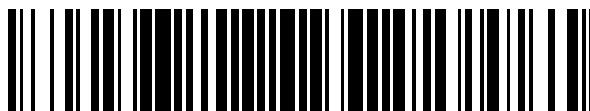


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 515**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07806706 .3**
96 Fecha de presentación: **29.08.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2062887**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.05.2009**

54 Título: **Derivado de aminopiridina con actividad de inhibición selectiva de la aurora A**

30 Prioridad:
31.08.2006 JP 2006236472
25.04.2007 US 926086 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.10.2012

73 Titular/es:
MSD K.K. (100.0%)
Kitanomaru Square 1-13-12 Kudankita Chiyoda-
ku
Tokyo 102-8667 , JP

72 Inventor/es:
IWASAWA, YOSHIKAZU;
KATO, TETSUYA;
KAWANISHI, NOBUHIKO;
MASUTANI, KOUTA;
MITA, TAKASHI;
NONOSHITA, KATSUMASA y
OHKUBO, MITSURU

74 Agente/Representante:
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 2 389 515 T3

DESCRIPCIÓN

Derivado de aminopiridina con actividad de inhibición selectiva de la Aurora A

Campo de la técnica

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

Técnica anterior

10 La Aurora quinasa es una serina/ treonina quinasa implicada en la división celular. Con respecto a la Aurora quinasa, tres subtipos de A, B y C se conocen en la actualidad, y éstos tienen una homología muy alta entre sí. La Aurora A participa en la maduración y la distribución de centrosoma o en la formación del cuerpo del huso. Por otro lado, se cree que la Aurora B participa en la agregación y el apareamiento de cromosomas, un punto de comprobación de huso y división del citoplasma [Nat. Rev. Mol. Cell Biol., n.º 4, págs. 842–854]. Asimismo, se cree que la Aurora C actúa de forma similar como resultado de la interacción con la Aurora B (J. Biol. Chem., Epub ahead (2004)). A partir
15 del hecho de que la alta expresión de la Aurora A se ha confirmado hasta el momento en muchas células cancerosas; que la alta expresión de la Aurora A en células normales conduce a la transformación de cepas de células normales de roedores, y similar; se reconoce que la Aurora A, siendo uno de los oncogenes, es un objetivo adecuado para un agente antitumoral [EMBO J., n.º 17, págs. 3052–3065 (1998)].

20 Existe otro informe de que las células cancerosas en las que la Aurora A tiene una alta expresión tienen resistencia al paclitaxel [Cancer Cell, vol. 3, págs. 51–62 (2003)]. Mientras tanto, con respecto al inhibidor de la Aurora quinasa, se ha pensado que el desarrollo de fármacos selectivos para subtipos es difícil a la vista de la alta homología entre los subtipos, el análisis de la estructura de las proteínas y similar; y, a pesar de que se conocen informes sobre fármacos tales como ZM447439, que inhiben tanto la Aurora A como la Aurora B al mismo tiempo [J. Cell Biol., n.º 161, págs. 267–280 (2003); J. Cell Biol., n.º 161, págs. 281–294, (2003); Nat. Med., n.º 10, págs. 262–267, (2004)],
25 no se conoce informe alguno con respecto a fármacos selectivos de la Aurora A. Por lo tanto, en estos informes, se da a conocer el efecto antitumoral sólo para el caso en el que se administra únicamente un fármaco que inhibe tanto la Aurora A como la Aurora B al mismo tiempo. Además, se ha notificado también un resultado de que, en un fármaco que inhibe tanto la Aurora A como la Aurora B al mismo tiempo, la acción de inhibición de la Aurora quinasa atenúa la acción del paclitaxel [J. Cell Biol., n.º 161, págs. 281–294, (2003)].

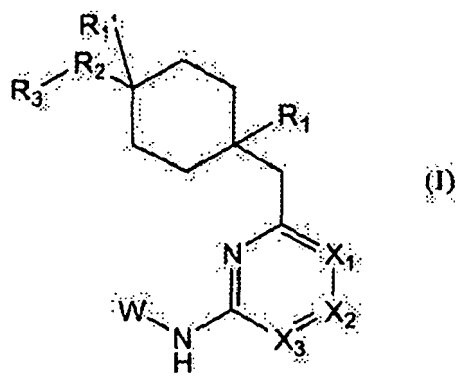
30 En la actualidad, se han presentado previamente solicitudes de patente con respecto a compuestos que tienen una acción de inhibición de la Aurora quinasa (documento WO 02/057259, patente de los Estados Unidos con n.º 6.664.247, etc.), y se han presentado también solicitudes de patente con respecto a derivados de aminopiridina (patente de los Estados Unidos con n.º 6.586.424, etc.). En estas circunstancias, los inventores de la presente invención presentaron una solicitud de patente dirigida a un derivado de aminopiridina que tiene una excelente
35 acción de inhibición selectiva de la Aurora A (documento WO2006/046734).

Divulgación de la invención

Los problemas que debería resolver la presente invención son la creación de derivados de aminopiridina, aminopirimida y aminopirazina novedosos que muestren una excelente acción de inhibición selectiva de la Aurora A y una acción de inhibición del crecimiento celular en base a lo anterior, así como que logren una acción sinérgica
40 mediante un uso combinado con otro(s) agente(s) antitumorales. Además, los problemas que debería resolver la presente invención son también la creación de, en el caso de la administración oral, derivados de aminopiridina novedosos que muestren una excelente acción de inhibición selectiva de la Aurora A.

Con el fin de solucionar los problemas anteriores, los inventores de la presente invención han sintetizado varios derivados de aminopiridina, aminopirimidina y aminopirazina novedosos y han encontrado que el compuesto que se
45 representa por la siguiente fórmula (I) muestra una excelente acción de inhibición selectiva de la Aurora A y una acción de inhibición del crecimiento celular en base a lo anterior, y también consigue una acción sinérgica mediante un uso combinado con otros agentes antitumorales, completando de este modo la invención. Con respecto a aquellos cánceres que no se han podido tratar por completo con los agentes antitumorales conocidos tales como paclitaxel debido a que ha sido imposible usar una cantidad suficiente de los agentes debido a los efectos secundarios o a la resistencia a fármacos de los mismos, se espera que la administración oral del compuesto de acuerdo con la invención o la administración combinada del compuesto de acuerdo con la invención con otro agente antitumoral muestre un excelente efecto antitumoral (lo que incluye la potenciación de la acción debido al otro agente antitumoral) y un efecto de atenuación de los efectos secundarios.

Por lo tanto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula general I:



en el que:

R_1 es un átomo de hidrógeno, F, CN, COOR_{a1} , $\text{CONR}_{a2}\text{R}_{a2'}$, $\text{NR}_{a3}\text{COR}_{a3'}$, $\text{CONR}_{a4}\text{OR}_{a1'}$, $\text{NR}_{a5}\text{CONR}_{a5'}\text{R}_{a5''}$, $\text{NR}_{a6}\text{COOR}_{a6'}$, $\text{SO}_2\text{NR}_{a7}\text{R}_{a7'}$, $\text{NR}_{a8}\text{SO}_2\text{R}_{a8'}$, COR_{a7} , $\text{SO}_2\text{R}_{a10}$, NO_2 , OR_{a11} , $\text{NR}_{a12}\text{R}_{a12'}$, un alquilo inferior que puede estar sustituido, o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido,

en el que:

cada uno de R_{a1} , R_{a3} , R_{a4} , R_{a5} , R_{a6} , y R_{a5} es independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido;

cada uno de R_{a2} , $R_{a2'}$, $R_{a5'}$, $R_{a5''}$, R_{a7} , $R_{a7'}$, R_{a12} , y $R_{a12'}$ es independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido, a condición de que, no obstante, cada uno de R_{a2} y $R_{a2'}$, $R_{a5'}$ y $R_{a5''}$, R_{a7} y $R_{a7'}$, R_{a12} y $R_{a12'}$ independientemente, junto con el átomo de nitrógeno al que éstos están unidos, pueda formar un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;

cada uno de $R_{a3'}$, $R_{a4'}$, $R_{a6'}$, $R_{a8'}$, R_{a9} , R_{a10} y R_{a11} es independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido;

R_1' es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido;

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

R_j es un fenilo que puede estar sustituido;

X_1 es CH o N X_2 es CH, CX_{2a} , o N en el que:

X_{2a} es un alquilo inferior; o

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

X_{2a} es COOR_{a1} , $\text{CONR}_{x2}\text{R}_{x3}$, NHCOR_{x1} , $\text{NHCONR}_{x2}\text{R}_{x3}$, $\text{NHSO}_2\text{NR}_{x2}\text{R}_{x3}$, $\text{NR}_{x4}\text{R}_{x5}$, o $\text{CH}_2\text{NR}_{x4}\text{R}_{x5}$, en el que:

R_{x1} es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido: cada uno de R_{x2} y R_{x3} , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno, un alquilo inferior que puede estar sustituido o un cicloalquilo que puede estar sustituido; o como alternativa R_{x2} y R_{x3} , junto con el átomo de nitrógeno al que éstos están unidos, forman un grupo heterocíclico alifático de 5 o de 6 miembros que contiene por lo menos un átomo que está seleccionado de N, O y S y que puede estar sustituido; y

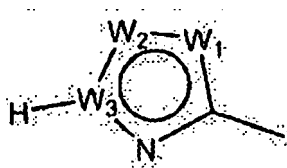
R_{x4} y R_{x5} , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno, un alquilo inferior que puede estar sustituido o un cicloalquilo que puede estar sustituido; o

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

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

X_3 es CH, a condición de que, no obstante, entre X_1 y X_2 el número de nitrógenos sea 0 ó 1;

W es el siguiente residuo:



en el que:

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

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

W_3 es C o N; y

al menos uno de W_1 , W_2 , y W_3 es un átomo de carbono; no obstante, dos de W_1 , W_2 , y W_3 no son simultáneamente O y S, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

* una preparación que comprende, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, un compuesto que se representa por la fórmula (I) que se ha descrito anteriormente o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo; y

* una preparación que comprende, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, un agente antitumoral que está seleccionado del grupo que consiste en agentes de alquilación antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales así como sal(es) o éster(es) farmacéuticamente aceptable(s) del mismo, en la que:

el agente de alquilación antitumoral es N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, mitobronitol, carbocuna, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida o carmustina;

el antimetabolito antitumoral es metotrexato, 6-mercaptopurina ribósido, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina o pemetrexed disódico;

el antibiótico antitumoral es actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, neocarcinostatina, bleomicina, peplomicina, mitomicina C, aclarubicina, pirarubicina, epirubicina, cinostatina, estimalámico, idarubicina, sirolimus o valrubicina;

el agente antitumoral derivado de plantas es vincristina, vinblastina, vindesina, etoposida, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel o vinorelbina;

el compuesto de coordinación de platino antitumoral es cisplatino, carboplatino, nedaplatino u oxaliplatino;

el derivado de camptotecina antitumoral es irinotecán, topotecán o camptotecina;

el inhibidor de la tirosina quinasa antitumoral es gefitinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, dasatinib o erlotinib;

el anticuerpo monoclonal es cetuximab, rituximab, bevacizumab, alemtuzumab o trastuzumab;

el interferón es interferón α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón β , interferón γ -1a o interferón γ -n1;

el modificador de la respuesta biológica es Krestin, lentinan, sizofirán, picibanilo o ubenimex; y

el otro agente antitumoral es mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina, tretinoína, alefacept, darbepoetina alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuprorelina, flutamida, fulvestrant, pegaptanib octasodio, denileucina diftiox, aldesleucina, tiotropina alfa, trióxido de arsénico, bortezomib, capecitabina o goserelina.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, un compuesto que se representa por la fórmula (I) que se ha descrito anteriormente o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, y un agente antitumoral que está seleccionado del grupo que consiste en agentes de alquilación antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales (en el presente caso, la definición de cada agente antitumoral es la misma que se define anteriormente en el presente documento) o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

La invención se refiere todavía más a un uso para el tratamiento de cáncer, que comprende el uso de un compuesto que se representa por la fórmula (I) que se ha descrito anteriormente o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antitumoral que está seleccionado del grupo que consiste en agentes de alquilación antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales (en el presente caso, la definición de cada agente antitumoral es la misma que se define anteriormente en el presente documento) o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para la administración simultánea, separada o secuencial.

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

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

A continuación, se explicarán los símbolos y expresiones que se usan en la presente memoria descriptiva.

El término “alquilo inferior” en la fórmula (I) anterior representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo, prefiriéndose entre éstos el metilo.

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

El “grupo heterocíclico” en la fórmula (I) se refiere a un “grupo heterocíclico aromático” o “grupo heterocíclico alifático”. En el presente caso, el “grupo heterocíclico aromático” se refiere a un grupo heterocíclico aromático que contiene, además de un(os) átomo(s) de carbono, al menos un heteroátomo seleccionado de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, y los ejemplos del mismo incluyen un grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, un grupo heterocíclico de anillo condensado formado por la fusión de un anillo de 3 a 8 miembros con el grupo heterocíclico monocíclico y similares. De forma específica, puede mencionarse un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tiazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo isoxazolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo indolilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinolilo, un grupo benzimidazolilo, un grupo benzofuranilo y similar. Por otro lado, el “grupo heterocíclico alifático” se refiere a un grupo heterocíclico alifático saturado o insaturado que contiene, además de un(os) átomo(s) de carbono, por lo menos un átomo que está seleccionado de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, y que tiene un anillo monocíclico o un anillo condensado bicíclico o tricíclico. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo azetidilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolino, un grupo tetrahydrofuranoilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo tiomorfolino, un grupo tetrahydroquinolilo, un grupo tetrahydroisoquinolilo y similares.

El término “grupo heterocíclico alifático de 5 o de 6 miembros” en la fórmula (I) anterior representa un grupo cíclico alifático de 5 o de 6 miembros que contiene por lo menos un átomo que está seleccionado de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre además de átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tetrahydrofuranoilo, imidazolidinilo y tiomorfolino. Además, para el grupo heterocíclico alifático, dos átomos de hidrógeno que están unidos al mismo átomo de carbono pueden estar sustituidos con un grupo oxo, y asimismo, dos átomos de carbono adyacentes que constituyen el anillo del grupo heterocíclico alifático pueden tener un doble enlace.

El término “grupo heterocíclico aromático de 5 o de 6 miembros” en la fórmula (I) anterior representa un grupo cíclico aromático de 5 o de 6 miembros que contiene por lo menos un átomo que está seleccionado de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre además de átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen tienilo, pirrolilo, furilo, tiazolilo, imidazolilo y oxazolilo.

El término “átomo de halógeno” en la fórmula (I) anterior es, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. De entre los anteriores, por ejemplo, se prefiere el átomo de flúor, el átomo de cloro o el átomo de bromo.

El término “alquilamino inferior” en la fórmula (I) anterior representa un grupo en el que amino está N-sustituido con el “alquilo inferior” que se ha descrito anteriormente, y los ejemplos del mismo incluyen N-metilamino, N-etilamino,

N-propil-amino, N-isopropil-amino, N-butil-amino, N-isobutil-amino, N-terc-butil-amino, N-pentil-amino y N-hexil-amino.

El término "di-alquilamino inferior" en la fórmula (I) anterior representa un grupo en el que amino es N,N-disustituido con el "alquilo inferior" que se ha descrito anteriormente, y los ejemplos del mismo incluyen N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N,N-dipropil-amino, N,N-diisopropil-amino, N,N-dibutil-amino, N,N-diisobutil-amino, N,N-di-terc-butil-amino, N,N-dipentil-amino, N,N-dihexil-amino, N-etil-N-metilamino y N-metil-N-propil-amino.

El término "alquilsulfonilo inferior" en la fórmula (I) anterior representa un grupo en el que el "alquilo inferior" que se ha descrito anteriormente está unido a sulfonilo, y los ejemplos del mismo incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo y butilsulfonilo.

El término "alquilsulfonil-amino inferior" en la fórmula (I) anterior representa un grupo en el que amino está N-sustituido con el "alquilsulfonilo inferior" que se ha descrito anteriormente, y los ejemplos del mismo incluyen metilsulfonil-amino, etilsulfonil-amino y butilsulfonil-amino.

El término "alcoxilo inferior" en la fórmula (I) anterior representa un grupo en el que "alquilo inferior" está unido a átomo de oxígeno, y los ejemplos del mismo incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, pentiloxilo, neopentiloxilo, hexiloxilo e isohexiloxilo.

El término "alcoxycarbonilo inferior" en la fórmula (I) anterior representa un grupo en el que "alcoxilo inferior" está unido a carbonilo, y los ejemplos del mismo incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, pentiloxycarbonilo, neopentiloxycarbonilo, hexiloxycarbonilo e isohexiloxycarbonilo.

El término "alcoxycarbonil-amino inferior" en la fórmula (I) anterior representa un grupo en el que amino está N-sustituido con el "alcoxycarbonilo inferior" que se ha descrito anteriormente, y los ejemplos del mismo incluyen metoxycarbonil-amino, etoxycarbonil-amino, propoxycarbonil-amino, isopropoxycarbonil-amino, butoxycarbonil-amino, isobutoxycarbonil-amino, sec-butoxycarbonil-amino, terc-butoxycarbonil-amino, pentiloxycarbonil-amino, neopentiloxycarbonil-amino, hexiloxycarbonil-amino e isohexiloxycarbonil-amino.

El término "alcanoílo inferior" en la fórmula (I) anterior representa un grupo en el que el "alquilo inferior" que se ha descrito anteriormente está unido a carbonilo. Se prefiere un grupo en el que el "alquilo inferior" que tiene de uno a cinco átomos de carbono está unido a carbonilo. Los ejemplos del mismo incluyen acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo y pentanoílo.

El término "alcanoíloxilo inferior" en la fórmula (I) anterior representa un grupo en el que el "alcanoílo inferior" que se ha descrito anteriormente está unido a un átomo de oxígeno, y los ejemplos del mismo incluyen acetiloxilo, propioniloxilo, butiriloxilo, isobutiriloxilo, valeriloxilo, isovaleriloxilo, pivaloiloxilo y pentanoiloxilo.

El término "alquiltio inferior" en la fórmula (I) anterior representa un sustituyente, en el que el "alquilo inferior" que se ha descrito anteriormente está unido a átomo de azufre, y los ejemplos del mismo incluyen metiltio, etiltio y butiltio.

El término "inhibidor selectivo de la Aurora A" que se usa en la presente memoria descriptiva es un compuesto o un fármaco que inhibe de forma selectiva la Aurora A en comparación con la Aurora B. El "inhibidor selectivo de la Aurora A" es preferentemente un compuesto o un fármaco del cual las actividades de inhibición frente a la Aurora A son por lo menos diez veces las actividades frente a la Aurora B; y más preferentemente un compuesto o un fármaco del cual las actividades de inhibición frente a la Aurora A son por lo menos cien veces las actividades frente a la Aurora B.

La explicación para el término "sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo" o el término "vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables" que se usan aún en la memoria descriptiva se darán posteriormente.

El término "tratamiento del cáncer", tal como se usa en la memoria descriptiva, significa la inhibición del crecimiento de las células cancerosas mediante la administración de un agente antitumoral a un paciente de cáncer. Preferentemente, este tratamiento posibilita la regresión del crecimiento del cáncer, es decir, la reducción en el tamaño mensurable del cáncer. Más preferentemente, tal tratamiento elimina el cáncer por completo.

El término "cáncer", tal como se usa en la memoria descriptiva, se refiere a cáncer sólido y cáncer hematopoyético. En el presente caso, los ejemplos de cáncer sólido incluyen tumor cerebral, cáncer de cuello y de cabeza, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pecho, cáncer de estómago, cáncer de la vesícula biliar y del conducto biliar, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de ovario, corioepitelioma, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, cáncer de pelvis renal y de uréter, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de testículo, cáncer embrionario, tumor de Wilms, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing y sarcoma de tejido blando. Por otro lado, los ejemplos de cáncer hematopoyético incluyen leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mielógena crónica, policitemia vera, linfoma maligno, mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin.

El término “preparación”, tal como se usa en la memoria descriptiva, incluye preparaciones orales y preparaciones parenterales. Los ejemplos de las preparaciones orales incluyen comprimidos, cápsulas, polvos y gránulos, mientras que los ejemplos de las preparaciones parenterales incluyen preparaciones líquidas esterilizadas tal como disoluciones o suspensiones, específicamente inyecciones o infusiones por goteo. Preferentemente, éstas son inyecciones intravenosas o infusiones intravenosas por goteo, y más preferentemente infusiones intravenosas por goteo.

El término “preparación combinada”, tal como se usa en la memoria descriptiva, se refiere a las que comprenden dos o más preparaciones para la administración simultánea, separada o secuencial en el tratamiento, y tal preparación puede ser una así denominada preparación o composición farmacéutica de tipo kit. El término “preparación combinada” también incluye las que tienen una o más preparaciones que se combinan adicionalmente con la preparación combinada que comprende dos preparaciones separadas que se usan en el tratamiento del cáncer.

Las dos preparaciones separadas que se han descrito anteriormente pueden combinarse adicionalmente, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, con por lo menos una preparación que comprende por lo menos un agente antitumoral que está seleccionado del grupo que consiste en agentes de alquilación antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales (en el presente caso, la definición de cada agente antitumoral es la misma que se define anteriormente), o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo. En el presente caso, la por lo menos una preparación que se menciona anteriormente que se ha combinado adicionalmente puede administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente con respecto a las dos preparaciones separadas. Por ejemplo, puede mencionarse una preparación combinada que comprende tres preparaciones: la que se compone de una preparación que incluye una preparación que contiene el compuesto que se representa por la fórmula (I) anterior, una preparación que contiene 5-fluorouracilo y una preparación que contiene leucovorina.

