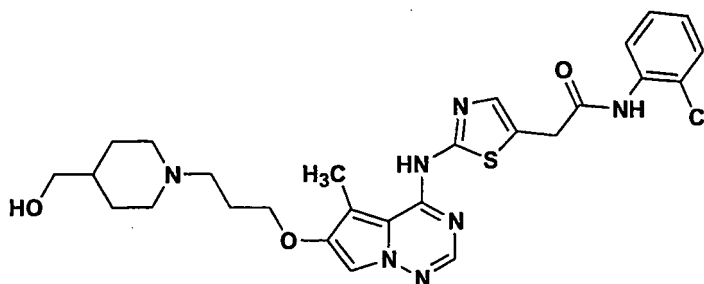
- 10 **2-(2-[[6-({3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propil}oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-N-fenilacetamida**



El Ejemplo 19 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para preparar el Ejemplo 1. t. ret. de RP HPLC: 2,36 min. y CL/EM (M+H)⁺: 522.

- 15 **Ejemplo 20**

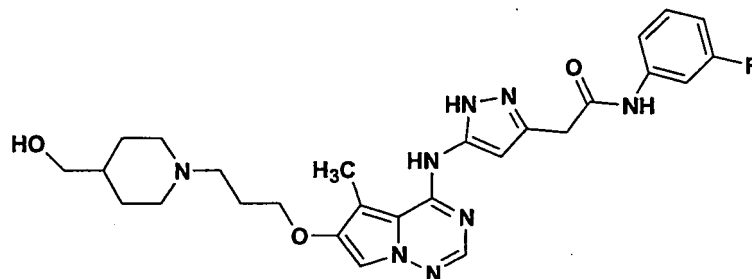
N-(2-clorofenil)-2-(2-[[6-({3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil}oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida



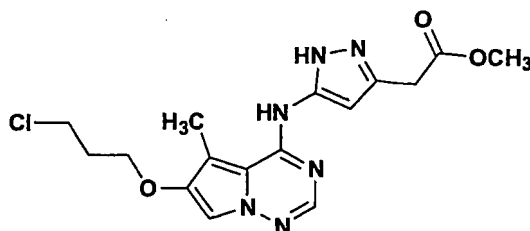
- 20 El Ejemplo 20 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo 1. t. ret. de RP HPLC: 2,46 min. y CL/EM (M+H)⁺: 570.

Ejemplo 21

N-(3-fluorofenil)-2-(5-{[6-({3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil}oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1H-pirazol-3-il)acetamida

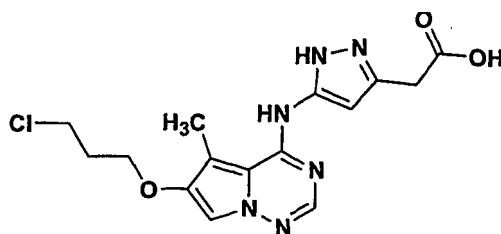


- 5 **21A. 2-(5-(6-(3-cloropropoxi)-5-metilpirrolo(1,2-f)[1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-3-il)acetato de metilo**



21A se preparó combinando **1B** y 2-(5-amino-1H-pirazol-3-il)acetato de metilo de acuerdo con el procedimiento usado para prepara el Ejemplo 1. t. ret. de RP HPLC: 2,32 min. y CL/EM (M+H)⁺: 379.

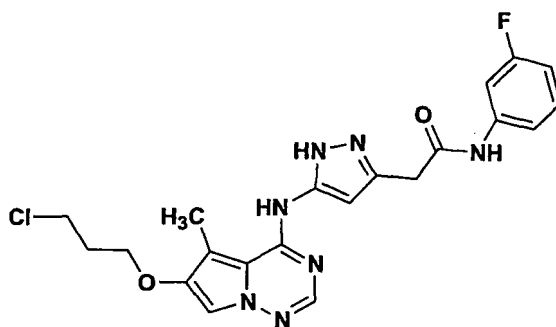
21B. Ácido 2-(5-(6-(3-cloropropoxi)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-3-il)acético



10

Una mezcla de **21A** (170 mg, 0,45 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (40 mg, 0,9 mmol) en THF/H₂O (3 ml, 2:1) se agitó durante 1 h. Se añadió gota a gota HCl ac. 1 N a pH 3,0, los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío, dando **21B** en forma de un sólido de color naranja claro. t. ret. de RP HPLC: 2,13 min. y (M+H)⁺: 365.