En el presente caso, en la preparación combinada que se menciona anteriormente, una o ambas de las dos preparaciones separadas pueden ser una preparación oral; y también una puede ser una preparación oral, mientras que la otra puede ser una preparación parental (inyecciones o infusiones por goteo).

El término “preparación” de acuerdo con la invención puede comprender habitualmente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables. Se considera que la presente técnica de formulación es un conocimiento técnico común para los expertos en la técnica pertinente y se conoce bien. Preferentemente, pueden prepararse preparaciones orales, infusiones intravenosas por goteo o inyecciones junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, mediante varios procedimientos que se conocen bien en la técnica.

En el caso del uso de la preparación combinada de acuerdo con la invención, el término “administración”, tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a la administración parenteral y/o administración oral, y preferentemente a la administración oral. Por lo tanto, cuando se administra una preparación combinada, ambas administraciones pueden ser parenterales; una administración puede ser parenteral mientras que la otra puede ser oral; o ambas administraciones pueden ser orales. Preferentemente, ambas preparaciones en la preparación combinada se administran por vía oral. En el presente caso, el término “administración parenteral” es, por ejemplo, administración intravenosa, administración subcutánea o administración intramuscular, y preferentemente ésta es administración intravenosa. Incluso cuando se combinan y se administran tres o más preparaciones, por lo menos una preparación puede estar sujeta a administración parenteral, preferentemente sujeta a administración intravenosa, más preferentemente sujeta a administración por goteo intravenoso o por inyección. Asimismo, incluso cuando se combinan y se administran tres o más preparaciones, cada preparación puede administrarse por vía oral.

En la realización de la presente invención, un compuesto que se representa por la fórmula (I) anterior puede administrarse simultáneamente con otro(s) agente(s) antitumorales. Además, es posible administrar el compuesto que se representa por la fórmula (I) anterior en primer lugar y, a continuación, otro agente antitumoral de forma consecutiva o, como alternativa, es posible administrar otro agente antitumoral en primer lugar y, a continuación, el compuesto que se representa por la fórmula (I) anterior de forma consecutiva. Es posible también administrar el compuesto que se representa por la fórmula (I) anterior en primer lugar y, a continuación, administrar por separado otro agente antitumoral tras un tiempo o, como alternativa, es posible administrar otro agente antitumoral en primer lugar y, a continuación, administrar por separado el compuesto que se representa por la fórmula (I) anterior tras un tiempo. El orden y el intervalo de tiempo para la administración puede seleccionarse de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con, por ejemplo, una preparación que contiene el compuesto que se representa por la fórmula (I) anterior usada y una preparación que contiene un agente antitumoral que se usa en combinación con la misma, el tipo de las células cancerosas que van a tratarse y la afección del paciente. Por ejemplo, en el caso de la administración del compuesto que se representa por la fórmula (I) anterior y paclitaxel o docetaxel, preferentemente se administra en primer lugar paclitaxel o docetaxel y, a continuación, el compuesto que se representa por la fórmula (I) anterior se administra secuencialmente o por separado tras un tiempo.

El término “simultáneamente”, tal como se usa en la memoria descriptiva, se refiere al uso de preparaciones para el tratamiento sustancialmente al mismo tiempo, mientras que el término “por separado” se refiere al uso separado de preparaciones para el tratamiento en diferentes momentos de tal modo que, por ejemplo, un agente se usa el primer día y otro agente se usa el segundo día para el tratamiento. El término “secuencialmente” se refiere al uso de preparaciones en un orden tal que, por ejemplo, un agente se usa en primer lugar y otro agente se usa después de un periodo de tiempo predeterminado para el tratamiento.

El término “agente de alquilación antitumoral”, tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un agente de alquilación que tiene una actividad antitumoral, y el término “agente de alquilación” en el presente documento se refiere en general a un agente que da un grupo alquilo en la reacción de alquilación en la que un átomo de hidrógeno de un compuesto orgánico está sustituido con un grupo alquilo. El término “agente de alquilación antitumoral” puede ilustrarse mediante N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, mitobronitol, carbocuna, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida o carmustina.

El término “antimetabolito antitumoral”, tal como se usa en la memoria descriptiva, se refiere a un antimetabolito que tiene una actividad antitumoral, y el término “antimetabolito” en el presente documento incluye, en un sentido amplio, sustancias que alteran el metabolismo normal y sustancias que inhiben el sistema de transferencia de electrones para evitar la producción de productos intermedios ricos en energía, debido a sus similitudes estructurales o funcionales con los metabolitos que son importantes para los organismos vivos (tal como vitaminas, coenzimas, aminoácidos y sacáridos). El término “antimetabolitos antitumorales” puede ilustrarse mediante metotrexato, 6-mercaptopurina ribósido, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, encitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina o pemetrexed disódico, y se prefieren el 5-fluorouracilo, S-1, gemcitabina y similares.

El término “antibiótico antitumoral”, tal como se usa en la memoria descriptiva, se refiere a un antibiótico que tiene una actividad antitumoral, y el “antibiótico” en el presente documento incluye unas sustancias que se producen por microorganismos o por síntesis orgánica y que inhiben el crecimiento celular y otras funciones de los microorganismos y de otros organismos vivos. El término “antibiótico antitumoral” puede ilustrarse mediante actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomicina, mitomicina C, aclarubicina, pirarubicina, epirubicina, cinostatina estimalámero, idarubicina, sirolimus o valrubicina.

El término “agente antitumoral derivado de plantas”, tal como se usa en la memoria descriptiva, incluye compuestos que tienen actividades antitumorales que se originan a partir de plantas, o compuestos preparados aplicando una modificación química a los anteriores compuestos. El término “agente antitumoral derivado de plantas” puede ilustrarse mediante vincristina, vinblastina, vindesina, etoposida, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel y vinorelbina, y se prefieren el paclitaxel y el docetaxel.

El término “derivado de camptotecina antitumoral”, tal como se usa en la memoria descriptiva, se refiere a compuestos que están relacionados estructuralmente con la camptotecina y que inhiben el crecimiento de las células cancerosas, incluyendo la camptotecina de por sí. El término “derivado de camptotecina antitumoral” no se limita particularmente a, si bien puede ilustrarse por, la camptotecina, la 10-hidroxycamptotecina, el topotecán, el irinotecán o la 9-aminocamptotecina, prefiriéndose la camptotecina, el topotecán y el irinotecán. Además, el irinotecán se metaboliza *in vivo* y muestra un efecto antitumoral como SN-38. Se cree que el mecanismo de acción y la actividad de los derivados de camptotecina son virtualmente los mismos que los de la camptotecina (por ejemplo, Nitta y col., Gan to Kagaku Ryoho, 14, 850-857 (1987)).

El término “compuesto de coordinación de platino (complejo de platino) antitumoral”, tal como se usa en la memoria descriptiva, se refiere a un compuesto de coordinación de platino que tiene una actividad antitumoral, y el término “compuesto de coordinación de platino” en el presente documento se refiere a un compuesto de coordinación de platino que proporciona platino en forma de ión. Los compuestos de platino preferentes incluyen cisplatino; ión cisdiaminadiacuoplatino (II); cloro(dietilenotriamina)-platino (II) cloruro; dicloro(etilendiamina)-platino (II); diamina(1,1-ciclobutanodicarboxilato)-platino (II) (carboplatino); espiroplatino; ioproplatino; diamina(2-etilmalonato)-platino (II); etilendiaminamalonatoplatino (II); agua-(1,2-diaminodiciclohexano)-sulfatoplatino (II); agua-(1,2-diaminodiciclohexano)-malonatoplatino (II); (1,2-diaminodiciclohexano)-malonatoplatino (II); (4-carboxifalato)-(1,2-diaminodiciclohexano)-platino (II); (1,2-diaminodiciclohexano)-(isocitrato)-platino (II); (1,2-diaminodiciclohexano)-oxalatoplatino (II); omplatino; tetraplatino; carboplatino, nedaplatino y oxaliplatino, y se prefiere el carboplatino o el oxaliplatino. Además, otros compuestos de coordinación de platino antitumorales que se mencionan en la memoria descriptiva se conocen y están disponibles en el mercado y/o pueden producirse por un experto en la técnica mediante técnicas convencionales.

El término “inhibidor de la tirosina quinasa antitumoral”, tal como se usa en la memoria descriptiva, se refiere a un inhibidor de la tirosina quinasa que tiene una actividad antitumoral, y el término “inhibidor de la tirosina quinasa” en el presente documento se refiere a una sustancia química que inhibe la “tirosina quinasa” que transfiere un grupo γ-fosfato de ATP a un grupo hidroxilo de una tirosina específica en la proteína. El término “inhibidor de la tirosina quinasa antitumoral” puede ilustrarse mediante gefitinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, dasatinib o erlotinib.

El término “anticuerpo monoclonal”, tal como se usa en la memoria descriptiva, que se conoce también como anticuerpo monoclonal, se refiere a un anticuerpo que se produce por una célula de producción de anticuerpos monoclonales, y los ejemplos del mismo incluyen cetuximab, bevacizumab, rituximab, alemtuzumab y trastuzumab.

El término “interferón”, tal como se usa en la memoria descriptiva, se refiere a un interferón que tiene una actividad antitumoral, y éste es una glicoproteína que tiene un peso molecular de aproximadamente 20.000 que se produce y secreta por la mayor parte de las células animales tras una infección viral. Éste tiene no sólo el efecto de inhibición del crecimiento viral sino también varios mecanismos efectores de la respuesta inmune que incluyen la inhibición del crecimiento de las células (en particular, células tumorales) y la potenciación de la actividad de las células asesinas naturales, estando designado de este modo como un tipo de citoquina. Los ejemplos de “interferón” incluyen el interferón α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón β , interferón γ -1a e interferón γ -n1.

El término “modificador de la respuesta biológica”, tal como se usa en la memoria descriptiva, es el así denominado modificador de la respuesta biológica o BRM y es en general la expresión genérica para sustancias o fármacos para modificar los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas tal como supervivencia, crecimiento o diferenciación de las células de tejido, con el fin de dirigir éstas para ser útiles para un individuo frente a un tumor, una infección u otras enfermedades. Los ejemplos del “modificador de la respuesta biológica” incluyen Krestin, lentinan, sizofiran, picibanilo y ubenimex.

El término “otro agente antitumoral”, tal como se usa en la memoria descriptiva, se refiere a un agente antitumoral que no pertenece a ninguno de los agentes que se han descrito anteriormente con actividades antitumorales. Los ejemplos del “otro agente antitumoral” incluyen mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina, tretinoína, alefacept, darbepoetina alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuporelina, flutamida, fulvestrant, pegaptanib octasodio, denileucina diftotox, aldesleucina, tiotropina alfa, trióxido de arsénico, bortezomib, capecitabina y goserelina.

Las expresiones que se han descrito anteriormente “agente de alquilación antitumoral”, “antimetabolito antitumoral”, “antibiótico antitumoral”, “agente antitumoral derivado de plantas”, “compuesto de coordinación de platino antitumoral”, “derivado de camptotecina antitumoral”, “inhibidor de la tirosina quinasa antitumoral”, “anticuerpo monoclonal”, “interferón”, “modificador de la respuesta biológica” y “otro agente antitumoral” son todas conocidas y están o bien comercialmente disponibles o bien pueden producirse por un experto en la técnica mediante unos procedimientos que se conocen de por sí o mediante unos procedimientos bien conocidos o convencionales. El proceso para la preparación del gefitinib se describe, por ejemplo, en el documento USP n.º 5.770.599; el proceso para la preparación del cetuximab se describe, por ejemplo, en el documento WO 96/40210; el proceso para la preparación del bevacizumab se describe, por ejemplo, en el documento WO 94/10202; el proceso para la preparación del oxaliplatino se describe, por ejemplo, en los documentos USP con n.º 5.420.319 y 5.959.133; el proceso para la preparación de la gemcitabina se describe, por ejemplo, en los documentos USP con n.º 5.434.254 y 5.223.608; y el proceso para la preparación de la camptotecina se describe en los documentos USP con n.º 5.162.532, 5.247.089, 5.191.082, 5.200.524, 5.243.050 y 5.321.140; el proceso para la preparación del irinotecán se describe, por ejemplo, en el documento USP n.º 4.604.463; el proceso para la preparación del topotecán se describe, por ejemplo, en el documento USP n.º 5.734.056; el proceso para la preparación de la temozolomida se describe, por ejemplo, en el documento JP-B n.º 4-5029; y el proceso para la preparación del rituximab se describe, por ejemplo, en el documento JP-W n.º 2-503143.

Los agentes de alquilación antitumorales que se mencionaron anteriormente están disponibles en el mercado, tal como se ilustra mediante lo siguiente: N-óxido de mostaza nitrogenada de Mitsubishi Pharma Corp. como Nitromin (nombre comercial); ciclofosfamida de Shionogi & Co., Ltd. como Endoxan (nombre comercial); ifosfamida de Shionogi & Co., Ltd. como Ifomida (nombre comercial); melfalán de GlaxoSmithKline Corp. como Alkeran (nombre comercial); busulfán de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Mablin (nombre comercial); mitobronitol de Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. como Myebrol (nombre comercial); carbocina de Sankyo Co., Ltd. como Esquinon (nombre comercial); tiotepa de Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd. como Tespamin (nombre comercial); ranimustina de Mitsubishi Pharma Corp. como Cymerin (nombre comercial); nimustina de Sankyo Co., Ltd. como Nidran (nombre comercial); temozolomida de Schering Corp. como Temodar (nombre comercial); y carmustina de Guilford Pharmaceuticals Inc. como Obleas Gliadel (nombre comercial).

Los antimetabolitos antitumorales que se mencionaron anteriormente están disponibles en el mercado, tal como se ilustra mediante lo siguiente: metotrexato de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Metotrexato (nombre comercial); 6-mercaptopurina ribósido de Aventis Corp. como Tioginasina (nombre comercial); mercaptopurina de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Leukerin (nombre comercial); 5-fluorouracilo de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como 5-FU (nombre comercial); tegafur de Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. como Futraful (nombre comercial); doxifluridina de Nippon Roche Co., Ltd. como Furutulon (nombre comercial); carmofur de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Yamafur (nombre comercial); citarabina de Nippon Shinyaku Co., Ltd. como Cylocide (nombre comercial); ocfosfato de citarabina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Strasid (nombre comercial); enocitabina de Asahi Kasei Corp. como Sanrabin (nombre comercial); S-1 de Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. como TS-1 (nombre comercial); gemcitabina de Eli Lilly & Co. como Gemzar (nombre comercial); fludarabina de Nippon Schering Co., Ltd. como Fludara (nombre comercial); y pemetrexed disódico de Eli Lilly & Co. como Alimta (nombre comercial).

- Los antibióticos antitumorales que se mencionaron anteriormente están disponibles en el mercado, tal como se ilustra mediante lo siguiente: actinomicina D de Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. como Cosmegen (nombre comercial); doxorubicina de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como adriacin (nombre comercial); daunorubicina de Meiji Seika Kaisha Ltd. como Daunomicina; neocarcinostatina de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Neocarcinostatina (nombre comercial); bleomicina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Bleo (nombre comercial); pepomicina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Peppo (nombre comercial); mitomicina C de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Mitomicina (nombre comercial); aclarubicina de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Aclacinon (nombre comercial); pirarubicina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Pinorubicina (nombre comercial); epirubicina de Pharmacia Corp. como Farmorubicina (nombre comercial); cinostatina estimalámero de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Smancs (nombre comercial); idarubicina de Pharmacia Corp. como Idamicina (nombre comercial); sirolimus de Wyeth Corp. como Rapamune (nombre comercial); y valrubicina de Anthra Pharmaceuticals Inc. como Valstar (nombre comercial).
- Los agentes antitumorales derivados de plantas que se mencionaron anteriormente están disponibles en el mercado, tal como se ilustra mediante lo siguiente: vincristina de Shionogi & Co., Ltd. como Oncovin (nombre comercial); vinblastina de Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. como Vinblastina (nombre comercial); vindesina de Shionogi & Co., Ltd. como Fildesin (nombre comercial); etoposida de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Lastet (nombre comercial); sobuzoxano de Zenyaku Kogyo Co., Ltd. como Perazolin (nombre comercial); docetaxel de Aventis Corp. como Taxotere (nombre comercial); paclitaxel de Bristol-Myers Squibb Co. como Taxol (nombre comercial); y vinorelbina de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Navelbine (nombre comercial).
- Los compuestos de coordinación de platino antitumorales que se mencionaron anteriormente están disponibles en el mercado, tal como se ilustra mediante lo siguiente: cisplatino de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Randa (nombre comercial); carboplatino de Bristol-Myers Squibb Co. como Paraplatino (nombre comercial); nedaplatino de Shionogi & Co., Ltd. como Aqupla (nombre comercial); y oxaliplatino de Sanofi-Synthelabo Co. como Eloxatin (nombre comercial).
- Los derivados de camptotecina antitumorales que se mencionaron anteriormente están disponibles en el mercado, tal como se ilustra mediante lo siguiente: irinotecán de Yakult Honsha Co., Ltd. como Campto (nombre comercial); topotecán de GlaxoSmithKline Corp. como Hycamtin (nombre comercial); y camptotecina de Aldrich Chemical Co., Inc., EE.UU.
- Los inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales que se mencionaron anteriormente están disponibles en el mercado, tal como se ilustra mediante lo siguiente: gefitinib de AstraZeneca Corp. como Iressa (nombre comercial); imatinib de Novartis AG como Gleevec (nombre comercial); sorafenib de Bayer como Nexavar (nombre comercial); sunitinib de Pfizer como Sutent (nombre comercial); dasatinib de Bristol Myers Squibb como Sprycel (nombre comercial); y erlotinib de OSI Pharmaceuticals Inc. como Tarceva (nombre comercial).
- Los anticuerpos monoclonales que se mencionaron anteriormente están disponibles en el mercado, tal como se ilustra mediante lo siguiente: cetuximab de Bristol-Myers Squibb Co. como Erbitux (nombre comercial); bevacizumab de Genentech, Inc. como Avastin (nombre comercial); rituximab de Biogen Idec Inc. como Rituxan (nombre comercial); alemtuzumab de Berlex Inc. como Campath (nombre comercial); y trastuzumab de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. como Herceptin (nombre comercial).
- Los interferones que se mencionaron anteriormente están disponibles en el mercado, tal como se ilustra mediante lo siguiente: interferón α de Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd. como Sumiferon (nombre comercial); interferón α -2a de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Canferon-A (nombre comercial); interferón α -2b de Schering-Plough Corp. como Intron A (nombre comercial); interferón β de Mochida Pharmaceutical Co., Ltd. como IFN β (nombre comercial); interferón γ -1a de Shionogi & Co., Ltd. como Imunomax- γ (nombre comercial); e interferón γ -n1 de Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. como Ogamma (nombre comercial).
- Los modificadores de la respuesta biológica que se mencionaron anteriormente están disponibles en el mercado, tal como se ilustra mediante lo siguiente: Krestin de Sankyo Co., Ltd. como Krestin (nombre comercial); lentinan de Aventis Corp. como Lentinan (nombre comercial); sizofirán de Kaken Seiyaku Co., Ltd. como Sonifiran (nombre comercial); picibanil de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. como Picibanil (nombre comercial); y ubenimex de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Bestatina (nombre comercial).
- Los otros agentes antitumorales que se mencionaron anteriormente están disponibles en el mercado, tal como se ilustra mediante lo siguiente: mitoxantrona de Wyeth Lederle Japan, Ltd. como Novantrona (nombre comercial); L-asparaginasa de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Leunase (nombre comercial); procarbazona de Nippon Roche Co., Ltd. como Natulan (nombre comercial); dacarbazina de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Dacarbazina (nombre comercial); hidroxycarbamida de Bristol-Myers Squibb Co. como Hydrea (nombre comercial); pentostatina de Kagaku Oyobi Kessei Ryoho Kenkyusho como Coforin (nombre comercial); tretinoína de Nippon Roche Co., Ltd. como Vesanoïd (nombre comercial); alefacept de Biogen Idec Inc. como Amevive (nombre comercial); darbepoetina alfa de Amgen Inc. como Aranesp (nombre comercial); anastrozol de AstraZeneca Corp. como Arimidex (nombre comercial); exemestano de Pfizer Inc. como Aromasin (nombre comercial); bicalutamida de AstraZeneca Corp. como Casodex (nombre comercial); leuprorelina de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Leuplin (nombre comercial);

flutamida de Schering–Plough Corp. como Eulexin (nombre comercial); fulvestrant de AstraZeneca Corp. como Faslodex (nombre comercial); pegaptanib octasodio de Gilead Sciences, Inc. como Macugen (nombre comercial); denileucina difitox de Ligand Pharmaceuticals Inc. como Ontak (nombre comercial); aldesleucina de Chiron Corp. como Proleucina (nombre comercial); tiotropina alfa de Genzyme Corp. como Tirogen (nombre comercial); trióxido de arsénico de Cell Therapeutics, Inc. como Trisenox (nombre comercial); bortezomib de Millennium Pharmaceuticals, Inc. como Velcade (nombre comercial); capecitabina de Hoffmann–La Roche, Ltd. como Xeloda (nombre comercial); y goserelina de AstraZeneca Corp. como Zoladex (nombre comercial).

El término “agente antitumoral”, tal como se usa en la memoria descriptiva, incluye los “agente de alquilación antitumoral”, “antimetabolito antitumoral”, “antibiótico antitumoral”, “agente antitumoral derivado de plantas”, “compuesto de coordinación de platino antitumoral”, “derivado de camptotecina antitumoral”, “inhibidor de la tirosina quinasa antitumoral”, “anticuerpo monoclonal”, “interferón”, “modificador de la respuesta biológica” y “otro agente antitumoral” que se han descrito anteriormente.

El término “derivado de aminopiridina”, tal como se usa en la memoria descriptiva, incluye, pero sin limitación, cualquier compuesto que tiene un grupo piridilo o un grupo análogo de la piridina, cualquiera de los cuales está sustituido con un grupo amino. Esto se ilustra mediante un compuesto de la fórmula general (I) anterior, y preferentemente un compuesto cualquiera de los que se mencionan a continuación de (a) a (l):

un compuesto que es:

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

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

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

(d) ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico (ejemplo 9);

(e) trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-pirazin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxamida (ejemplo 15);

(f) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3, 4-oxadiazol-2(3H)-ona (ejemplo 20);

(g) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (ejemplo 23);

(h) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-pirazin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (ejemplo 29);

(i) 5-(trans-4-((2,3-diclorofenil)sulfonil)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (ejemplo 36);

(j) ácido trans-1-((4-bromo-6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-ciclohexanocarboxílico (ejemplo 40);

(k) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((4-metil-6-(1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (ejemplo 41), o

(l) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3, 4-oxadiazol-2(3H)-tione (ejemplo 42),

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

Se ilustrarán con más detalle unas realizaciones del compuesto que se representa por la fórmula (I) anterior. R_1 es un átomo de hidrógeno, F, CN, COOR_{a1} , $\text{CONR}_{a2}\text{R}_{a2'}$, $\text{NR}_{a3}\text{COR}_{a3'}$, $\text{CONR}_{a4}\text{OR}_{a4'}$, $\text{NR}_{a5}\text{CONR}_{a5'}\text{R}_{a5''}$, $\text{NR}_{a6}\text{COOR}_{a6'}$, $\text{SO}_2\text{NR}_{a7}\text{R}_{a7'}$, $\text{NR}_{a8}\text{SO}_2\text{R}_{a8'}$, COR_{a9} , $\text{SO}_2\text{R}_{a10}$, NO_2 , OR_{a11} , $\text{NR}_{a12}\text{R}_{a12'}$, un alquilo inferior que puede estar sustituido, o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, en el que:

cada uno de R_{a1} , R_{a3} , R_{a4} , $R_{a3'}$, R_{a6} , y R_{a8} es independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido;

cada uno de R_{a2} , $R_{a2'}$, Pa_5' , $\text{R}_{a5''}$, R_{a7} , $\text{R}_{a7'}$, R_{a12} , y $\text{R}_{a12'}$ es independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido, a condición de que, no obstante, cada uno de R_{a2} y $\text{R}_{a2'}$; $\text{R}_{a5''}$ y $\text{R}_{a5''}$; R_{a7} y $\text{R}_{a7'}$; R_{a12} y $\text{R}_{a12'}$ independientemente, junto con el átomo de nitrógeno al que éstos están unidos, pueda formar un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;

cada uno de $R_{a3'}$, $R_{a4'}$, $R_{a6'}$, $R_{a8'}$, R_{a9} , R_{a10} y R_{a11} es independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido.

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

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

cada uno de R_{a2} , $R_{a2'}$, $\text{R}_{a5'}$, $\text{R}_{a5''}$, R_{a7} , $\text{R}_{a7'}$, R_{a12} , y $\text{R}_{a12'}$ es independientemente un átomo de hidrógeno o un

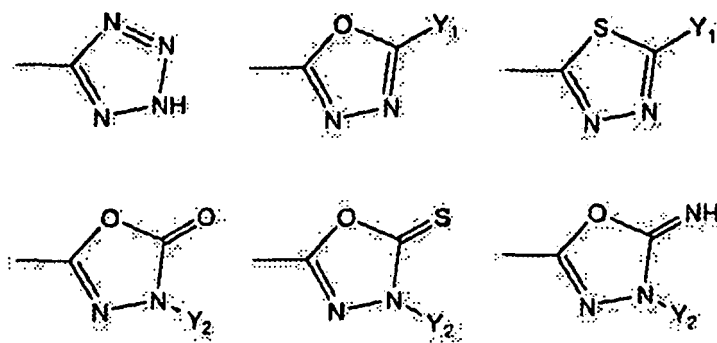
alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre el <grupo sustituyente L₁>, en los que el <grupo sustituyente L₁> es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, di-

5 alquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonil-amino inferior, alcoxilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, alcoxycarbonil-amino inferior, alcanoilo inferior, alcanoiloxilo inferior, alquiltio inferior y carboxilo; a condición de que, no obstante, cada uno de R_{a2} y R_{a2'}; R_{a5}' y R_{a5''}; R_{a7} y R_{a7'}; R_{a12} y R_{a12'} independientemente, junto con el átomo de nitrógeno al que éstos están unidos, pueda formar un grupo heterocíclico aromático o alifático de 5 miembros o de 6 miembros que puede estar sustituido con uno o

10 más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre el <grupo sustituyente L₂>, en los que el <grupo sustituyente L₂> es un átomo de halógeno, hidroxilo, amino e hidroximetilo; cada uno de R_{a3}', R_{a4}', R_{a6}', R_{a8}', R_{a9}, R_{a10} y R_{a11} es independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre el <grupo sustituyente L₁>; o

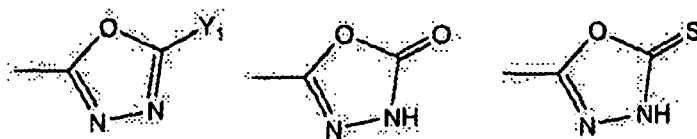
R₁ es un alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre el <grupo sustituyente M>, en el que el <grupo sustituyente M> es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, di-

15 alquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonil-amino inferior, alcoxilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, alcoxycarbonil-amino inferior, alcanoilo inferior, alcanoiloxilo inferior, alquiltio inferior y carboxilo; o R₁ es un grupo heterocíclico que está seleccionado de lo siguiente, en el que Y₁ e Y₂ son los mismos y diferentes, y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido:



Más preferentemente, R₁ es CMH, COOH, o CONR_{a2}R_{a2'}, en el que R_{a2} y R_{a2'} son los mismos o diferentes, y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que tiene de uno a tres átomos de carbono; o R₁ está

25 seleccionado de lo siguiente:



el <grupo sustituyente L₁> es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, di-

30 alquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonil-amino inferior, alcoxilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, alcoxycarbonil-amino inferior, alcanoilo inferior, alcanoiloxilo inferior, alquiltio inferior y carboxilo; preferentemente, un átomo de halógeno, hidroxilo, amino, carbamoilo, alquilamino inferior, di-

alquilamino inferior y alcoxilo inferior.

el <grupo sustituyente L₂> es un átomo de halógeno, hidroxilo, amino e hidroximetilo, preferentemente hidroxilo e hidroximetilo.

35 el <grupo sustituyente M> es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, di-

alquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonil-amino inferior, alcoxilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, alcoxycarbonil-amino inferior, alcanoilo inferior, alcanoiloxilo inferior, alquiltio inferior y carboxilo; preferentemente, un hidroxilo, carbamoilo, aminosulfonilo, alquilsulfonil-amino inferior y carboxilo.

40 R₁' es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido, preferentemente, un átomo de hidrógeno. R₂ es O, S, SO, SO₂, NH, NR_b, o CR_{c1}R_{c2}, en el que R_b es un alquilo inferior que puede estar sustituido, y R_{c1} y R_{c2}, que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido.

Preferentemente, R₂ es O, S, SO, o SO₂; más preferentemente, O.

R₃ es un fenilo que puede estar sustituido; preferentemente, R₃ es un fenilo que está sustituido; más

preferentemente, R_3 es fenilo, las posiciones 2ª y 3ª del cual están sustituidas con los mismos o diferentes dos sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CF_3 , y CN.

Preferentemente, X_1 es CH.

X_2 es CH, CX_{2a} , o N en el que:

- 5 X_{2e} es un alquilo inferior; o
 X_{2a} es un sustituyente seleccionado del <grupo sustituyente A_1 >, o un alquilo inferior que está sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre el <grupo sustituyente A_1 >, en el que el <grupo sustituyente A_1 > es un átomo de halógeno; ciano; hidroxilo; alquilamino inferior; di-alquilamino inferior; alcoxilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo; alquiltio inferior; y alquilsulfonilo inferior; o
- 10 X_{2a} es $COOR_{x1}$, $CONR_{x2}R_{x3}$, $NHCOR_{x1}$, $NHCONR_{x2}R_{x3}$, $NHSO_2NR_{x2}R_{x3}$, $NR_{x4}R_{x5}$, o $CH_2NR_{x4}R_{x5}$, en el que:
 R_{x1} es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido;
 cada uno de R_{x2} y R_{x3} , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno, un alquilo inferior que puede estar sustituido o un cicloalquilo que puede estar sustituido; o como alternativa R_{x2} y R_{x3} , junto con el átomo de nitrógeno al que éstos están unidos, forman un grupo heterocíclico alifático de 5 o de 6 miembros que contiene por lo menos un átomo que está seleccionado de N, O y S y que puede estar sustituido; y
- 15 R_{x4} y R_{x5} , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno, un alquilo inferior que puede estar sustituido o un cicloalquilo que puede estar sustituido; o
- 20 X_{2a} es un grupo heterocíclico alifático de 5 o de 6 miembros que contiene por lo menos un átomo que está seleccionado de N, O y S y que puede estar sustituido, en el que dos átomos de hidrógeno que están unidos al mismo átomo de carbono del grupo heterocíclico alifático puede estar sustituido con oxo y dos átomos de carbono vecinos que constituyen el anillo heterocíclico alifático pueden formar un doble enlace; o un alquilo inferior que está sustituido con el grupo heterocíclico alifático; o
- 25 X_{2a} es un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene por lo menos un átomo que está seleccionado de N, O y S y que puede estar sustituido; o un alquilo inferior que está sustituido con el grupo heterocíclico aromático.

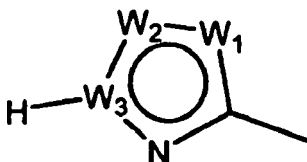
Preferentemente, X_2 es CH, CX_{2a} , o N, en el que X_{2a} es un alquilo inferior o un átomo de halógeno.

Más preferentemente, X_2 es CH o N

- 30 Sin embargo, entre X_1 y X_2 el número de nitrógenos sea 0 ó 1;
- con respecto a las combinaciones entre X_1 y X_2 , preferentemente, tanto X_1 como X_2 son CH:
 o X_1 es CH y X_2 es N; o X_1 es N y X_2 es CH o CX_{2a} , en el que X_{2a} es un alquilo inferior o un átomo de halógeno.
- 35 Con respecto a las combinaciones entre X_1 y X_2 , más preferentemente, tanto X_1 como X_2 son CH; o X_1 es CH y X_2 es N.

el <grupo sustituyente A_1 > es un átomo de halógeno; ciano; hidroxilo; alquilamino inferior; di-alquilamino inferior; alcoxilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo; alquiltio inferior; y alquilsulfonilo inferior; preferentemente, átomo de halógeno, hidroxilo, di-alquilamino inferior y alquilsulfonilo inferior.

W es el siguiente residuo:

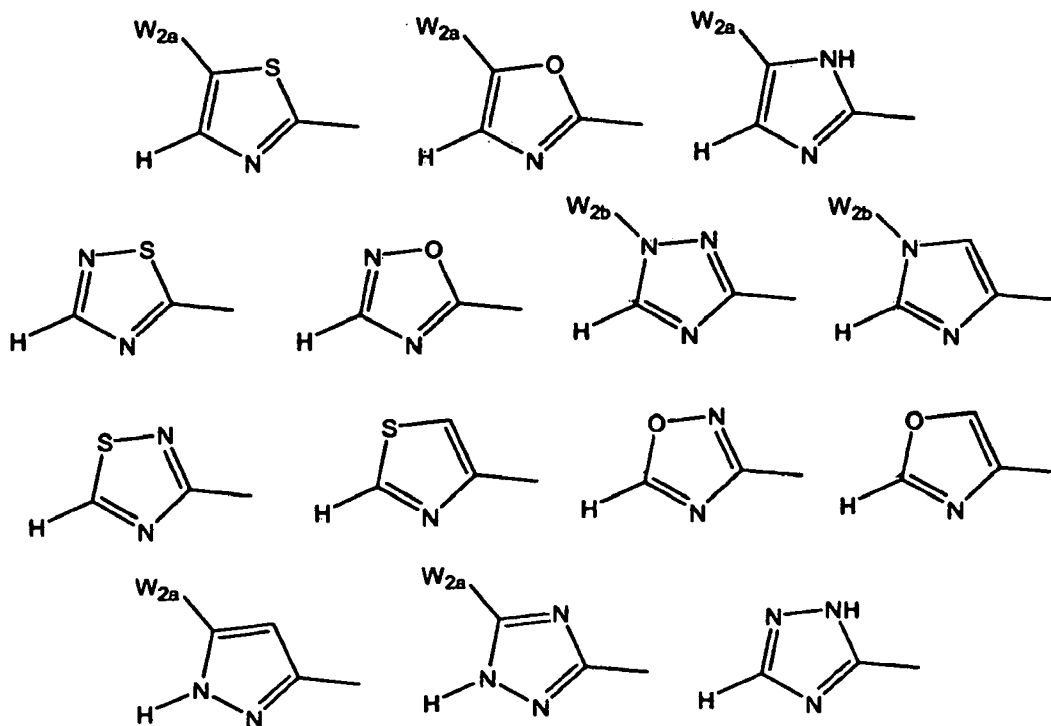


- 40 en el que:

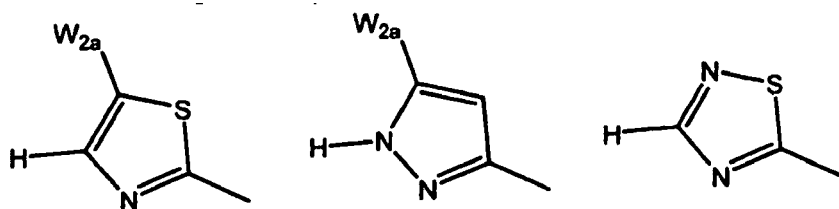
- 45 W_1 es CH, N, NH, O, o S;
 W_2 es CH, CW_{2a} , N, NW_{2b} , O o S, en el que cada uno de W_{2a} y W_{2b} es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, un alquilo inferior que tiene uno o dos átomos de carbono, un cicloalquilo que tiene de tres a cinco átomos de carbono, o un alquilo inferior que tiene uno o dos átomos de carbono que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno;
 W_3 es C o N; y

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

W está seleccionado preferentemente de:

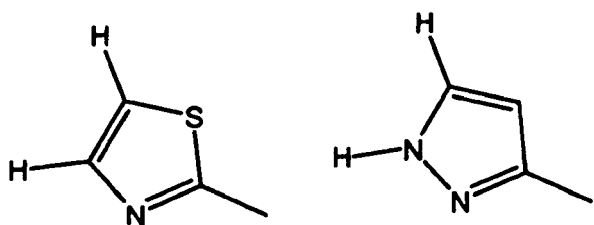


W está seleccionado más preferentemente de:

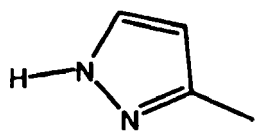


en el que W_{2a} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, o metilo que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de flúor.

10 W está seleccionado de forma particularmente preferente de:



W está seleccionado todavía más preferentemente de:



Una realización preferente del compuesto que se representa por la fórmula (I) anterior puede expresarse también según se indica a continuación:

15

- (1) El compuesto de la fórmula (I) anterior o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R_1' es un átomo de hidrógeno, y X_3 es CH_3 ; o
 (2) El compuesto tal como se ha descrito anteriormente en (1), o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

R_1 es un átomo de hidrógeno, F, CN, $COOR_{a1}$, $CONR_{a2}R_{e2}'$, $NR_{a3}COR_{a3}'$, $CONR_{a4}OR_{a4}'$, $NF_{a5}CON_{a5}'R_{a5}''$, $NR_{a6}COOR_{a6}'$, $SO_2NR_{a7}R_{a7}'$, $NR_{a8}SO_2R_{a8}'$, COR_{a9} , SO_2R_{a10} , NO_2 , OR_{a11} , o $NR_{a12}R_{a12}'$, en el que:

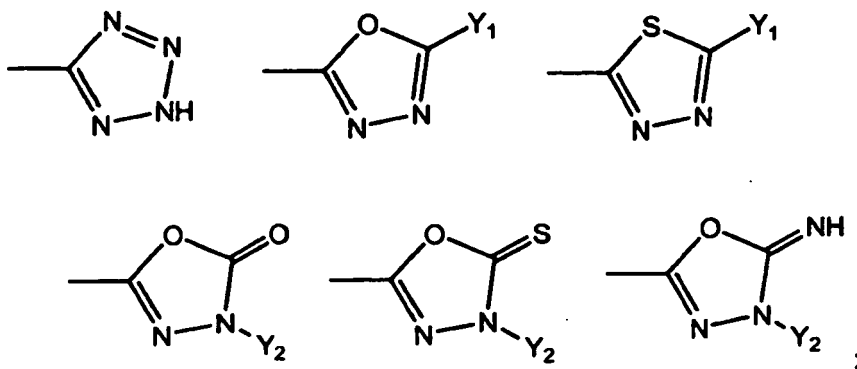
cada uno de R_{a1} , R_{a3} , R_{a4} , R_{a5} , R_{a6} , y R_{a8} es independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior;

cada uno de R_{a2} , R_{a2}' , R_{a5}' , R_{a5}'' , R_{a7} , R_{a7}' , R_{a12} , y R_{a12}' es independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre el <grupo sustituyente L_1 >, en el que el <grupo sustituyente L_1 > es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonil-amino inferior, alcoxilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, alcoxycarbonil-amino inferior, alcanoilo inferior, alcanoiloxilo inferior, alquiltio inferior y carboxilo; a condición de que, no obstante, cada uno de R_{a2} y R_{a2}' ; R_{a5}' y R_{a5}'' ; R_{a7} y R_{a7}' ; R_{a12} y R_{a12}' independientemente, junto con el átomo de nitrógeno al que éstos están unidos, pueda formar un grupo heterocíclico aromático o alifático de 5 miembros o de 6 miembros que puede estar sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre el <grupo sustituyente L_2 >, en el que el <grupo sustituyente L_2 > es un átomo de halógeno, hidroxilo, amino e hidroximetilo;

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

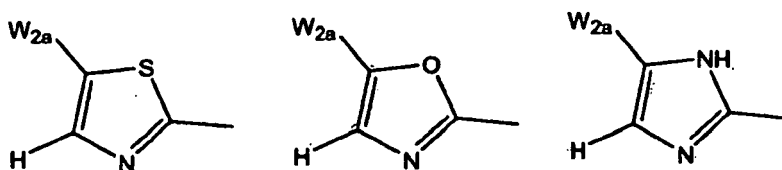
R_1 es un alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre el <grupo sustituyente M>, en el que el <grupo sustituyente M> es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonil-amino inferior, alcoxilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, alcoxycarbonil-amino inferior, alcanoilo inferior, alcanoiloxilo inferior, alquiltio inferior y carboxilo; o

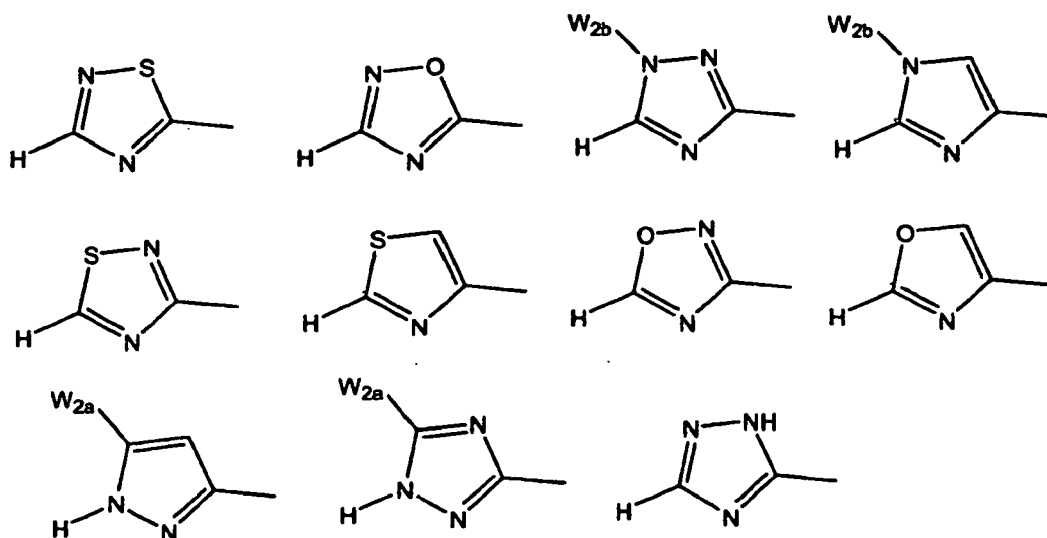
R_1 es un grupo heterocíclico que está seleccionado de lo siguiente, en el que Y_1 e Y_2 son los mismos y diferentes, y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido:



o

- (3) El compuesto tal como se ha descrito anteriormente en (1) o (2), o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que W está seleccionado de:





o

(4) El compuesto tal como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera de los (1) a (3), o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R_3 es un fenilo, las posiciones 2^a y 3^a del cual están sustituidas con los mismos o diferentes dos sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CF_3 , y CN; o