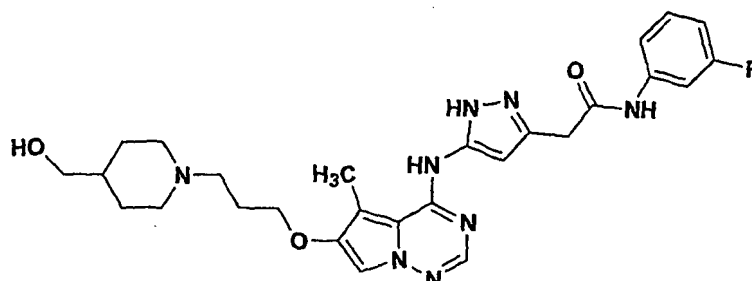
- 15 **21C. 2-(5-(6-(3-cloropropoxi)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-3-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida**



A una mezcla de **21B** (164 mg, 0,45 mmol), 3-fluoroanilina (0,087 ml, 0,9 mmol), N-óxido de 2-hidroxipiridina (75 mg, 0,675 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol) en 4 ml de DMF seca se le añadió EDC (121 mg, 0,63 mmol). La

mezcla se agitó a ta. durante 16 h, se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota agua, produciendo 105 mg (rendimiento del 51%) de **21C** en forma de un precipitado sólido de color blanco, que posteriormente se recogió por filtración, se aclaró con agua y se secó a alto vacío. t. ret. de RP HPLC: 2,83 min. y (M+H)⁺: 458.

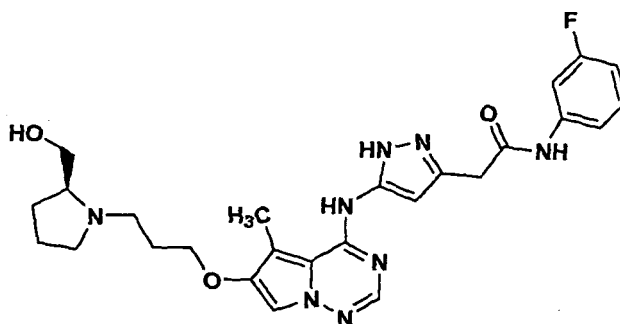
5 **21D. N-(3-fluorofenil)-2-(5-{{[6-{{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil}oxi}-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino}-1H-pirazol-3-il)acetamida**



21D se preparó a partir de **21C** utilizando 4-hidroximetilpiperidina de acuerdo con los procedimientos usados para preparar el Ejemplo 1. t. ret. de RP HPLC: 1,92 min. y CL/EM (M+H)⁺: 537.

Ejemplo 22

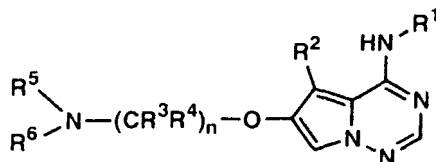
10 **N-(3-fluorofenil)-2-(5-{{[6-{{3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propil}oxi}-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino}-1H-pirazol-3-il)acetamida**



El Ejemplo 22 se preparó a partir de **21C** utilizando (2S)-2-hidroximetilpirrolidina de acuerdo con los procedimientos usados para preparar el Ejemplo 1. t. ret. de RP HPLC: 1,92 min. y CL/EM (M+H)⁺: 523.

REIVINDICACIONES

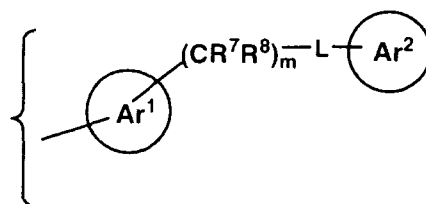
1. Un compuesto de Fórmula (I)



(I)

p sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

5 R^1 es ;



R^2 es H, grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, **pentilo, isopentilo**, halógeno o $-OR^9$;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre H, grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, **pentilo, isopentilo**, sustituido en cualquier posición sustituible y disponible con al menos un alquilo, hidrógeno, hidróxi ($-OH$), alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloxi, alcanoilo, alcanoiloxi, amino, aminoalquilo, alquilamino, hidroxialquilo, amida, carbamato, ureido, ciano, sulfonamida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfino, carboxi, alcóxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, $-NR^{aa}(C=O)R^{bb}$, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcóxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, alquilcarbonilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, arilamino, arilalcanoilamino, ariltio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino y alquilaminocarbonilo, $-OR^{10}$, y $NR^{11}R^{12}$;

n es 2, 3, 4, 5 ó 6:

20 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre

H,

alquilo,

y alquilo sustituido, sustituido en cualquier posición sustituible y disponible con al menos un sustituyente, incluyendo hidrógeno, alquilo, hidróxi ($-OH$), alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloxi, alcanoilo, alcanoiloxi, amino, aminoalquilo, alquilamino, hidroxialquilo, amida, carbamato, ureido, ciano, sulfonamida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfino, carboxi, alcóxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, $-NR^{aa}(C=O)R^{bb}$, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcóxicarbonilo, heteroarilalquilo, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, alquilcarbonilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, arilamino, arilalcanoilamino, ariltio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino y alquilaminocarbonilo, o tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido de 4, 5, 6 ó 7 miembros, sustituido en cualquier posición del anillo sustituible y disponible, o cuando la valencia lo permita en cualquiera de los anillos condensados o unidos a los mismos, con al menos un arilo, o hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, hidróxi ($-OH$), alcoxi, alcóxicarbonilo, alcóxiariltio, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloxi, alcanoilo, alcanoiloxi, alcanoilamino, amino, aminoalquilo, alquilamino, aminocarbonilo, arilamino, arilalquilamino, arilalcóxi, ureido, ciano, sulfonamida, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfino, carboxi, carboxialquilo, carboxialcoxi, alcóxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilsulfonilamino, arilalquenilo, ariloxicarbonilo, ariltio, ariltioalquilo, arilalquiltio, ácido sulfónico, heteroarilo, heteroariltio, heteroariloxi, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroarilalquiltio, heteroariloxialquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilarilo, aminocarbonilalquilo, arilazo, alcóxicarbonilalcoxi, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminoalquilcarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicloalquilsulfonilo, arilsulfino, alquilsulfino, arilsulfinalquilo y arilsulfonilaminocarbonilo, conteniendo opcionalmente dicho anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido al menos dos heteroátomos;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre H, alquilo,

y alquilo sustituido, sustituido en cualquier posición sustituible y disponible con al menos un sustituyente, incluyendo hidrógeno, alquilo, hidroxilo (-OH), alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloxi, alcanoílo, alcanoiloxi, amino, aminoalquilo, alquilamino, hidroxialquilo, amida, carbamato, ureido, ciano, sulfonamida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfino, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoílo, -NR^{aa}(C=O)R^{bb}, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcoxycarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, alquilcarbonilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, arilamino, arilalcanoilamino, ariltio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino y alquilaminocarbonilo;

m es 1, 2 ó 3;

L es -OC(=O)NH-, -O-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)- o -NHS(=O)₂-;

R⁹ es H o grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, pentilo, isopentilo;

R¹⁰ es H,

alquilo,

alquilo sustituido, sustituido en cualquier posición sustituible y disponible con al menos un sustituyente, incluyendo hidrógeno, alquilo, hidroxilo (-OH), alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloxi, alcanoílo, alcanoiloxi, amino, aminoalquilo, alquilamino, hidroxialquilo, amida, carbamato, ureido, ciano, sulfonamida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfino, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoílo, -NR^{aa}(C=O)R^{bb}, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcoxycarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, alquilcarbonilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, arilamino, arilalcanoilamino, ariltio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino y alquilaminocarbonilo; alquilamino;

R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre

H,

alquilo,

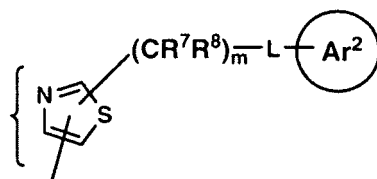
y alquilo sustituido, sustituido en cualquier posición sustituible y disponible con al menos un sustituyente, incluyendo hidrógeno, alquilo, hidroxilo (-OH), alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloxi, alcanoílo, alcanoiloxi, amino, aminoalquilo, alquilamino, hidroxialquilo, amida, carbamato, ureido, ciano, sulfonamida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfino, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoílo, -NR^{aa}(C=O)R^{bb}, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcoxycarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, alquilcarbonilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, arilamino, arilalcanoilamino, ariltio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino y alquilaminocarbonilo; y