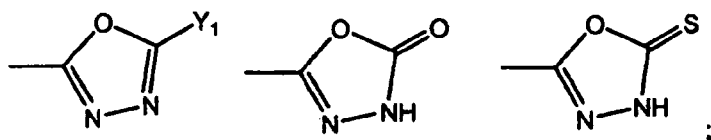
(5) El compuesto tal como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera de los (1) a (4), o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que el <grupo sustituyente L_1 > es un átomo de halógeno, hidroxilo, amino, carbamoilo, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior y alcoxilo inferior; y el <grupo sustituyente M> es un hidroxilo, carbamoilo, aminosulfonilo, alquilsulfonil-amino inferior y carboxilo; o

(6) El compuesto tal como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera de los (1) a (5), o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que tanto X_1 como X_2 son CH; o

X_1 es CH y X_2 es N; o

X_1 es N y X_2 es CH o CX_{2a} , en el que X_{2a} es un alquilo inferior o un átomo de halógeno; o

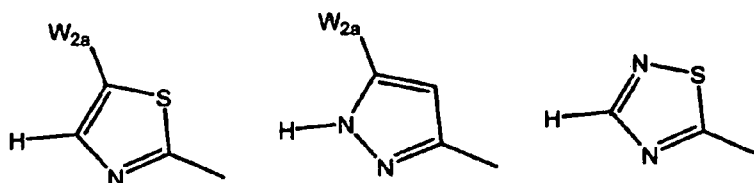
(7) El compuesto tal como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera de los (1) a (6), o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R_1 es OH, COOH, o $CONR_{a2}R_{a2'}$, en el que R_{a2} y $R_{a2'}$ son los mismos o diferentes, y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que tiene de uno a tres átomos de carbono; o R_1 está seleccionado de lo siguiente:



y R_2 es O, S, SO, o SO_2 ; o

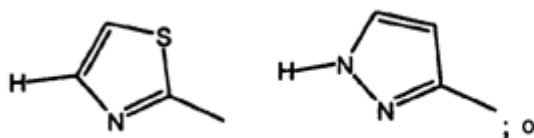
(8) El compuesto tal como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera de los (1) a (7), o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

W está seleccionado de:



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

(9) El compuesto tal como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera de los (1) a (8), o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que tanto X_1 como X_2 son CH; o X_1 es CH y X_2 es N; y W es uno cualquiera de los siguientes:

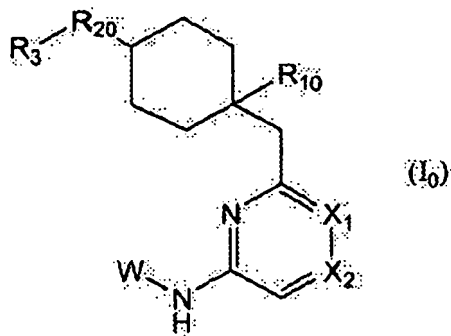


(10) Un compuesto que es:

- 5 (a) ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico;
 (b) ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico;
 (c) ácido trans-4-(2,3'-diclorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico;
 10 (d) ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico;
 (e) trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-pirazin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxamida;
 (f) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-3-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
 15 (g) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
 (h) 3-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-pirazin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, (i) 5-(trans-4-((2,3-diclorofenil)sulfonyl)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,
 20 (j) ácido trans-1((4-bromo-6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-ciclohexanocarboxílico,
 (k) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((4-metil-6-(1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, o
 25 (l) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tona,

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

Asimismo, en otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I₀):



en el que:

- 30 R_{1a} es un átomo de hidrógeno, F, CN, OH, CH₂OH, COOH, o CONR_{a10}R_{a20}, en el que R_{a10} y R_{a20}, que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior;
 R₂₀ es O, S, NH, NR_o, o CR_{c1}R_{c2}, en el que R_b es un alquilo inferior, y R_{c1} y R_{c2}, que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior;
 R₃ es fenilo que puede estar sustituido;
 35 X₁ es CH o N
 X₂ es CH, CX_{2a}, o N en el que:
 X_{2a} es un alquilo inferior; o
 X_{2a} es un sustituyente seleccionado del <grupo sustituyente A₁>, o un alquilo inferior que está sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre el <grupo sustituyente A₁>, en el
 40 que el <grupo sustituyente A₁> es un átomo de halógeno; ciano; hidroxilo; alquilamino inferior; di-alquilamino inferior; alcoxilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo; alquiltio inferior; y alquilsulfonilo inferior; o
 X_{2a} es COOR_{x1}, CONR_{x2}R_{x3}, NHCOR_{x1}, NHCONR_{x2}R_{x3}, NHSO₂NR_{x2}R_{x3}, NR_{x4}R_{x5}, o CH₂NR_{x4}R_{x5}, en el que:

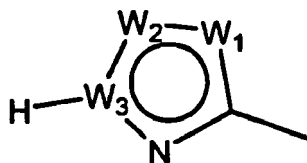
R_{x1} es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido;
 cada uno de R_{x2} y R_{x3} , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno, un alquilo inferior que puede estar sustituido o un cicloalquilo que puede estar sustituido; o como alternativa R_{x2} y R_{x3} , junto con el átomo de nitrógeno al que éstos están unidos, forman un grupo heterocíclico alifático de 5 o de 6 miembros que contiene por lo menos un átomo que está seleccionado de N, O y S y que puede estar sustituido; y
 R_{x4} y R_{x5} , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno, un alquilo inferior que puede estar sustituido o un cicloalquilo que puede estar sustituido; o

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

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

a condición de que, no obstante, entre X_1 y X_2 , el número de nitrógenos sea 0 ó 1;

W es el siguiente residuo:



en el que:

W_1 es CH, N, NH, O, o S; –

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

W_3 es C o N; y al menos uno de W_1 , W_2 , y W_3 es un átomo de carbono; no obstante dos de W_1 , W_2 , y W_3 no son simultáneamente O y S,

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

Además, en la preparación combinada que comprende dos preparaciones separadas de acuerdo con la invención, preferentemente una o ambas de las dos preparaciones separadas son una preparación oral.

La preparación combinada que comprende dos preparaciones separadas de acuerdo con la invención es preferentemente tal que una de las preparaciones es una preparación que contiene, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, lo siguiente:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(j) ácido trans-1-((4-bromo-6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-

ciclohexanocarboxílico,

(k) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((4-metil-6-(1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, o

(l) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tionea,

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables de los mismos; y

la otra preparación es una preparación que contiene paclitaxel o docetaxel, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

Además, la preparación combinada que comprende dos preparaciones separadas de acuerdo con la invención puede combinarse adicionalmente con por lo menos una preparación que contiene, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, un agente antitumoral que está seleccionado del grupo que consiste en agentes de alquilación antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales (en el presente caso, la definición de cada agente antitumoral es la misma que se ha descrito anteriormente), o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

Asimismo, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención preferentemente contiene, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, lo siguiente:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(j) ácido trans-1-((4-bromo-6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-ciclohexanocarboxílico,

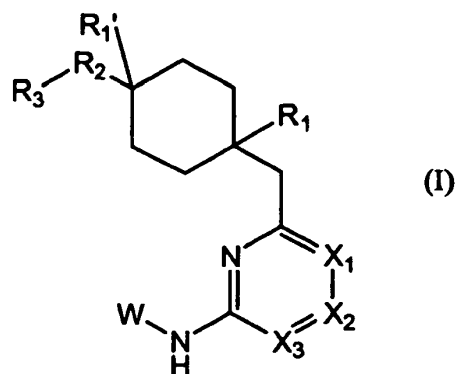
(k) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((4-metil-6-(1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, o

(l) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tionea,

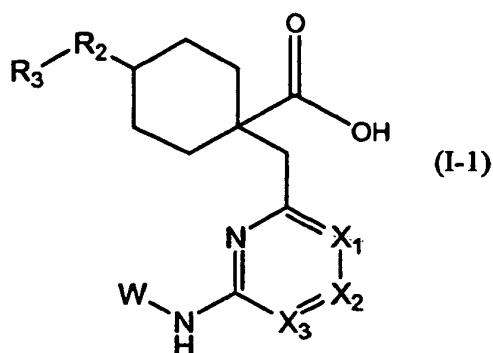
o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo; y paclitaxel o docetaxel, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Descripción del proceso para la preparación del compuesto de fórmula general (I)

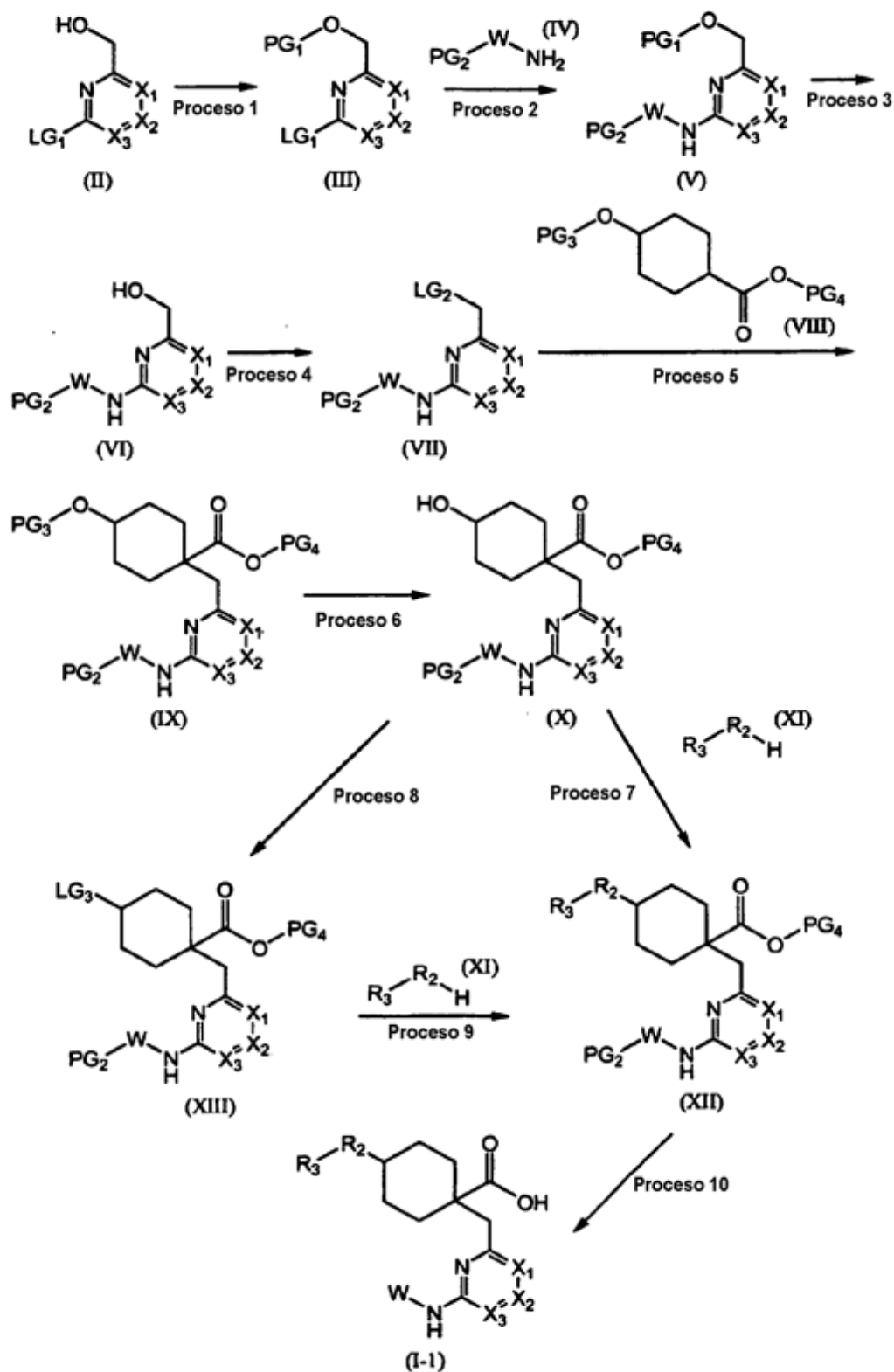
Entre los compuestos que se representan por la fórmula general (I):



(en los que R_1 , R_1' , R_2 , R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior) de acuerdo con la invención, el compuesto de fórmula (I-1):



- 5 (en el que R_1 es COOH ; R_1' es un átomo de hidrógeno; R_2 es O o S; R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior) puede prepararse mediante, por ejemplo, el siguiente procedimiento. A continuación en el presente documento, la expresión "símbolos para la fórmula (I) anterior", tal como se usa en el presente documento significa "los símbolos respectivos, tal como se han descrito para la fórmula general (I) que se describe inicialmente en la presente memoria descriptiva".



(Proceso 1) El presente proceso es un procedimiento de introducción de un grupo protector PG_1 tal como un grupo terc-butildimetilsililo en el compuesto (II) (en el que LG_1 representa un grupo saliente tal como halógeno, y X_1 , X_2 , y X_3 tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), para producir de ese modo el compuesto (III) (en el que LG_1 y PG_1 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , y X_3 tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

El compuesto (II) que se usa en el presente proceso puede ilustrarse mediante (6-bromopiridin-2-il)-metanol, (4-cloropiridin-2-il)-metanol y similares. El compuesto (II) está disponible en el mercado o puede prepararse mediante un procedimiento conocido.

Al igual que en el caso del grupo protector PG_1 , un procedimiento de protección puede variar dependiendo del tipo del grupo protector, si bien pueden usarse los procedimientos que se describen en la bibliografía [véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (1981)] o unos procedimientos equivalentes a los mismos. Por ejemplo, el compuesto (II) puede protegerse usando cloruro de terc-butildimetilsililo en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida en presencia de una base tal como imidazol. Cuando se usa el cloruro de terc-butildimetilsililo para una reacción de protección, se usa el cloruro de terc-butildimetilsililo en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol, y la base se usa en una cantidad de 1 a 20 mol, preferentemente de 1 a 5 mol, en relación con 1 mol del compuesto (II). En el presente caso, la temperatura de reacción puede seleccionarse de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de 0 °C al punto de ebullición del disolvente. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.

El compuesto (III) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.

(Proceso 2) El presente proceso es un procedimiento para someter el compuesto (III) (en el que LG_1 y PG_1 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , y X_3 tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene en el proceso 1 que se ha descrito anteriormente, y el compuesto (IV) (en el que PG_2 puede estar ausente, o si está presente, éste es un grupo protector tal como 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, bencilo, metoximetilo, (2-(trimetilsilil)-etoxi)-metilo o terc-butilo, preferentemente (2-(trimetilsilil)-etoxi)-metilo, metoximetilo o terc-butilo, y W tiene el mismo significado que el símbolo para la fórmula (I) anterior), a una reacción de aminación, para producir de ese modo el compuesto (V) (en el que PG_1 y PG_2 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

El compuesto (IV) que se usa en el presente proceso puede ilustrarse mediante 2-aminotiazol-5-carbonitrilo, 2-aminotiazol, 2-amino-5-metiltiazol, 5-amino-1,2,4-tiadiazol, 5-metil-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)-metil)-1H-pirazol-3-amina, 1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)-metil)-1H-pirazol-3-amina, 1-terc-butil-3-metil-1H-pirazol-5-amina y similares. El compuesto (IV) está disponible en el mercado o puede prepararse mediante un procedimiento conocido (por ejemplo, *Phosphorus, Sulphur and Silicon and the Related Elements*, vol. 177, n.º 11, páginas 2651-2659 (2002), y *Journal of Chemical Research, Synopses*, vol. 6, página 198 (1979)).

La reacción de aminación que se usa en el presente proceso emplea un procedimiento bien conocido por los expertos en la técnica. La reacción de aminación, por ejemplo, puede llevarse a cabo de acuerdo con un procedimiento que se describe en *Organic Letter* (2002), vol. 4, 3481. En la reacción de aminación que se usa en el proceso, de forma específica, por ejemplo, la síntesis puede llevarse a cabo haciendo que el compuesto (III) y el compuesto (IV) reaccionen en un disolvente tal como 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo o tolueno, usando un catalizador de paladio tal como trisdibencilidenoacetona dipaladio (0) o acetato de paladio; un ligando tal como 2,2'-bisdifenilfosfino-1,1'-binaftilo o 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; y una base tal como carbonato de cesio o t-butoxido de sodio. En la reacción, se usan de 0,5 a 3 mol, preferentemente 1 mol, del compuesto (IV); se usan de 0,001 a 1 mol, preferentemente de 0,05 a 0,5 mol, del catalizador de paladio; se usan de 0,002 a 2 mol, preferentemente de 0,1 a 1,0 mol, del ligando; y se usan de 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, de la base, en relación con 1 mol del compuesto (III). La temperatura de reacción se selecciona de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de 50 °C al punto de ebullición del disolvente que se usa en la reacción. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.

El compuesto (V) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.

(Proceso 3) El presente proceso es un procedimiento de desprotección de un grupo protector PG_1 del compuesto (V) (en el que PG_1 y PG_2 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene en el proceso 2 que se ha descrito anteriormente, para producir de ese modo el compuesto (VI) (en el que PG_2 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

Para la eliminación del grupo protector PG_1 que se usa en el presente proceso, el procedimiento de eliminación puede variar dependiendo del tipo del grupo protector y de la estabilidad del compuesto, si bien pueden llevarse a cabo los procedimientos que se describen en la bibliografía [véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic*

Synthesis, John Wiley & Sons (1981)] o unos procedimientos equivalentes a los mismos. Por ejemplo, el compuesto (V), en el que PG₁ es terc-butildimetilsililo, puede desprotegerse en un disolvente tal como tetrahidrofurano usando fluoruro de tetrabutilamonio o similar. Cuando se usa el fluoruro de tetrabutilamonio para la reacción de desprotección, el fluoruro de tetrabutilamonio se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol, en relación con 1 mol del compuesto (V). La temperatura de reacción puede seleccionarse de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de 0 °C al punto de ebullición del disolvente. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.

El compuesto (VI) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.

(Proceso 4) El presente proceso es un procedimiento de conversión de un grupo hidroxilo del compuesto (VI) que se obtiene en el proceso 3 que se ha descrito anteriormente (en el que PG₂ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior) en un grupo saliente tal como metilsulfoniloxilo, cloro o bromo, para producir de ese modo el compuesto (VII) (en el que LG₂ representa un grupo saliente tal como metilsulfoniloxilo o un átomo de halógeno, PG₂ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

La reacción que se usa en el presente proceso emplea unos procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. En la reacción que se usa en el presente proceso, de forma específica, por ejemplo, el compuesto (VII), en el que LG₂ es metilsulfoniloxilo, puede obtenerse haciendo que el compuesto (VI) reaccione con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente tal como cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, éter dietílico o acetato de etilo, en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina. En el presente caso, el cloruro de metanosulfonilo se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol; y la base se usa en una cantidad de 1 a 20 mol, preferentemente de 1 a 6 mol, en relación con 1 mol del compuesto (VI). La temperatura de reacción puede seleccionarse de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de 0 °C a temperatura ambiente. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 10 minutos a 2 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.

Asimismo, el compuesto (VII), en el que LG₂ es bromo, puede obtenerse haciendo que el compuesto (VII) reaccione, en el que LG₂ es metilsulfoniloxilo, con bromuro de litio en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidinona o similar. En el presente caso, el bromuro de litio se usa en una cantidad de 1 a 100 mol, preferentemente de 1 a 10 mol, en relación con 1 mol del compuesto (VII), en el que LG₂ es metilsulfoniloxilo. La temperatura de reacción puede seleccionarse de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de 0 °C a la temperatura de ebullición del disolvente. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.

El compuesto (VII) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.

(Proceso 5) El presente proceso es un procedimiento para someter el compuesto (VII) (en el que LG₂ y PG₂ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene en el proceso 4 que se ha descrito anteriormente, y el compuesto (VIII) (en el que PG₃ es un grupo protector tal como terc-butil-(dimetil)sililo o terc-butil-(difenil)sililo, y PG₄ es un grupo protector tal como metilo, etilo o terc-butilo), a una reacción de alquilación, para producir de ese modo el compuesto (IX) (en el que PG₂, PG₃ y PG₄ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

El compuesto (VIII) que se usa en el presente proceso puede ilustrarse mediante 4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo, 4-((terc-butil-(dimetil)silil)-oxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo y similares. El compuesto (VIII) puede prepararse usando 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de etilo de acuerdo con un procedimiento de protección o de desprotección conocido [Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981)].

La reacción de alquilación que se usa en el presente proceso emplea unos procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. En la reacción de aminación que se usa en el presente proceso, de forma específica, por ejemplo, el compuesto (IX) puede sintetizarse haciendo que el compuesto (VIII) reaccione en un disolvente tal como tetrahidrofurano con una base tal como diisopropilamida de litio o hexametildisilazida de litio, para producir una forma de enolato del compuesto (IX), seguido de la adición de al mismo el compuesto (VII) y, si es necesario, un aditivo tal como triamida hexametilfosfórica o 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y similar, para producir de ese modo el compuesto (IX). En esta reacción, el compuesto (VIII) se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a

3 mol; y la base se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol; y el aditivo se usa en una cantidad de 1 a 100 mol, preferentemente de 1 a 10 mol, en relación con 1 mol del compuesto (VII). La temperatura de reacción puede seleccionarse de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de -78°C a temperatura ambiente.

- 5 Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 1 hora a 48 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.

El compuesto (IX) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.

- 10 (Proceso 6) El presente proceso es un procedimiento de desprotección de un grupo protector PG_3 del compuesto (IX) (en el que PG_2 , PG_3 y PG_4 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene en el proceso 5 que se ha descrito anteriormente, para producir de ese modo el compuesto (X) (en el que PG_2 y PG_4 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

- 15 Para la reacción de desprotección de PG_3 , el procedimiento puede variar dependiendo del tipo del grupo protector o estabilidad del compuesto, si bien pueden llevarse a cabo los procedimientos que se describen en la bibliografía [véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (1981)] o unos procedimientos equivalentes a los mismos. Por ejemplo, el compuesto (IX), en el que PG_3 es terc-butil-(difenil)sililo puede desprotegerse usando fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente tal como tetrahidrofurano o similar. Cuando se
20 usa el fluoruro de tetrabutilamonio para la reacción de desprotección, el fluoruro de tetrabutilamonio se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 5 mol, en relación con 1 mol del compuesto (IX). La temperatura de reacción puede seleccionarse de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de 0°C al punto de ebullición del disolvente. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción
25 puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.

El compuesto (X) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.

- 30 (Proceso 7) El presente proceso es un procedimiento de hacer que reaccione el compuesto (X) (en el que PG_2 y PG_4 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene en el proceso 6 que se ha descrito anteriormente, con el compuesto (XI) (en el que R_2 es O o S; y R_3 tiene el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), para producir de ese modo el compuesto (XII) (en el que R_2 es O o S; PG_2 y PG_4 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).
35

El compuesto (XI) que se usa en el presente proceso es, por ejemplo, 3-cloro-2-fluorofenol, 2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenol, 2,3-difluorofenol, 2,3-diclorotiofenol y similares. El compuesto (XI) está disponible en el mercado.

- 40 La reacción que se usa en el presente proceso emplea unos procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, la reacción de Mitsunobu [Synthesis (1981), 1]. En la reacción de Mitsunobu que se usa en el presente proceso, de forma específica, por ejemplo, el compuesto (XII) puede sintetizarse haciendo el compuesto (X) y el compuesto (XI) reaccionan en un disolvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, cloroformo o acetato de etilo, con un compuesto de fosfina tal como, por ejemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina, o trifurilfosfina y también con un compuesto azo tal como, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo,
45 azodicarboxilato de di-terc-butilo. En el presente caso, el compuesto (XI) se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol; y el compuesto de fosfina se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol; y el compuesto azo se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol, en relación con 1 mol del compuesto (X). La temperatura de reacción puede seleccionarse de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente
50 de 0°C a la temperatura de ebullición del disolvente. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.

El compuesto (XII) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.

- 55 (Proceso 8) El presente proceso es un procedimiento de conversión de un grupo hidroxilo del compuesto (X) (en el que PG_2 y PG_4 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene en el proceso 6 que se ha descrito anteriormente, en un grupo saliente tal como metilsulfoniloxilo, cloro o bromo, para producir de ese modo el

compuesto (XIII) (en el que LG₃ es un grupo saliente tal como, por ejemplo, metilsulfoniloxilo o un átomo de halógeno, PG₂ y PG₄ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

La reacción que se usa en el presente proceso emplea unos procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. La reacción que se usa en el presente proceso, de forma específica, por ejemplo, el compuesto (XIII) (en el que LG₃ es metilsulfoniloxilo), puede obtenerse haciendo que el compuesto (X) reaccione con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente tal como cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, éter dietílico, acetato de etilo, en presencia de una base tal como trietilamina, o diisopropiletilamina. En el presente caso, el cloruro de metanosulfonilo se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol; y la base se usa en una cantidad de 1 a 20 mol, preferentemente de 1 a 6 mol, en relación con 1 mol del compuesto (X). La temperatura de reacción puede seleccionarse de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de 0 °C a temperatura ambiente. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 10 minutos a 2 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.

El compuesto (XIII) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.

(Proceso 9) El presente proceso es un procedimiento de hacer que reaccione el compuesto (XIII) (en el que LG₃, PG₂ y PG₄ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene en el proceso 8 que se ha descrito anteriormente, con el compuesto (XI) (en el que R₂ es O o S; y R₃ tiene el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), para producir de ese modo el compuesto (XII) (en el que PG₂ y PG₄ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, R₂ es O o S, y X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

El compuesto (XI) que se usa en el presente proceso puede ilustrarse mediante 3-cloro-2-fluorofenol, 2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenol, 2,3-difluorofenol, 2,3-diclorotiofenol. Tal como se ha descrito anteriormente, el compuesto (XI) está disponible en el mercado.

La reacción que se usa en el presente proceso emplea un procedimiento bien conocido por los expertos en la técnica. En la reacción que se usa en el presente proceso, de forma específica, por ejemplo, la síntesis puede llevarse a cabo haciendo que el compuesto (XIII) y el compuesto (XI) reaccionen con una base tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o N-metil-2-pirrolidinona. En el presente caso, el compuesto (XI) se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol; y la base se usa en una cantidad de 1 a 20 mol, preferentemente de 1 a 5 mol, en relación con 1 mol del compuesto (XIII). La temperatura de reacción puede seleccionarse de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.

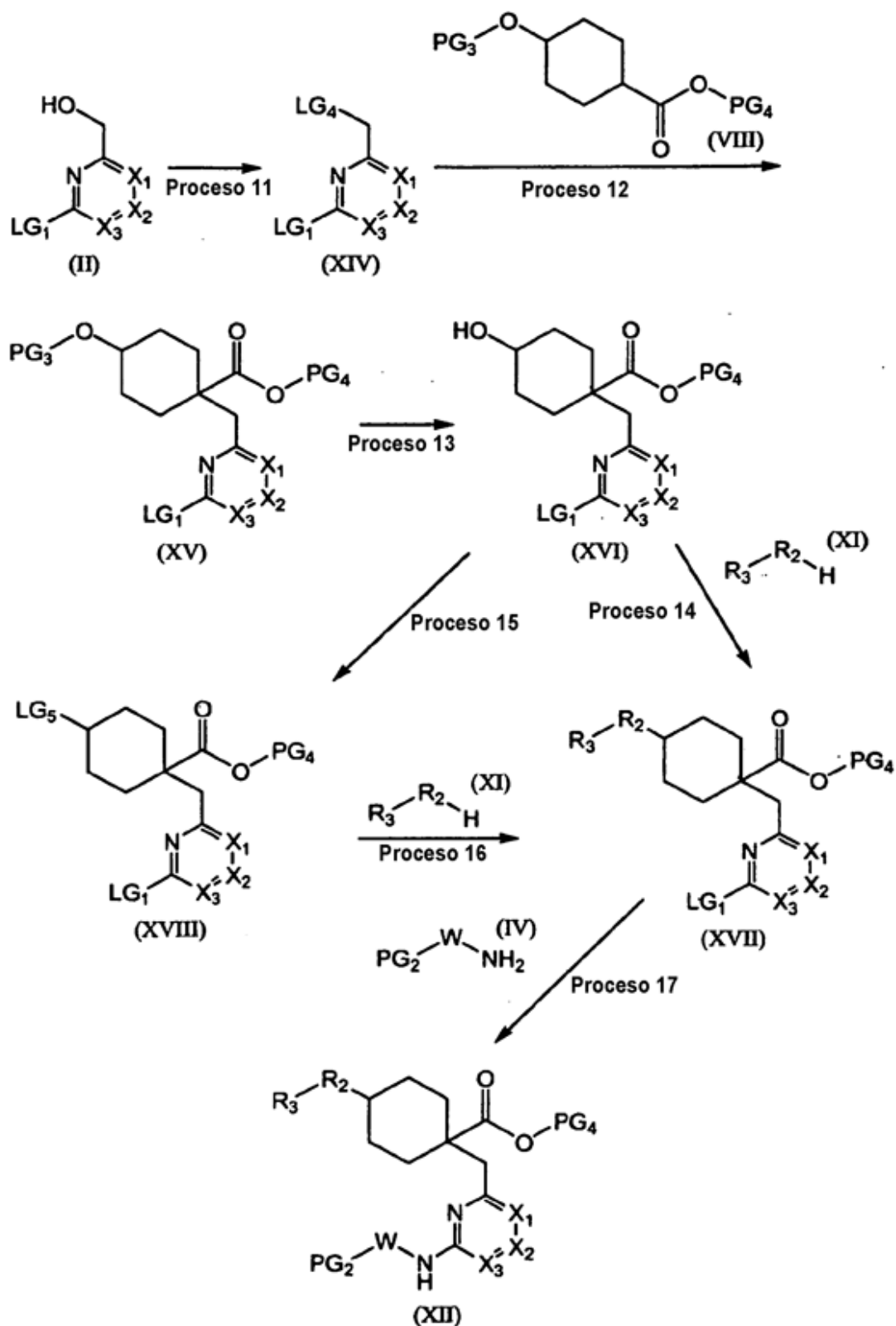
El compuesto (XII) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.

(Proceso 10) El presente proceso es un procedimiento de desprotección de los grupos protectores PG₂ y PG₄ del compuesto (XII) (en el que PG₂ y PG₄ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, R₂ es O o S, y R₃, X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene en los procesos 7 o 9 que se han descrito anteriormente, para producir de ese modo el compuesto (I-1) (en el que R₂ es O o S, y R₃, X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

Para la reacción de desprotección de PG₂ y PG₄, el procedimiento puede variar dependiendo del tipo del grupo protector o estabilidad del compuesto, si bien pueden llevarse a cabo los procedimientos que se describen en la bibliografía [véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1981)] o unos procedimientos equivalentes a los mismos. Por ejemplo, el compuesto (XII) (en el que PG₂ es metoximetilo, y PG₄ es terc-butil) puede desprotegerse usando una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano. Cuando la solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano se usa para la reacción de desprotección, el cloruro de hidrógeno se usa en una cantidad de 1 a 1.000 mol, preferentemente de 10 a 100 mol, en relación con 1 mol del compuesto (XII). La temperatura de reacción puede seleccionarse de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.

El compuesto (I-1) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía.

- 5 El compuesto (XII) (en el que PG_2 y PG_4 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, R_2 es O o S, y R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior) puede producirse, por ejemplo, mediante el siguiente procedimiento:



(Proceso 11) El presente proceso es un procedimiento de conversión de un grupo hidroxilo del compuesto (II) (en el que LG_1 es un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, y X_1 , X_2 , y X_3 tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), en un grupo saliente tal como, por ejemplo, metilsulfoniloxilo, cloro o bromo, para producir de ese modo el compuesto (XIV) (en el que LG_4 es un grupo saliente tal como, por ejemplo, metilsulfoniloxilo o un átomo de halógeno; LG_1 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente; y X_1 , X_2 , y X_3 tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

El compuesto (II) que se usa en el presente proceso puede ilustrarse mediante (6-bromopiridin-2-il)-metanol, (4-cloropirazin-2-il)-metanol. El compuesto (II) está disponible en el mercado o puede producirse por un procedimiento conocido.

- 5 El presente proceso puede llevarse a cabo mediante el mismo procedimiento que se usa en el proceso 4, o un procedimiento equivalente al mismo, o una combinación del mismo con un procedimiento que se usa habitualmente.

El compuesto (XIV) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.

- 10 (Proceso 12) El presente proceso es un procedimiento para someter el compuesto (XIV) (en el que LG₄ es un grupo saliente tal como metilsulfoniloxilo, átomo de halógeno y similar, LG₁ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, y X₃ tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene en el proceso 11 que se ha descrito anteriormente, y el compuesto (VIII) (en el que PG₃ es un grupo protector tal como terc-butil-(dimetil)sililo o terc-butil-(difenil)sililo, y PG₄ es un grupo protector tal como metilo, etilo, terc-butilo y similares), a una reacción de alquilación, para producir de ese modo el compuesto (XV) (en el que LG₁, PG₃ y PG₄ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, y X₃ tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

- 20 El compuesto (VIII) que se usa en el presente proceso puede ilustrarse mediante 4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo, 4-((terc-butil-(dimetil)silil)-oxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo. El compuesto (VIII) puede prepararse usando 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de etilo de acuerdo con un procedimiento de protección o de desprotección conocido [Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981)].

El presente proceso puede llevarse a cabo mediante el mismo procedimiento que se usa en el proceso 5, o un procedimiento equivalente al mismo, o una combinación del mismo con un procedimiento que se usa habitualmente.

- 25 El compuesto (XV) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.

- 30 (Proceso 13) El presente proceso es un procedimiento de desprotección del grupo protector PG₃ del compuesto (XV) (en el que LG₁, PG₃ y PG₄ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, y X₃ tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene en el proceso 12 que se ha descrito anteriormente, para producir de ese modo el compuesto (XVI) (en el que LG₁ y PG₄ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, y X₃ tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

El presente proceso puede llevarse a cabo mediante el mismo procedimiento que se usa en el proceso 6, o un procedimiento equivalente al mismo, o una combinación del mismo con un procedimiento que se usa habitualmente.

- 35 El compuesto (XVI) se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.

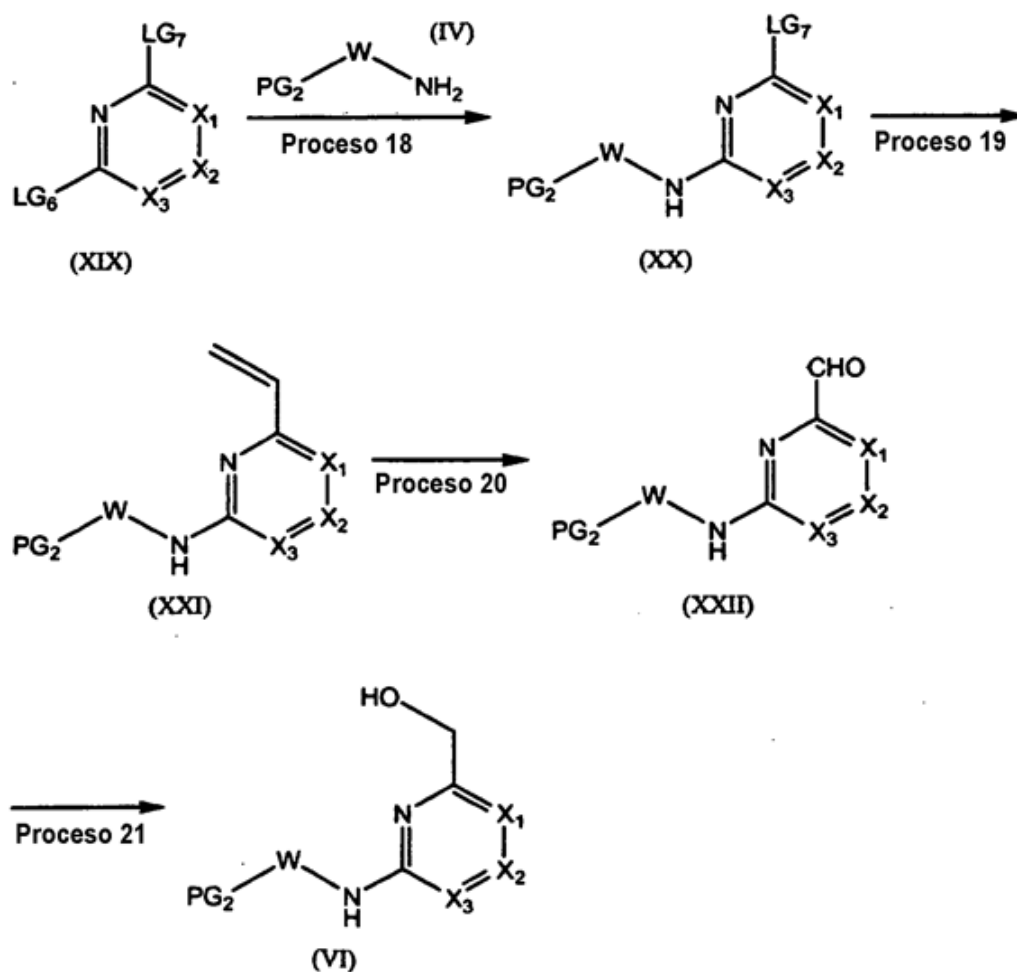
- 40 (Proceso 14) El presente proceso es un procedimiento de hacer que reaccione el compuesto (XVI) (en el que LG₁ y PG₄ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, y X₃ tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene en el proceso 13 que se ha descrito anteriormente, con el compuesto (XI) (en el que R₂ es O o S; y R₃ tiene el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), para producir de ese modo el compuesto (XVII) (en el que LG₁ y PG₄ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente; R₂ es O o S; y R₃, X₁, X₂, y X₃ tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

- 45 El compuesto (XI) que se usa en el presente proceso es, por ejemplo, 3-cloro-2-fluorofenol, 2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenol, 2,3-difluorofenol, 2,3-diclorotiofenol y similares. Tal como se menciona anteriormente, el compuesto (XI) está disponible en el mercado.

El presente proceso puede llevarse a cabo mediante el mismo procedimiento que se usa en el proceso 7, o un procedimiento equivalente al mismo, o una combinación del mismo con un procedimiento que se usa habitualmente.

- 50 El compuesto (XVII) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.

- (Proceso 15) El presente proceso es un procedimiento de conversión de un grupo hidroxilo del compuesto (XVI) (en el que LG₁ y PG₄ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, y X₃ tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior) que se obtiene en el proceso 13 que se ha descrito anteriormente, en un grupo saliente tal como, por ejemplo, metilsulfoniloxilo, cloro o bromo, para producir de ese modo el compuesto (XVIII) (en el que LG₅ es un grupo saliente tal como, por ejemplo, metilsulfoniloxilo o un átomo de halógeno; LG₁ y PG₄ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente; y X₁, X₂, y X₃ tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).
- El presente proceso puede llevarse a cabo mediante el mismo procedimiento que se usa en el proceso 8, o un procedimiento equivalente al mismo, o una combinación del mismo con un procedimiento que se usa habitualmente.
- El compuesto (XVIII) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.
- (Proceso 16) El presente proceso es un procedimiento de hacer que reaccione el compuesto (XVIII) (en el que LG₅ es un grupo saliente tal como, por ejemplo, metilsulfoniloxilo o un átomo de halógeno; LG₁ y PG₄ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente; y X₁, X₂, y X₃ tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene en el proceso 15 que se ha descrito anteriormente, con el compuesto (XI) (en el que R₂ es O o S; y R₃ tiene el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), para producir de ese modo el compuesto (XVII) (en el que LG₁ y PG₄ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, R₂ es O o S, y R₃, X₁, X₂, y X₃ tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).
- El compuesto (XI) que se usa en el presente proceso puede ilustrarse mediante 3-cloro-2-fluorofenol, 2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenol, 2,3-difluorofenol, 2,3-diclorotiofenol. Tal como se ha descrito anteriormente, el compuesto (XI) está disponible en el mercado.
- El presente proceso puede llevarse a cabo mediante el mismo procedimiento que se usa en el proceso 9, o un procedimiento equivalente al mismo, o una combinación del mismo con un procedimiento que se usa habitualmente.
- El compuesto (XVII) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.
- (Proceso 17) El presente proceso es un procedimiento para someter el compuesto (XVII) (en el que LG₁ y PG₄ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, R₂ es O o S; y R₃, X₁, X₂, y X₃ tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene mediante los procesos 14 o 16 que se han descrito anteriormente, y el compuesto (IV) (en el que PG₂ puede estar ausente, o si está presente, éste es un grupo protector tal como 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, bencilo, metoximetilo, (2-(trimetilsilil)-etoxi)-metilo o terc-butilo, preferentemente (2-(trimetilsilil)-etoxi)-metilo, metoximetilo o terc-butilo, y W tiene el mismo significado que el símbolo para la fórmula (I) anterior), a una reacción de aminación, para producir de ese modo el compuesto (XII) (en el que PG₂ y PG₄ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente; R₂ es O o S; y R₃, y X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).
- El compuesto (IV) que se usa en el presente proceso puede ilustrarse mediante 2-aminotiazol-5-carbonitrilo, 2-aminotiazol, 2-amino-5-metiltiazol, 5-amino-1,2,4-tiadiazol, 5-metil-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)-metil)-1H-pirazol-3-amina, 1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)-metil)-1H-pirazol-3-amina, 1-terc-butil-3-metil-1H-pirazol-5-amina y similares. El compuesto (IV) está disponible en el mercado o puede prepararse mediante un procedimiento conocido (por ejemplo, Phosphorus, Sulphur and Silicon and the Related Elements, vol. 177, n.º 11, páginas 2651-2659 (2002), y Journal of Chemical Research, Synopses, vol. 6, página 198 (1979)).
- El presente proceso puede llevarse a cabo mediante el mismo procedimiento que se usa en el proceso 2, o un procedimiento equivalente al mismo, o una combinación del mismo con un procedimiento que se usa habitualmente.
- El compuesto (XII) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.
- El compuesto (VI) (en el que PG₂ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior) puede prepararse, por ejemplo, mediante el siguiente procedimiento:



(Proceso 18) El presente proceso es un procedimiento para someter el compuesto (XIX) (en el que LG_6 y LG_7 es un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, y X_1 , X_2 , y X_3 tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior) y el compuesto (IV) (en el que PG_2 puede estar ausente, o si está presente, éste es un grupo protector tal como 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, bencilo, metoximetilo, (2-(trimetilsilil)-etoxi)-metilo o terc-butilo, preferentemente (2-(trimetilsilil)-etoxi)-metilo, metoximetilo o terc-butilo, y W tiene el mismo significado que el símbolo para la fórmula (I) anterior) a una reacción de aminación, para producir de ese modo el compuesto (XX) (en el que PG_2 y PG_7 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , y X_3 tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

El compuesto (IV) que se usa en el presente proceso puede ilustrarse mediante 2-aminotiazol-5-carbonitrilo, 2-aminotiazol, 2-amino-5-metiltiazol, 5-amino-1,2,4-tiadiazol, 5-metil-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)-metil)-1H-pirazol-3-amina, 1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)-metil)-1H-pirazol-3-amina, 1-terc-butil-3-metil-1H-pirazol-5-amina y similares. El compuesto (IV) está disponible en el mercado o puede prepararse mediante procedimientos conocidos (por ejemplo, Phosphorus, Sulphur and Silicon and the Related Elements, vol. 177, n.º 11, páginas 2651-2659 (2002), y Journal of Chemical Research, Synopses, vol. 6, página 198 (1979)).