Ar¹ y Ar² se seleccionan independientemente entre arilo,

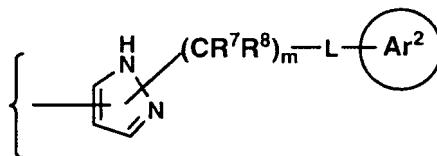
arilo sustituido, sustituido con al menos un sustituyente en cualquier posición del anillo adecuada y disponible, o cuando la valencia lo permita en cualquiera de los anillos condensados o unidos al mismo, incluyendo hidrógeno, alquilo, hidroxilo (-OH), alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiariltio, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloxi, alcanoílo, alcanoiloxi, alcanoilamino, amino, aminoalquilo, alquilamino, aminocarbonilo, arilamino, arilalquilamino, arilalcoxi, ureido, ciano, sulfonamida, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfino, carboxi, carboxialquilo, carboxialcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoílo, alqueno, alquino, arilo, arilsulfonilamino, arilalqueno, ariloxycarbonilo, ariltio, ariltioalquilo, arilalquiltio, ácido sulfónico, heteroarilo, heteroariltio, heteroariloxi, heteroarilalqueno, heteroarilheteroarilo, heteroarilalquilotio, heteroariloxialquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilarilo, aminocarbonilalquilo, arilazo, alcoxycarbonilalcoxi, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminoalquilcarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicloalquilsulfonilo, arilsulfino, alquilsulfino, arilsulfinalquilo y arilsulfonilaminocarbonilo; heteroarilo;

y heteroarilo sustituido, sustituido en cualquier posición del anillo sustituible y disponible, o cuando la valencia lo permita en cualquiera de los anillos condensados o unidos al mismo, con al menos un arilo, o hidrógeno, alquilo, hidroxilo (-OH), alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiariltio, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloxi, alcanoílo, alcanoiloxi, alcanoilamino, amino, aminoalquilo, alquilamino, aminocarbonilo, arilamino, arilalquilamino, arilalcoxi, ureido, ciano, sulfonamida, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfino, carboxi, carboxialquilo, carboxialcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoílo, alqueno, alquino, arilo, arilsulfonilamino, arilalqueno, ariloxycarbonilo, ariltio, ariltioalquilo, arilalquiltio, ácido sulfónico, heteroarilo, heteroariltio, heteroariloxi, heteroarilalqueno, heteroarilheteroarilo, heteroarilalquilotio, heteroariloxialquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilarilo, aminocarbonilalquilo, arilazo, alcoxycarbonilalcoxi, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminoalquilcarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicloalquilsulfonilo, arilsulfino, alquilsulfino, arilsulfinalquilo y arilsulfonilaminocarbonilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona entre



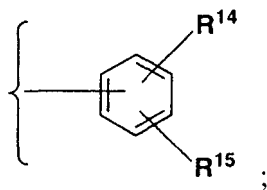
y



;

en las que R^7 , R^8 , m , Ar^2 y L son como se han definido anteriormente.

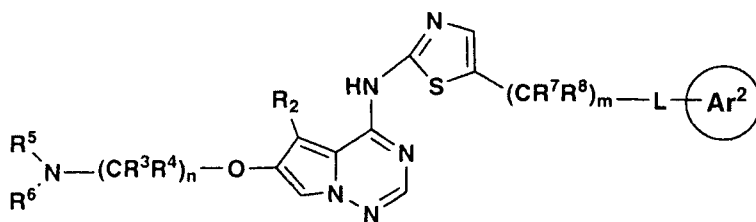
- 5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^5 y R^6 se toman junto con el N al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos dos heteroátomos seleccionados entre O, S y N;
y en el que el anillo heterocíclico sustituido está sustituido como se define en la reivindicación 1.
- 10 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^5 y R^6 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido de 5 ó 6 miembros, que contiene al menos dos heteroátomos seleccionados entre O y N;
y en el que el anillo heterocíclico sustituido está sustituido como se ha definido en la reivindicación 1.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R^5 y R^6 se toman junto con el N al que están unidos para formar a morfolinilo.
- 15 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^2 es H o grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, **pentilo**, **isopentilo**.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R^2 es metilo, etilo o isopropilo.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^3 , R^4 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre H y grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, **pentilo**, **isopentilo**.
- 20 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que cada uno de R^3 , R^4 , R^7 y R^8 es H.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^5 y R^6 se toman junto con el N al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido de 5 ó 6 miembros;
y en el que el anillo heterocíclico sustituido está sustituido como se define en la reivindicación 1.
- 25 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^5 y R^6 se toman junto con el N al que están unidos para formar un anillo heterocíclico sustituido de 5 ó 6 miembros sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre alquilo e hidroxialquilo.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L es $-C(=O)NH-$ o $-NHC(=O)-$.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar^2 es arilo o sustituido arilo; y en el que el arilo sustituido está sustituido como se define en la reivindicación 1.
- 30 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que Ar^2 es un arilo sustituido, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre H, halógeno, ciano, grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, **pentilo**, **isopentilo** y OR^{13} , en el que R^{13} es un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, **pentilo**, **isopentilo**.
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 2 ó 3.
- 35 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar^2 es



en la que R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre H, halógeno y metilo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que m es 1.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula

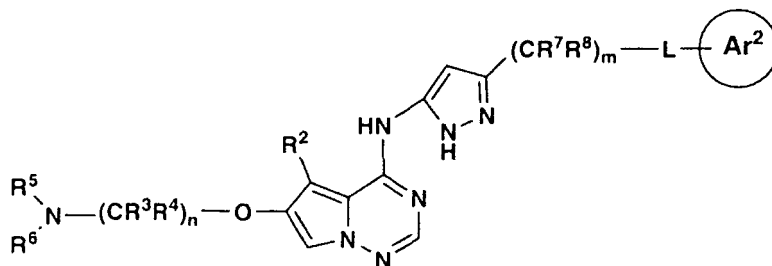


5

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , Ar^2 , m, n y L son como se han definido anteriormente en el presente documento.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula



10 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , Ar^2 , m, n y L son como se han definido anteriormente.

20. Una composición farmacéutica que comprende

- 15
- a) al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1;
 - b) opcionalmente al menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable; y
 - c) opcionalmente al menos otro agente anticáncer.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en un procedimiento para tratar al menos una afección asociada con quinasa.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en el que dicha afección asociada con quinasa es una enfermedad proliferativa.

20 23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 ó 22 en el que dicho procedimiento comprende las etapas de administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19; opcionalmente administrar simultánea o secuencialmente al menos otro agente anticáncer y opcionalmente administrar simultánea o secuencialmente al menos otro tratamiento anticáncer.

25 24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, en el que la afección asociada a quinasa se selecciona de cáncer, enfermedad ósea, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, enfermedad metabólica, enfermedad viral, enfermedad fúngica, trastornos neurológicos y neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, alergias y asma, enfermedad cardiovascular y enfermedad relacionada con hormonas.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre

- (i) 2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)-N-(3-metilfenil)acetamida;
 5 N-(3-clorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida;
 N-(4-clorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida;
 10 N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida;
 N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil]oxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida;
 2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)-N-fenilacetamida;
 15 N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida;
 N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propil]oxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida;
 20 N-(3-fluorofenil)-2-(2-((5-metil-6-(3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida;
 N-(3-(fluorofenil)-2-(2-((6-(3-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)propoxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida;
 N-(3-fluorofenil)-2-[2-([5-metil-6-[(3-morfolin-4-ilpropil]oxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il]acetamida;
 25 N-(3-fluorofenil)-2-[2-([5-metil-6-[(3-pirrolidin-1-ilpropil]oxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il]acetamida;
 N-(3-fluorofenil)-2-[2-([5-metil-6-[(3-piperidin-1-ilpropil]oxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il]acetamida;
 30 2-(2-([6-([3-[etil(2-hidroxietil)amino]propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida;
 N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]etil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida;
 N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil]oxi)-5-(metiloxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida;
 35 N-(3-fluorofenil)-2-(2-([6-([3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propil]oxi)-5-(metiloxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida;
 2-(2-([6-([3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)-N-fenilacetamida;
 40 N-(2-clorofenil)-2-(2-([6-([3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil]oxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino)-1,3-tiazol-5-il)acetamida; y
 2-(5-(6-(3-cloropropoxi)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)acetato de metilo; y
 (ii) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.