El presente proceso puede llevarse a cabo mediante el mismo procedimiento que se usa en el proceso 2, o un procedimiento equivalente al mismo, o una combinación del mismo con un procedimiento que se usa habitualmente.

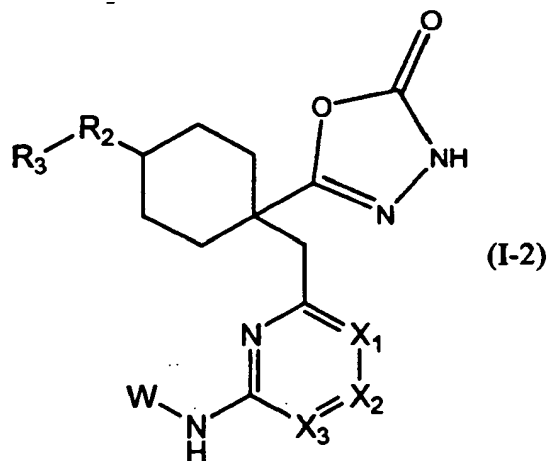
El compuesto (XX) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.

(Proceso 19) El presente proceso es un procedimiento para someter el compuesto (XX) (en el que PG_2 y LG_7 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene en el proceso 18 anterior, a una reacción de vinilación, para producir de ese modo el compuesto (XXI) (en el que PG_2 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

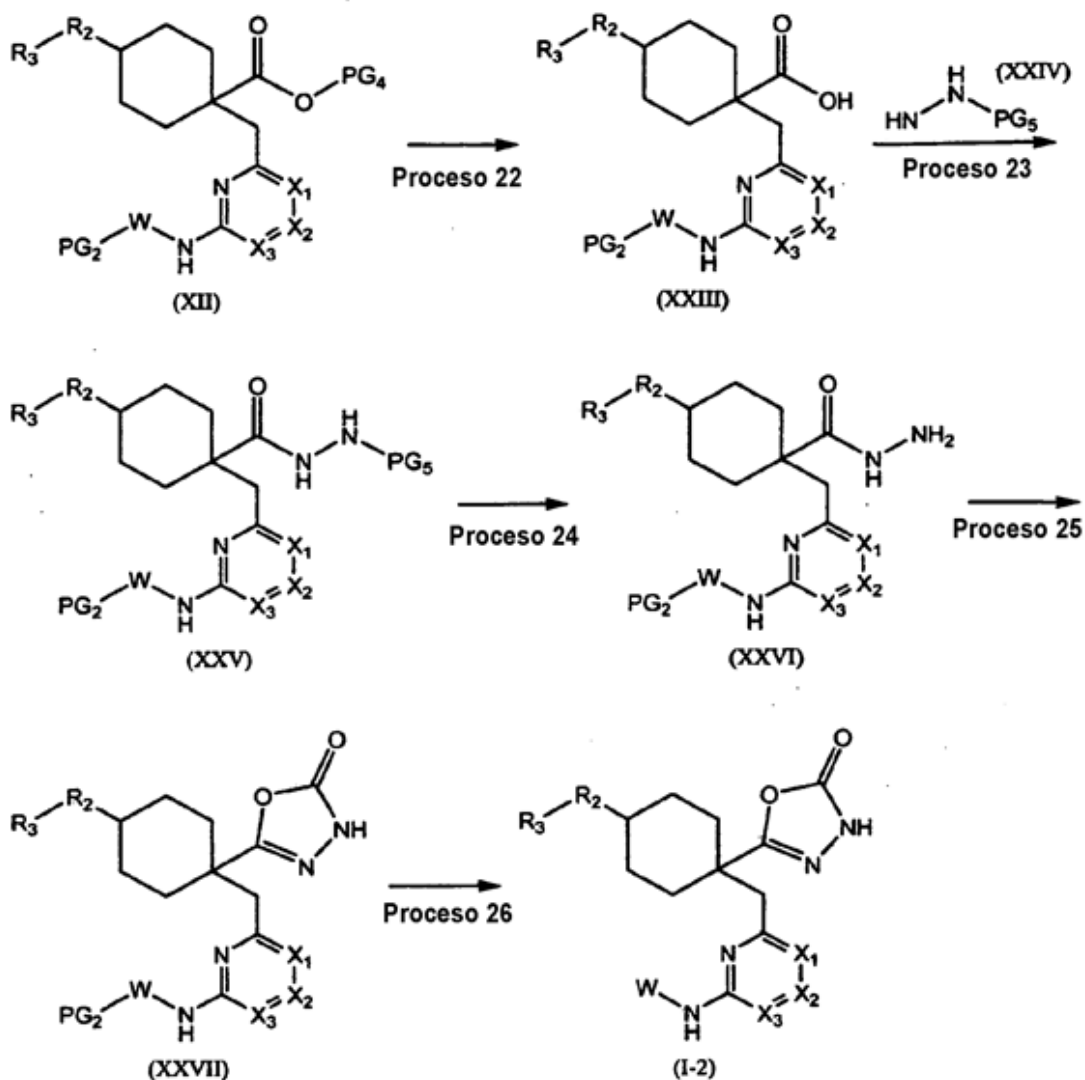
- La reacción de vinilación que se usa en el presente proceso emplea un procedimiento que conoce bien un experto en la técnica. La reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con un procedimiento dado a conocer en la bibliografía; por ejemplo, Organic Letters, (2002), vol. 4, página 107. En la reacción de vinilación que se usa en el presente proceso, de forma específica, por ejemplo, el compuesto (XXI) puede sintetizarse haciendo que el compuesto (XX) reaccione con viniltrifluoroborato de potasio en un disolvente tal como 1-propanol en presencia de un catalizador de paladio tal como, por ejemplo, complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) cloruro de metileno, y también con una base tal como, por ejemplo, trietilamina. En el presente caso, el catalizador de paladio se usa en una cantidad de 0,001 a 1 mol, preferentemente de 0,01 a 0,5 mol; la base se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 5 mol; y el agente de vinilación se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol, en relación con 1 mol del compuesto (XX). La temperatura de reacción puede seleccionarse de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.
- El compuesto (XXI) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.
- (Proceso 20) El presente proceso es un procedimiento para someter el compuesto (XXI) (en el que PG₂ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene en el proceso 19 anterior, a una reacción de escisión oxidativa, para producir de ese modo el compuesto (XXII) (en el que PG₂ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).
- La reacción de escisión oxidativa que se usa en el presente proceso emplea un procedimiento que conoce bien un experto en la técnica. La reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con un procedimiento dado a conocer en la bibliografía; por ejemplo, Chemical Reviews (2002), vol. 87, página 187; y Tetrahedron Letters (1983) vol. 24, página 1377). En la reacción de escisión oxidativa que se usa en el presente proceso, de forma específica, por ejemplo, en primer lugar, se hace que el compuesto (XXI) reaccione con una solución acuosa de tetróxido de osmio y un cooxidante tal como N-óxido de N-metilmorforina, en un disolvente tal como acetonitrilo, para obtener la forma de 1,2-diol; y, a continuación, se hace que la forma de 1,2-diol resultante reaccione con un oxidante tal como peryodato de sodio en un disolvente mixto de acetonitrilo y agua, para producir de ese modo el compuesto (XXII). En el presente caso, en la reacción anterior, el tetróxido de osmio se usa en una cantidad de 0,01 a 1 mol, preferentemente de 0,1 a 0,5 mol; el cooxidante se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol. Por otro lado, en la última reacción, con respecto a 1 mol de la forma de 1,2-diol, el oxidante se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol, en relación con 1 mol del compuesto (XXI). La temperatura de reacción puede seleccionarse de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de 0 °C al punto de ebullición del disolvente. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.
- El compuesto (XXII) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.
- (Proceso 21) El presente proceso es un procedimiento para someter el compuesto (XXII) (en el que PG₂ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene en el proceso 20 anterior, a una reacción de reducción, para producir de ese modo el compuesto (VI) (en el que PG₂ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).
- La reacción de reducción que se usa en el presente proceso emplea un procedimiento que conoce bien un experto en la técnica. En la reacción de reducción que se usa en el presente proceso, de forma específica, por ejemplo, el compuesto (VI) puede sintetizarse haciendo que el compuesto (XXII) reaccione con un agente reductor tal como borohidruro de sodio, en un disolvente tal como metanol, etanol o similar. En el presente caso, el agente de reducción se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol, en relación con 1 mol del compuesto (XXII). La temperatura de reacción puede seleccionarse de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de 0 °C al punto de ebullición del disolvente. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 10 minutos a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.
- El compuesto (XXII) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y

purificación.

Entre los compuestos que se representan por la fórmula general (I) (en los que R_1 , R_1' , R_2 , R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que se define en lo anterior) de acuerdo con la invención, el compuesto de fórmula (I-2):



- 5 (en el que R_1 es 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona; R_2 es O o S; R_1' es un átomo de hidrógeno; R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior) puede prepararse mediante, por ejemplo, el siguiente procedimiento.



(Proceso 22) El presente proceso es un procedimiento de desprotección del grupo protector PG_4 del compuesto (XII) (en el que PG_2 y PG_4 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente; R_2 es O o S; y R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene en el proceso 7 que se ha descrito anteriormente, para producir de ese modo el compuesto (XXIII) (en el que PG_2 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; R_2 es O o S; y R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

Al igual que en el caso de la eliminación del grupo protector PG_4 que se usa en el presente proceso, el procedimiento de eliminación puede variar dependiendo del tipo del grupo protector y de la estabilidad del compuesto, si bien pueden llevarse a cabo los procedimientos que se describen en la bibliografía [véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (1981)] o unos procedimientos equivalentes a los mismos. Por ejemplo, el compuesto (XII), en el que PG_4 es terc-butilo puede desprotegerse en un disolvente mixto de ácido trifluoroacético y cloroformo. La temperatura de reacción puede seleccionarse de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.

El compuesto (XXIII) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.

(Proceso 23) El presente proceso es un procedimiento para someter el compuesto (XXIII) (en el que PG_2 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; R_2 es O o S; y R_3 , X_1 , X_2 , X_3 y W tienen el mismo significado

que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene mediante el proceso 22 que se ha descrito anteriormente, y el compuesto (XXIV) (en el que PG₅ puede estar ausente, o si está presente, éste es un grupo protector tal como terc-butoxicarbonilo, etoxicarbonilo o benciloxicarbonil) a una reacción de condensación, para producir de ese modo el compuesto (XXV) (en el que PG₂ y PG₅ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente; R₂ es O o S; y R₃, X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

El compuesto (XXIV) que se usa en el presente proceso puede ilustrarse mediante terc-butilcarbazato, etoxicarbonil-hidrazina, benciloxicarbonil-hidrazina, o hidrazina. El compuesto (XXIV) está disponible en el mercado, o puede producirse por un procedimiento conocido.

La reacción de condensación que se usa en el presente proceso emplea el ácido carboxílico del compuesto (XXIII) o un derivado reactivo del mismo, y el compuesto (XXIV). El compuesto (XXIII) como un derivado reactivo puede ilustrarse mediante un éster activado, amida activada, anhídrido de ácido mixto y similar; éstos pueden obtenerse mediante un procedimiento que se describe, por ejemplo, en la publicación internacional de WO98/05641. De forma específica, la condensación puede llevarse a cabo, por ejemplo, usando el compuesto (XXIII) y el compuesto (XXIV) en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo y similar, junto con un agente de condensación tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol. En el presente caso, el compuesto (XXIV) se usa en una cantidad de 1 a 3 mol, preferentemente 1 mol; el agente de condensación se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol, en relación con 1 mol del compuesto (XXIII). La temperatura de reacción se selecciona de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente que se usa en la reacción. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.

El compuesto (XXV) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.

(Proceso 24) El presente proceso es un procedimiento de desprotección del grupo protector PG₅ del compuesto (XXV) (en el que PG₂ y PG₅ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente; R₂ es O o S; y R₃, X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene en el proceso 23 que se ha descrito anteriormente, para producir de ese modo el compuesto (XXVI) (en el que PG₂ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; R₂ es O o S; y R₃, X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

Al igual que en el caso de la eliminación del grupo protector PG₅ que se usa en el presente proceso, el procedimiento de eliminación puede variar dependiendo del tipo del grupo protector y de la estabilidad del compuesto, si bien pueden llevarse a cabo los procedimientos que se describen en la bibliografía [véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (1981)] o unos procedimientos equivalentes a los mismos. Por ejemplo, el compuesto (XXV), en el que PG₅ es terc-butoxicarbonil puede desprotegerse en un disolvente mixto de ácido trifluoroacético y cloroformo. La temperatura de reacción puede seleccionarse de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.

El compuesto (XXVI) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.

(Proceso 25) El presente proceso es un procedimiento de conversión de un grupo carbohidrazida del compuesto (XXVI) (en el que PG₂ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; R₂ es O o S; y R₃, X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene en el proceso 24 que se ha descrito anteriormente, en un grupo heterocíclico del mismo, para producir de ese modo el compuesto (XXVII) (en el que PG₂ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; R₂ es O o S; y R₃, X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

La reacción que se usa en el presente proceso emplea un procedimiento que conoce bien un experto en la técnica. La reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con el procedimiento que se describe en la bibliografía, por ejemplo, *Journal of Medicinal Chemistry* (1993) vol. 36, página 1090. La reacción que se usa en el presente proceso, de forma específica, por ejemplo, el compuesto (XXVII) puede sintetizarse haciendo que el compuesto (XXVI) reaccione con 1,1'-carbonildiimidazol, si es necesario usando una base tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, en presencia de un disolvente tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o N-metil-2-pirrolidinona. En el

presente caso, 1,1'-carbonyldiimidazol se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol; si es necesario, se usa una base en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol, en relación con 1 mol del compuesto (XXVI). La temperatura de reacción se selecciona de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente que se usa en la reacción. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.

El compuesto (XXVII) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.

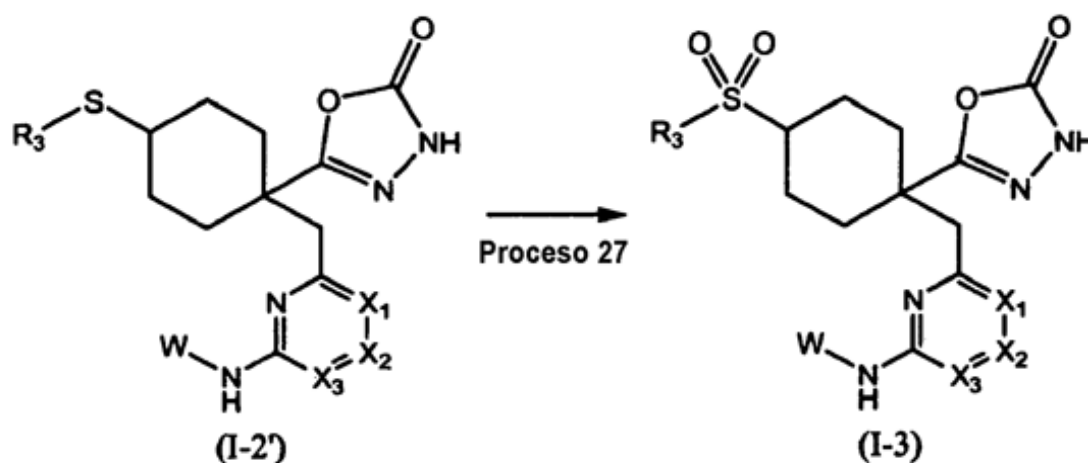
Si no hay necesidad de desprotección en cuanto al compuesto (XXVII), a continuación el compuesto (XXVII) de por sí se vuelve el compuesto de acuerdo con la presente invención sin la realización del proceso 26 y los procesos después de éste.

(Proceso 26) El presente proceso es un procedimiento de desprotección del grupo protector PG₂ del compuesto (XXVII) (en el que PG₂ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; R₂ es O o S; y R₃, X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene en el proceso 25 que se ha descrito anteriormente, para producir de ese modo el compuesto (I-2) (en el que R₂ es O o S; y R₃, X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

Al igual que en el caso de la eliminación del grupo protector PG₂ que se usa en el presente proceso, el procedimiento de eliminación puede variar dependiendo del tipo del grupo protector y de la estabilidad del compuesto, si bien pueden llevarse a cabo los procedimientos que se describen en la bibliografía [véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1981)] o unos procedimientos equivalentes a los mismos. Por ejemplo, el compuesto (XXVII), en el que PG₂ es terc-butilo puede desprotegerse en un disolvente de ácido fórmico. La temperatura de reacción puede seleccionarse de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.

El compuesto (I-2) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía.

Entre los compuestos que se representan por la fórmula general (I) (en los que R₁, R₁', R₂, R₃, X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que se define en lo anterior) de acuerdo con la invención, el compuesto de fórmula (I-3) (en el que R₁ es 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona; R₁' es un átomo de hidrógeno; R₂ es SO₂; R₃, X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior) puede prepararse mediante, por ejemplo, el siguiente procedimiento.



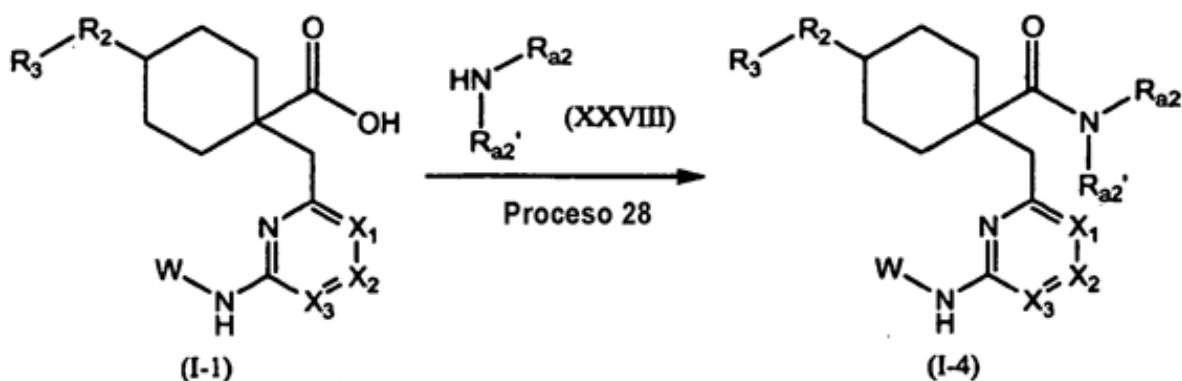
(Proceso 27) Entre el compuesto (I-2) (en el que R₂ es O o S; y R₃, X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), el presente proceso es un procedimiento de oxidación del átomo de azufre del compuesto (I-2') (en el que R₂ es S; y R₃, X₁, X₂, X₃, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene en el proceso 26 anterior, para producir de ese modo el compuesto (I-3) (en el

que R_2 es SO_2 ; y R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

La reacción de oxidación que se usa en el presente proceso emplea un procedimiento que conoce bien un experto en la técnica. La reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con el procedimiento que se describe en la bibliografía, por ejemplo, Tetrahedron Letters (1981) vol. 22, página 1287. En la reacción de oxidación que se usa en el presente proceso, de forma específica, por ejemplo, el compuesto (I-3) puede sintetizarse haciendo que reaccione el compuesto (I-2') con OXONE® (nombre comercial; obtenido de Aldrich, Co. Ltd.), en un disolvente mixto de acetonitrilo y agua. En el presente caso, OXONE® se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 2 a 5 mol, en relación con 1 mol del compuesto (I-2'). La temperatura de reacción se selecciona de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente que se usa en la reacción. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.

El compuesto (I-3) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía.

Entre los compuestos que se representan por la fórmula general (I) (en los que R_1 , R_1' , R_2 , R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que se define en lo anterior) de acuerdo con la invención, el compuesto de fórmula (I-4) (en el que R_1 es $CONR_2R_{2'}$; R_1' es un átomo de hidrógeno; R_2 es O o S; R_3 , R_{a2} , $R_{a2'}$, X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior) puede prepararse mediante, por ejemplo, el siguiente procedimiento.



(Proceso 28) El presente proceso es un procedimiento para someter el compuesto (I-1) (en el que R_2 es O o S; R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), que se obtiene en el proceso 10 anterior, y el compuesto (XXVIII) (en el que R_{a2} y $R_{a2'}$ tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), a una reacción de condensación, para producir de ese modo el compuesto (I-4) (en el que R_2 es O o S; R_3 , R_{a2} , $R_{a2'}$, X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

El compuesto (XXVIII) que se usa en esta reacción puede ilustrarse mediante cloruro de amonio, metilamina, dimetilamina y similares. El compuesto (XXVIII) está disponible en el mercado, o puede prepararse mediante un procedimiento conocido.

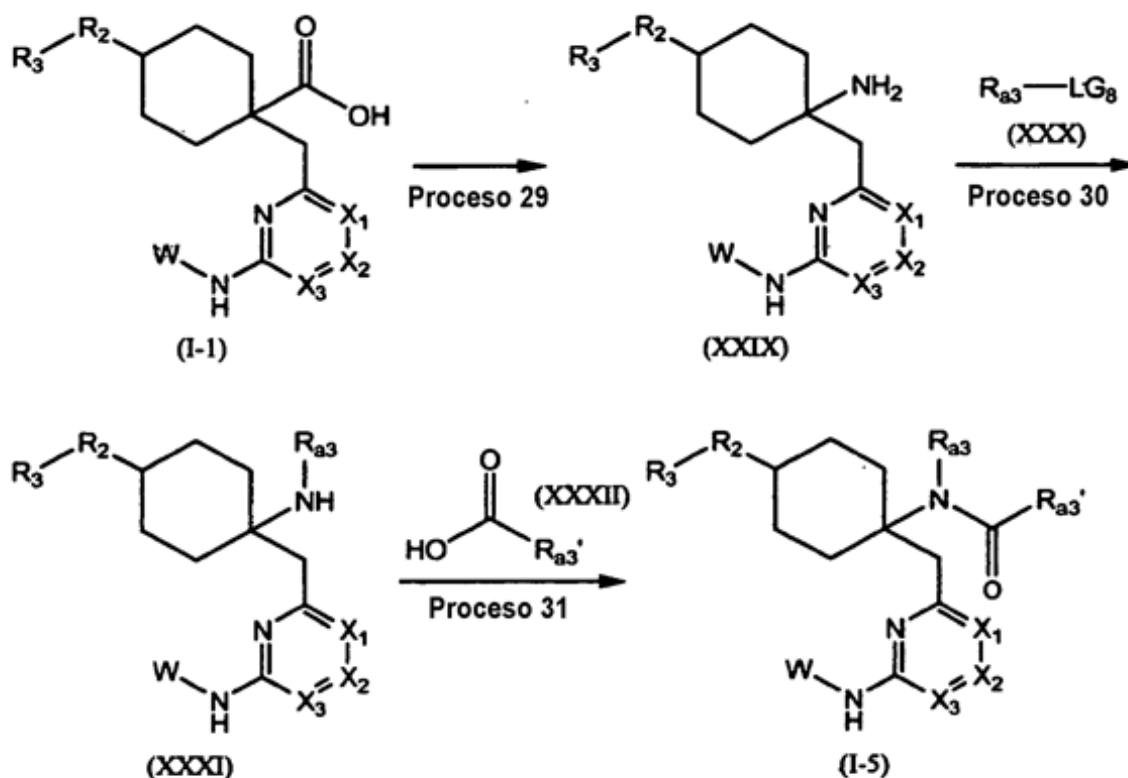
La reacción de condensación que se usa en el presente proceso puede llevarse a cabo usando un ácido carboxílico del compuesto (I-1) o un derivado reactivo del mismo, y el compuesto (XXVIII). El "derivado reactivo" del compuesto (I-1) puede ilustrarse mediante un éster activado, amida activada, anhídrido de ácido mixto y similar; y éstos pueden obtenerse de acuerdo con el procedimiento que se describe en la publicación internacional de WO98/05641. De forma específica, por ejemplo, la reacción de condensación puede llevarse a cabo usando el compuesto (I-1) y el compuesto (XXVIII) en un disolvente tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, diclorometano, o cloroformo, junto con un agente de condensación tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol. En el presente caso, el compuesto (XXVIII) se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol; y el agente de condensación se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, en relación con 1 mol del compuesto (I-1). La temperatura de reacción se selecciona de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente que se usa en la reacción. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.

El compuesto (I-4) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de

purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía.

Asimismo, en el caso en el que R_1 es $\text{CONR}_{a4}\text{OR}_{a4}'$ (en el que R_{a4} y R_{a4}' tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), la reacción pertinente puede llevarse a cabo mediante el mismo procedimiento que se usa en el proceso 28 anterior, o un procedimiento equivalente al mismo, o una combinación del mismo con un procedimiento que se usa habitualmente.

Entre los compuestos que se representan por la fórmula general (I) (en los que R_1 , R_1' , R_2 , R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que se define en lo anterior) de acuerdo con la invención, el compuesto de fórmula (I-5) (en el que R_1 es $\text{NR}_{a3}\text{COR}_{a3}'$; R_2 es O o S; R_1' es un átomo de hidrógeno; R_3 , R_{a3} , R_{a3}' , X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior) puede prepararse mediante, por ejemplo, el siguiente procedimiento.



(Proceso 29) El presente proceso es un procedimiento de conversión del ácido carboxílico del compuesto (I-1) (en el que R_2 es O o S; R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior) que se obtiene en el proceso 10, en un grupo amino del mismo, de ese modo en el compuesto (XXIX) (en el que R_2 es O o S; R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

La reacción que se usa en el presente proceso es un procedimiento que conoce bien un experto en la técnica, por ejemplo, la reacción de transposición de Curtius (Tetrahedron (1974) vol. 30, página 2151). En la reacción de transposición que se usa en el presente proceso, de forma específica, por ejemplo, el compuesto (XXIX) puede sintetizarse haciendo que el compuesto (I-1) reaccione con azida de difenil-fosfórico en un disolvente tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, o tolueno, en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina para producir una acil-azida, seguido de calentamiento, para obtener de ese modo el compuesto (XXIX). En el presente caso, la base se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol; y se usa azida de difenil-fosfórico en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, en relación con 1 mol del compuesto (I-1). La temperatura de reacción se selecciona de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente que se usa en la reacción. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.

El compuesto (XXIX) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y

purificación.

(Proceso 30) El presente proceso es un procedimiento de hacer que reaccione el compuesto (XXIX) (en el que R_2 es O o S; R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior) que se obtiene en el proceso 29, con el compuesto (XXX) (en el que LG_8 es un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, y R_{3a} tiene el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), de ese modo con el compuesto (XXXI) (en el que R_2 es O o S; R_3 , R_{a3} , X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

El compuesto (XXX) que se usa en el presente proceso es, por ejemplo, yoduro de metilo, yoduro de etilo y similares. El compuesto (XXX) está disponible en el mercado.

La reacción que se usa en el presente proceso es un procedimiento que conoce bien un experto en la técnica. En la reacción que se usa en el presente proceso, de forma específica, por ejemplo, el compuesto (XXXI) puede sintetizarse haciendo que el compuesto (XXX) reaccione con una base tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina, diisopropiletamina, o hidróxido de sodio, en un disolvente tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, o N,N-dimetilformamida. En el presente caso, el compuesto (XXX) se usa en una cantidad de 0,5 a 10 mol, preferentemente de 0,5 a 3 mol; y la base se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, en relación con 1 mol del compuesto (XXXI). La temperatura de reacción se selecciona de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente que se usa en la reacción. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.

El compuesto (XXXI) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.

(Proceso 31) El presente proceso es un procedimiento para someter el compuesto (XXXI) (en el que R_2 es O o S; R_3 , R_{a3} , X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior) que se obtiene en el proceso 30, y el compuesto (XXXII) (en el que R_{a3}' tiene el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), a una reacción de condensación, para producir de ese modo el compuesto (I-5) (en el que R_2 es O o S; R_3 , R_{a3} , R_{a3}' , X_1 , X_2 , X_3 , y W tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior).

El compuesto (XXXII) que se usa en el presente proceso puede ilustrarse mediante anhídrido acético, ácido propiónico, ácido butírico. El compuesto (XXXII) está disponible en el mercado, o puede producirse por un procedimiento conocido.

La reacción de condensación que se usa en el presente proceso puede llevarse a cabo usando el compuesto (XXXI), y el ácido carboxílico del compuesto (XXXII) o un derivado reactivo del mismo. El derivado reactivo del compuesto (XXXII) puede ilustrarse mediante un éster activado, amida activada, anhídrido de ácido mixto y similares. Éstos pueden obtenerse, por ejemplo, mediante el procedimiento que se describe en la publicación internacional de WO98/05641. De forma específica, por ejemplo, la condensación puede llevarse a cabo usando el compuesto (XXXI) y el compuesto (XXXII) en un disolvente tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, diclorometano, o cloroformo, junto con un agente de condensación tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol. En el presente caso, el compuesto (XXXII) se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol; y el agente de condensación se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, en relación con 1 mol del compuesto (XXXI). La temperatura de reacción se selecciona de forma apropiada por un experto en la técnica de acuerdo con el disolvente de reacción o el compuesto precursor usado, si bien ésta se da normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente que se usa en la reacción. Asimismo, la reacción se completa normalmente en de 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede ampliarse o reducirse de forma apropiada.

El compuesto (I-5) resultante se somete a aislamiento y purificación por unos medios de separación y de purificación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía.

Asimismo, en el caso en el que R_1 es $NR_{a5}CONR_{a5}'$, $NR_{a6}COOR_{a6}'$, o $NR_{a8}SO_2R_{a8}'$ (en el que R_{a5} , R_{a5}' , R_{a6} , R_{a6}' , R_{a8} , y R_{a8}' tienen el mismo significado que los símbolos para la fórmula (I) anterior), la reacción pertinente puede llevarse a cabo mediante el mismo procedimiento que se usa en el proceso 30 anterior, o un procedimiento equivalente al mismo, o una combinación del mismo con un procedimiento que se usa habitualmente.

Lo siguiente será explicar a continuación las acciones de inhibición de la Aurora A y la Aurora B del compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención a continuación.

Actividad de inhibición de la Aurora A (1)

Purificación de la Aurora A

El ADNc de la Aurora A humana marcada con His N-terminal se integró en un vector de expresión, que se expresó sumamente a continuación en células de *Escherichia coli* BL21–CodonPlus(DE3)–RIL. La *Escherichia coli* se recogió y se lisó y, a continuación, la proteína de la Aurora A marcada con His humana se aplicó sobre una columna de quelato de níquel y se eluyó de la columna con imidazol. Las fracciones activas se desalinizaron con una columna de desalinización para dar una enzima purificada.

(2) Medición de la actividad de la Aurora A

Para la medición de la actividad de la Aurora A, el sustrato usado fue un péptido sintético (5–FAM– γ –ácido aminobutírico–Ala–Leu–Arg–Arg–Ala–Ser–Leu–Gly–NH₂) (ID. SEC. N.º: 1), que se obtuvo de Toray Research Center, Inc. Téngase en cuenta, por favor, que 5–FAM es 5–carboxifluoresceína.

Para la reacción de fosforilación, se hizo referencia al procedimiento de Upstate, Inc. [Protocolos de Ensayo de Quinasa Profiler™], y la fosforilación del sustrato se detectó usando la tecnología IMAP® (Molecular Devices, Co. Ltd.) (Gaudet EW. y col., J. Biomol. Screen, 8, 164–175(2003)). En concreto, la reacción de fosforilación y la detección se llevaron a cabo según se indica a continuación:

La reacción de fosforilación se llevó a cabo usando una placa de 384 pocillos, y el volumen de reacción fue de 10 μ l/pocillo. El tampón de reacción se compone de 50 mM de tampón de Tris–cloruro (pH 7,4), 15 mM de acetato de magnesio, y 0,2 mM de ácido etilendiamino–N,N,N',N'–tetraacético (EDTA). A lo anterior, se añadieron la proteína de la Aurora A purificada, 100 nM del sustrato de péptido, y 20 μ M de adenosín–5'–trifosfato (ATP) y, a continuación, la reacción se llevó a cabo a 30 °C durante 120 minutos.

Después de lo anterior, con el fin de terminar y detectar la reacción, se añadieron 30 μ l del reactivo de unión a IMAP (marca comercial registrada) (Reactivo de unión a IMAP Progresivo, R7284) que se había diluido (1:400) en el tampón A de unión a IMAP 1x (Tampón A de Unión a IMAP Progresivo, solución madre 5x, R7282) a cada pocillo. La solución permaneció inmóvil durante 60 minutos en la oscuridad y, a continuación, se midió la polarización de fluorescencia usando un lector de microplacas de alto nivel (longitud de onda de excitación: 485 nm; longitud de onda de emisión: 520 nm).

El compuesto que va a ponerse a prueba se añadió al sistema de reacción de tal modo que se preparó una serie de diluciones del compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO) y, a continuación, se añadieron 0,5 l de esta solución para la prueba a cada pocillo. Cada pocillo de control se proporcionó añadiendo 0,5 μ l de DMSO al pocillo en lugar de la solución de DMSO que contiene el compuesto que va a ponerse a prueba.

Actividad de inhibición de la Aurora B

(1) Medición de la actividad de la Aurora B (Procedimiento A)

Un kit de desarrollo de ensayo para IMAP (marca comercial registrada) (Aurora B), obtenido de Cama Biosciences, Inc., se usó para la reacción de fosforilación, y la fosforilación de un sustrato se detectó usando la tecnología IMAP. El kit de desarrollo de ensayo usado se compone de un tampón de ensayo, proteínas complejas de Aurora B (AurB) humana marcada con GST/ INCENP humana marcada con His (secuencia de aminoácidos: 803–916, AAU04398,1), y una solución de ATP/ sustrato. Usando el mismo, la reacción de fosforilación se llevó a cabo de acuerdo con un protocolo parcialmente revisado adjunto al kit y, a continuación, la fosforilación del sustrato se detectó usando la tecnología IMAP.

Para la reacción de fosforilación, se usó una placa de 384 pocillos, y el volumen de reacción fue de 10 μ l/pocillo. La composición del tampón de reacción (tampón de ensayo) se compone de 20 mM de tampón de HEPES (pH 7,4), 0,01 % de Tween–20, y 2 mM de ditioneitol (DTT). A lo anterior, se añadieron proteína compleja de AurB/ INCENP, 100 nM del sustrato y 40 μ M de ATP, y 1 mM de sal de magnesio y, a continuación, la reacción se llevó a cabo a 25 °C durante 45 minutos. Después de lo anterior, con el fin de terminar y detectar la reacción, se añadieron 30 μ l del reactivo de unión a IMAP (marca comercial registrada) (Reactivo de unión a IMAP Progresivo, R7284) que se había diluido (1:400) en el tampón A de unión a IMAP 1x (Tampón A de Unión a IMAP Progresivo, solución madre 5x, R7282) a cada pocillo. La solución permaneció inmóvil durante 60 minutos en la oscuridad y, a continuación, se midió la polarización de fluorescencia usando un lector de microplacas de alto nivel (longitud de onda de excitación: 485 nm; longitud de onda de emisión: 520 nm).

El compuesto que va a ponerse a prueba se añadió al sistema de reacción de tal modo que se preparó una serie de diluciones del compuesto en DMSO y, a continuación, se añadieron 0,5 μ l de esta solución para la prueba a cada pocillo. Cada pocillo de control se proporcionó añadiendo 0,5 μ l de DMSO al pocillo en lugar de la solución de DMSO que contiene el compuesto que va a ponerse a prueba.

(2) Medición de la actividad de la Aurora B (Procedimiento B)

(a) La purificación de la Aurora B

El ADNc de la Aurora B humana con marcado de histidina fusionada en el extremo terminal amino se integró en un vector de expresión, que se expresó sumamente a continuación en células de Escherichia coli BL21-CodonPlus(DE3)-RIL. Las células de la Escherichia coli se recuperaron y se solubilizaron y, a continuación, la proteína de la Aurora A marcada con histidina se adsorbió sobre una columna de quelato de níquel y se eluyó de la columna con imidazol. La fracción activa se desalinizó con una columna de desalinización para dar una enzima pura.

(b) Medición de la actividad de la Aurora B

Para la medición de la actividad de la Aurora B, el sustrato usado fue Kemptide (Leu-Arg-Arg-Ala-Ser-Leu-Gly) (ID. SEC. N.º: 2), un péptido sintético obtenido de Sigma-Aldrich, Inc. [Certificado de análisis (Upstate, Inc.)].

La reacción se llevó a cabo mediante una modificación parcial del procedimiento de medición de la actividad para la Aurora A. La cantidad del líquido de reacción fue de 21,1 µl, y la composición del tampón de reacción (tampón de R2) fue de 50 mM de tampón de Trisclorhidrato (pH 7,4)/15 mM de acetato de magnesio/0,2 mM de ácido etilendiamino-N,N,N',N'-tetraacético (EDTA). Para esto, se añadieron Aurora B purificada, 100 µM de un péptido de sustrato, 100 µM de adenosín-trifosfato (ATP) no marcado y 1 µCi de ATP marcado con [γ - 33 P] (2.500 Ci/mmol o más), y la mezcla se hizo reaccionar a 30 °C durante 20 minutos. A continuación, 10 µl de 350 mM de tampón de fosfato se añadió al sistema de reacción para detener la reacción. El péptido de sustrato se adsorbió sobre una placa de 96 pocillos de filtro de papel P81 y, a continuación, se lavó varias veces con 130 mM de tampón de fosfato. La actividad de radiación del péptido se midió con un contador de centelleo líquido. El ATP marcado con [γ - 33 P] se obtuvo de Amersham Biosciences Co., Ltd.

El compuesto que va a ponerse a prueba se añadió al sistema de reacción de tal modo que una serie de diluciones del compuesto en dimetilsulfóxido se preparó en primer lugar, y se añadió 1,1 µl de esta solución. Un control se proporcionó añadiendo 1,1 µl de DMSO al sistema de reacción.

Usando el procedimiento anterior (en la medición de la actividad de la Aurora B, se usó el procedimiento A), los resultados para la medición de las actividades de la Aurora A y la Aurora B se obtuvieron tal como se muestra en la tabla 1. El compuesto de acuerdo con la invención mostró una excelente actividad de inhibición selectiva de la Aurora A. Unos resultados similares se obtuvieron cuando se usa el procedimiento B en la medición de la actividad de la Aurora B.

Tabla 1

Ejemplo	Actividad de inhibición para la Aurora A (IC ₅₀ , nM)	Actividad de inhibición para la Aurora B (IC ₅₀ , nM)	Ejemplo	Actividad de inhibición para la Aurora A (IC ₅₀ , nM)	Actividad de inhibición para la Aurora B (IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 1	0,07	25	Ejemplo 22	4,1	> 1000
Ejemplo 3	0,12	59	Ejemplo 23	0,39	490
Ejemplo 4	0,11	32	Ejemplo 24	0,12	130
Ejemplo 5	0,12	130	Ejemplo 25	0,87	690
Ejemplo 6	0,07	37	Ejemplo 26	1,4	800
Ejemplo 7	0,17	130	Ejemplo 27	2,4	220
Ejemplo 8	0,54	150	Ejemplo 28	3,5	710
Ejemplo 9	0,16	190	Ejemplo 29	0,19	670
Ejemplo 10	0,15	200	Ejemplo 30	0,08	39
Ejemplo 11	1,8	750	Ejemplo 31	0,19	53
Ejemplo 12	2,5	> 1000	Ejemplo 32	0,15	70
Ejemplo 13	1,3	> 1000	Ejemplo 33	0,13	210
Ejemplo 15	2,0	870	Ejemplo 34	0,47	690
Ejemplo 16	1,6	> 1000	Ejemplo 35	0,31	120
Ejemplo 17	0,45	350	Ejemplo 36	0,43	370
Ejemplo 18	0,49	200	Ejemplo 40	0,09	95
Ejemplo 19	0,82	320	Ejemplo 41	0,18	110
Ejemplo 20	1,0	660	Ejemplo 42	0,23	142
Ejemplo 21	2,8	> 1000			

Lo siguiente será explicar a continuación la acción de supresión del crecimiento celular del compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención.

Procedimiento para evaluar el efecto farmacéutico usando células

a) Reactivo

5 El suero de ternera fetal se obtuvo (FCS) de Moregate Biotech, y el medio DMEM se obtuvo de Invitrogen Corp. El WST-8 se obtuvo de Kishida Chemical Co., Ltd.

b) Células

Las células cancerosas cervicales humanas (HeLa S3) se obtuvieron de la Colección de Cultivos Tipo Americana (ATCC).

10 c) Procedimiento de evaluación del efecto

Las células se suspendieron en un medio DMEM que contiene un 10 % de FCS, y la suspensión de células se dispensó a una placa de plástico de 96 pocillos a una velocidad de 750 células/ 100 microlitros por pocillo. La placa se incubó durante una noche en un 5 % de CO₂-95 % de aire a 37 °C. Un fármaco se sometió a una dilución gradual en dimetilsulfóxido y se diluyó adicionalmente con un medio DMEM que contiene un 10 % de FCS. A continuación, la dilución se dispensó a la placa sobre la cual las células se habían diseminado por adelantado, a una velocidad de 100 microlitros por pocillo. La placa se incubó durante tres días más en un 5 % de CO₂-95 % de aire a 37 °C. El crecimiento celular después de la incubación se midió mediante el procedimiento de WST-8 (H. Tominaga y col., Anal. Commun., 36, 47-50 (1999)). En el presente caso, el procedimiento de WST-8 se refiere a un procedimiento en el que se añaden 20 microlitros de una solución de reactivo de WST-8 a cada pocillo, se lleva a cabo una incubación a 37 °C durante 60 minutos, la placa se agita y la cantidad de formazán producida se mide mediante un procedimiento colorimétrico para determinar la relación de inhibición del fármaco. Se determinó la concentración durante una inhibición de crecimiento de un 50 % (IC₅₀, μM) del compuesto.

Tal como se muestra en la tabla 2, el compuesto de acuerdo con la invención mostró un excelente efecto de inhibición del crecimiento celular frente a células cancerosas derivadas de humanos (HeLa S3).

25

Tabla 2

	Efecto de inhibición del crecimiento celular (HeLa S3) (IC ₅₀ , μM)
Ejemplo 1	1,97
Ejemplo 3	3,95
Ejemplo 4	0,83
Ejemplo 6	1,93
Ejemplo 8	126
Ejemplo 9	221
Ejemplo 11	2,80
Ejemplo 15	1,76
Ejemplo 18	0,90
Ejemplo 20	0,90
Ejemplo 23	0,76
Ejemplo 24	1,15
Ejemplo 26	3,30
Ejemplo 29	0,67
Ejemplo 30	0,34
Ejemplo 31	5,89
Ejemplo 32	0,59
Ejemplo 33	222
Ejemplo 34	0,87
Ejemplo 35	022
Ejemplo 36	1,13

Procedimiento para evaluar el efecto mediante el uso combinado de fármacos en las células

a) Reactivo

El suero de ternera fetal se obtuvo (FCS) de Moredgate Biotech, el medio DMEM de Invitrogen Corp., el docetaxel (nombre comercial: Taxere) de Sigma-Aldrich, Inc., y el WST-8 de Kishida Chemical Co., Ltd.

5 b) Células

Las células cancerosas cervicales humanas (HeLa S3) se obtuvieron de la Colección de Cultivos Tipo Americana (ATCC).

c) Procedimiento de evaluación del efecto

10 Las células se suspendieron en un medio DMEM que contiene un 10 % de FCS, y la suspensión de células se dispensó a dos placas de plástico de 96 pocillos a una velocidad de 750 células/ 100 microlitros por pocillo. Las placas se incubaron durante una noche en un 5 % de CO₂-95 % de aire a 37 °C. Un fármaco se sometió a una dilución gradual en dimetilsulfóxido y se diluyó adicionalmente con DMSO o con un medio DMEM que contiene un 10 % de FCS y que también contiene 0,6 nM de docetaxel. A continuación, cada una de las diluciones se dispensó a una de las placas sobre las cuales las células se habían diseminado por adelantado, a una velocidad de 100 microlitros por pocillo. La concentración final de docetaxel en esta fase fue de 0,3 nM. Asimismo, las concentraciones en el caso de la administración exclusiva del compuesto de acuerdo con la invención fueron de 0,003, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3 y 10 µM. Las placas se incubaron durante tres días más en un 5 % de CO₂-95 % de aire a 37 °C. El crecimiento celular después de la incubación se midió mediante el procedimiento de WST-8 (H. Tominaga y col., Anal. Commun., 36, 47-50 (1999)). En el presente caso, el procedimiento de WST-8 se refiere a un procedimiento en el que se añaden 20 microlitros de una solución de reactivo de WST-8 a cada pocillo, se lleva a cabo una incubación a 37 °C durante 60 minutos, la placa se agita y la cantidad de formazán producida se mide mediante un procedimiento colorimétrico para determinar la relación de inhibición del fármaco. Se determinaron los efectos de inhibición del crecimiento de docetaxel y del compuesto de acuerdo con la invención, definiéndose el valor obtenido en el tratamiento exclusivo de DMSO como 0 %.

25 El compuesto de acuerdo con la invención mostró un excelente efecto de inhibición del crecimiento celular así como una acción sinérgica con un agente antitumoral de tipo taxano, tal como el docetaxel, frente a células cancerosas derivadas de humanos (HeLa S3), tal como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3

Ejemplo	Efecto de inhibición del crecimiento celular por la administración exclusiva de docetaxel (0,3 nM) (%)	Conc. del compuesto del ejemplo (µM)	Efecto de inhibición del crecimiento celular por la administración exclusiva del compuesto del ejemplo (%)	Efecto de inhibición del crecimiento celular por administración combinada de docetaxel y el compuesto del ejemplo (%)
Ejemplo 1	25,6	0,3	4,4	84,7
Ejemplo 3	53,4	0,3	5,4	74,1
		1,0	26,9	90,4
Ejemplo 4	52,1	0,3	22,9	88,6
		1,0	52,9	93,8
Ejemplo 6	52,1	0,3	7,2	70,0
		1,0	25,6	87,0
Ejemplo 8	53,4	0,3	12,2	84,6
		1,0	49,0	95,0
Ejemplo 9	53,4	1,0	37,1	91,8
		3,0	59,0	95,0
Ejemplo 11	53,4	0,3	15,1	72,1
		1,0	25,4	84,5
Ejemplo 15	53,4	0,3	17,0	76,4
		1,0	42,4	90,8
Ejemplo 18	52,1	0,1	7,4	61,5
		0,3	21,3	77,4
Ejemplo 20	52,1	0,3	25,9	85,0
		1,0	49,8	94,4
Ejemplo 23	49,6	0,1	3,7	71,5
		0,3	36,0	87,4
Ejemplo 24	49,6	0,1	0,5	72,8
		0,3	25,4	87,8
Ejemplo 26	49,6	0,3	11,8	67,3
		1,0	182	88,5

(continuación)

Ejemplo	Efecto de inhibición del crecimiento celular por la administración exclusiva de docetaxel (0,3 nM) (%)	Conc. del compuesto del ejemplo (μM)	Efecto de inhibición del crecimiento celular por la administración exclusiva del compuesto del ejemplo (%)	Efecto de inhibición del crecimiento celular por administración combinada de docetaxel y el compuesto del ejemplo (%)
Ejemplo 29	49,6	0,1 0,3	11,3 39,9	79,0 92,9
Ejemplo 30	52,1	0,1 0,3	28,3 53,4	81,2 92,0
Ejemplo 31	48,9	1,0 3,0	1,0 38,5	75,1 89,0
Ejemplo 32	48,9	0,1 0,3	6,3 40,8	88,6 94,0
Ejemplo 33	48,9	0,3 1,0	0,3 23,4	75,5 91,3
Ejemplo 34	48,9	0,1 0,3	3,9 40,8	83,8 93,9
Ejemplo 35	48,9	0,03 0,1	25,1 42,7	78,0 89,9
Ejemplo 36	49,6	0,1 0,3	2,6 32,0	76,8 88,9

A partir de lo anterior, se cree que el compuesto de acuerdo con la invención es útil como un agente antitumoral debido a que éste muestra no sólo una excelente acción de inhibición del crecimiento celular en base a la actividad de inhibición selectiva de la Aurora A, sino también una acción sinérgica en el uso combinado con otro agente antitumoral. Por lo tanto, se cree que una composición farmacéutica o inhibidor selectivo de la Aurora A que contiene el derivado de aminopiridina novedoso de acuerdo con la invención o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, o un agente antitumoral que contiene el compuesto de acuerdo con la invención o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, es efectivo en el tratamiento de los pacientes de cáncer.

El inhibidor y la composición farmacéutica que se mencionaron anteriormente, y el agente antitumoral que se ha mencionado anteriormente, pueden contener un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables. En el presente caso, el "vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables" se refiere a excipientes [por ejemplo, grasas, cera de abeja, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o hidrogenados, etc.]; agua (por ejemplo, agua destilada, en particular agua destilada para inyección, etc.), solución salina fisiológica, alcohol (por ejemplo, etanol), glicerol, polioles, solución de glucosa acuosa, manitol, aceites vegetales, etc.); aditivos [por ejemplo, agente de extensión, agente de disgregación, aglutinante, lubricante, agente de humectación, estabilizador, emulsionante, agente dispersante, conservante, edulcorante, colorante, agente de condimento o aromatizante, agente de concentración, diluyente, sustancia tampón, agente de solubilización o disolvente, producto químico para obtener un efecto de almacenamiento, sal para modificar la presión osmótica, agente de recubrimiento o antioxidante] y similares.

Un tumor adecuado para el que se espera el efecto terapéutico del compuesto de acuerdo con la invención puede ilustrarse mediante un cáncer sólido humano. Los ejemplos de cáncer sólido humano incluyen el cáncer de cerebro, cáncer de cuello y de cabeza, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, carcinoma de células pequeñas, carcinoma no de células pequeñas, cáncer de pecho, cáncer de estómago, cáncer de la vesícula biliar y del conducto biliar, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de ovario, corioepitelioma, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, cáncer de pelvis renal y de uréter, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de testículo, cáncer embrionario, tumor de Wilms, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de tejido blando y similares.

Lo siguiente será explicar a continuación la "sal o éster farmacéuticamente aceptables" que se ha descrito anteriormente.

Cuando el compuesto de acuerdo con la invención se usa como un agente antitumoral o similar, éste puede usarse también en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos típicos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen una sal con un metal alcalino tal como sodio y potasio; una sal con un ácido inorgánico, tal como clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, carbonato, hidrógeno carbonato y perclorato; una sal con un ácido orgánico, tal como acetato, propionato, lactato, maleato, fumarato, tartrato, malato, citrato y ascorbato; una sal con ácido sulfónico, tal como metanosulfonato, isetionato, bencenosulfonato y toluenosulfonato; una sal con aminoácido ácido, tal como aspartato y glutamato; y similar. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (I) es preferentemente una sal con un ácido inorgánico, tal como clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, carbonato, hidrógeno carbonato y perclorato; más preferentemente clorhidrato.

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

Ejemplos del éster del compuesto de acuerdo con la invención incluyen el éster metílico y éster etílico. Tales ésteres pueden prepararse mediante esterificación de un grupo carboxilo libre de acuerdo con un procedimiento convencional.

Con respecto a cada preparación de la preparación combinada de acuerdo con la invención, pueden seleccionarse varias formas de preparación, y los ejemplos de las mismas incluyen las preparaciones orales tal como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos o líquidos, o preparaciones parenterales de líquido esterilizado tal como disoluciones o suspensiones, supositorios, pomadas y similares.

Las preparaciones sólidas pueden prepararse en las formas de comprimido, cápsula, gránulo y polvo sin aditivo alguno, o prepararse usando unos vehículos (aditivos) adecuados. Los ejemplos de tales vehículos (aditivos) pueden incluir sacáridos tal como lactosa o glucosa; almidón de maíz, trigo o arroz; ácidos grasos tal como ácido esteárico; sales inorgánicas tal como metasilicato-aluminato de magnesio o fosfato de calcio anhidro; polímeros sintéticos tal como polivinilpirrolidona o polialquilen-glicol; alcoholes tal como alcohol estearílico o alcohol bencílico; derivados de celulosa sintéticos tal como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa; y otros aditivos usados de forma convencional tal como gelatina, talco, aceite vegetal y goma arábica.

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

Las preparaciones líquidas se producen en las formas de suspensión, jarabe, inyección e infusión por goteo (fluido intravenoso) usando unos aditivos apropiados que se usan de forma convencional en las preparaciones líquidas, tal como agua, alcohol o a aceites derivados de plantas tal como aceite de soja, aceite de cacahuete y aceite de sésamo.

En particular, cuando la preparación se administra por vía parenteral en forma de inyección intramuscular, inyección intravenosa o inyección subcutánea, un disolvente o diluyente adecuado puede ilustrarse mediante agua destilada para inyección, una solución acuosa de clorhidrato de lidocaína (para inyección intramuscular), solución salina fisiológica, solución de glucosa acuosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, líquido para inyección intravenosa (por ejemplo, una solución acuosa de ácido cítrico, citrato de sodio y similares) o una solución electrolítica (para infusión por goteo intravenoso e inyección intravenosa), o una solución mixta de las mismas.

Tal inyección puede encontrarse en forma de una solución disuelta de forma preliminar, o en forma de polvo de por sí o en polvo asociado con un vehículo (aditivo) adecuado que se disuelve en el momento de su uso. El líquido de inyección puede contener, por ejemplo, de un 0,1 a un 10 % en peso de un principio activo en base al peso total de la preparación.

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

Cada preparación de la preparación combinada de acuerdo con la invención puede prepararse por un experto en la técnica de acuerdo con procedimientos convencionales o técnicas comunes. Por ejemplo, una preparación que contiene otro agente antitumoral que se usa junto con el compuesto que se representa por la fórmula general (I) anterior, puede prepararse, si la preparación es una preparación oral, por ejemplo, mezclando una cantidad apropiada del agente antitumoral con una cantidad apropiada de lactosa y cargando esta mezcla en cápsulas de gelatina dura que son adecuadas para su administración oral. Por otro lado, la preparación puede llevarse a cabo, si la preparación que contiene el agente antitumoral es una inyección, por ejemplo, mezclando una cantidad apropiada del agente antitumoral con una cantidad apropiada de una solución salina fisiológica al 0,9 % y cargando esta mezcla en viales para inyección.

Asimismo, en el caso de una preparación de combinación que contiene el compuesto que se representa por la fórmula general (I) anterior de acuerdo con la invención y otro agente antitumoral, un experto en la técnica puede preparar con facilidad la preparación de acuerdo con procedimientos convencionales o técnicas comunes.

En el proceso de acuerdo con la invención, la unidad terapéutica preferente puede variar de acuerdo con, por ejemplo, la vía de administración del compuesto que se representa por la fórmula general (I), el tipo del compuesto que se representa por la fórmula general (I) usado, y la forma farmacéutica del compuesto que se representa por la fórmula general (I) usado; el tipo, la vía de administración y la forma farmacéutica del otro agente antitumoral que se usa en combinación; y el tipo de células que van a tratarse, la afección del paciente y similares. El tratamiento óptimo con las condiciones dadas puede determinarse por un experto en la técnica, en base a la unidad terapéutica convencional establecida y/o en base al contenido de la presente memoria descriptiva.

- En el proceso de acuerdo con la invención, la unidad terapéutica para el compuesto que se representa por la fórmula general (I) anterior puede variar de acuerdo con, de forma específica, el tipo de compuesto usado, el tipo de composición preparada, la frecuencia de aplicación y el sitio específico que va a tratarse, la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente, el diagnóstico del médico, el tipo de cáncer o similar. Sin embargo, como una
- 5 referencia a modo de ejemplo, la dosis diaria para un adulto puede encontrarse dentro de un intervalo de, por ejemplo, de 1 a 1.000 mg en el caso de la administración oral. En el caso de la administración parenteral, preferentemente la administración intravenosa, y más preferentemente la infusión por goteo intravenoso, la dosis diaria puede encontrarse dentro de un intervalo de, por ejemplo, de 1 a 100 mg/m² (área de la superficie corporal). En el presente caso, en el caso de infusión por goteo intravenoso, la administración puede llevarse a cabo de forma
- 10 continua durante, por ejemplo, de 1 a 48 horas. Además, la frecuencia de administración puede variar dependiendo del procedimiento de administración y de los síntomas, pero ésta es, por ejemplo, de una a cinco veces al día. Como alternativa, puede emplearse también una administración intermitente de forma periódica tal como una administración en días alternos, una administración cada dos días o similar en el procedimiento de administración. El periodo de retirada de la medicación en el caso de la administración parenteral es, por ejemplo, de 1 a 6 semanas.
- 15 A pesar de que la unidad terapéutica para el otro agente antitumoral usado junto con el compuesto que se representa por la fórmula general (I) no está particularmente limitada, ésta puede determinarse, si es necesario, por los expertos en la técnica de acuerdo con la bibliografía conocida. Los ejemplos pueden ser según se indica a continuación.
- La unidad terapéutica de 5-fluorouracilo (5-FU) es tal que, en el caso de la administración oral, por ejemplo, se
- 20 administran de 200 a 300 mg por día en de una a tres veces de forma consecutiva, y en el caso de inyección, por ejemplo, se administran de 5 a 15 mg/kg por día una vez al día durante los primeros 5 días consecutivos mediante una inyección intravenosa o infusión por goteo intravenoso y, a continuación, se administran de 5 a 7,5 mg/kg una vez al día en días alternos mediante una inyección intravenosa o infusión por goteo intravenoso (la dosis puede aumentarse o disminuirse de forma apropiada).
- 25 La unidad terapéutica de S-1 (Tegafur, Gimestat y Ostad potasio) es tal que, por ejemplo, la dosis inicial (dosis única) se ajusta a la siguiente cantidad convencional de acuerdo con el área de la superficie corporal, y ésta se administra por vía oral dos veces al día, después del desayuno y después de la cena, durante 28 días consecutivos, seguido de la retirada de la medicación durante 14 días. Lo anterior se establece como un curso de administración, el cual se repite. La cantidad convencional inicial por unidad de área de la superficie corporal (equivalente de
- 30 Tegafur) es de 40 mg en una administración para un área de menos de 1,25 m²; de 50 mg en una administración para un área de 1,25 m² a menos de 1,5 m²; de 60 mg en una administración para un área de 1,5 m² o más. La presente dosis se aumenta o se disminuye de forma apropiada dependiendo de la afección del paciente.
- La unidad terapéutica para la gemcitabina es, por ejemplo, de 1 g como gemcitabina/m² en una administración, que se administra mediante una infusión por goteo intravenoso durante un periodo de 30 minutos, y una administración
- 35 por semana se continúa durante 3 semanas, seguido de la retirada de la medicación en la cuarta semana. Lo anterior se establece como un curso de administración, el cual se repite. La dosis se disminuye de forma apropiada de acuerdo con la edad, los síntomas o el desarrollo de efectos secundarios.
- La unidad terapéutica para la doxorubicina (por ejemplo, clorhidrato de doxorubicina) es tal que, por ejemplo, en el caso de la inyección intravenosa, se administran 10 mg (0,2 mg/kg) (título) una vez al día mediante administración
- 40 única intravenosa durante de 4 a 6 días consecutivos, seguido de la retirada de la medicación durante de 7 a 10 días. Lo anterior se establece como un curso de administración, el cual se repite dos o tres veces. En el presente caso, la dosis total es preferentemente de 500 mg (título)/m² (área de la superficie corporal) o menos, y ésta puede aumentarse o disminuirse de forma apropiada dentro del intervalo.
- La unidad terapéutica para la etoposida es tal que, por ejemplo, en el caso de la inyección intravenosa, se administran de 60 a 100 mg/m² (área de la superficie corporal) por día durante 5 días consecutivos, seguido de la
- 45 retirada de la medicación durante tres semanas (la dosis puede aumentarse o disminuirse de forma apropiada). Lo anterior se establece como un curso de administración, el cual se repite. Mientras tanto, en el caso de la administración oral, por ejemplo, se administran de 175 a 200 mg por día durante 5 días consecutivos, seguido de la retirada de la medicación durante tres semanas (la dosis puede aumentarse o disminuirse de forma apropiada). Lo anterior se establece como un curso de administración, el cual se repite.
- 50 La unidad terapéutica para el docetaxel (hidrato de docetaxel) es tal que, por ejemplo, se administran 60 mg como docetaxel/m² (área de la superficie corporal) una vez al día mediante una infusión por goteo intravenoso durante un periodo de 1 hora o más largo con un intervalo de 3 a 4 semanas (la dosis puede aumentarse o disminuirse de forma apropiada).
- La unidad terapéutica del paclitaxel es tal que, por ejemplo, se administran 210 mg/m² (área de la superficie corporal) una vez al día mediante una infusión por goteo intravenoso durante un periodo de 3 horas, seguido de la retirada de la medicación durante por lo menos 3 semanas. Lo anterior se establece como un curso de administración, el cual se repite. La dosis puede aumentarse o disminuirse de forma apropiada.
- 55

La unidad terapéutica para el cisplatino es tal que, por ejemplo, en el caso de la inyección intravenosa, se administran de 50 a 70 mg/m² (área de la superficie corporal) una vez al día, seguido de la retirada de la medicación durante 3 semanas o más largo (la dosis puede aumentarse o disminuirse de forma apropiada). Lo anterior se establece como un curso de administración, el cual se repite.

- 5 La unidad terapéutica para el carboplatino es tal que, por ejemplo, se administran de 300 a 400 mg/m² una vez al día mediante una infusión por goteo intravenoso durante un periodo de 30 minutos o más largo, seguido de la retirada de la medicación durante por lo menos 4 semanas (la dosis puede aumentarse o disminuirse de forma apropiada). Lo anterior se establece como un curso de administración, el cual se repite.

- 10 La unidad terapéutica para el oxaliplatino es tal que se administran 85 mg/m² una vez al día mediante una inyección intravenosa, seguido de la retirada de la medicación durante dos semanas. Lo anterior se establece como un curso de administración, el cual se repite.

La unidad terapéutica para el irinotecán (por ejemplo, clorhidrato de irinotecán) es tal que, por ejemplo, se administran 100 mg/m² una vez al día mediante una infusión por goteo intravenoso durante 3 ó 4 veces con un intervalo de una semana, seguido de la retirada de la medicación durante por lo menos dos semanas.

- 15 La unidad terapéutica para el topotecán es tal que, por ejemplo, se administran 1,5 mg/m² una vez al día mediante una infusión por goteo intravenoso durante 5 días, seguido de la retirada de la medicación durante por lo menos 3 semanas.

- 20 La unidad terapéutica para la ciclofosfamida es tal que, por ejemplo, en el caso de la inyección intravenosa, se administran 100 mg una vez al día mediante una inyección intravenosa durante días consecutivos. Si el paciente puede tolerarlo, la dosis diaria puede aumentarse a 200 mg. La dosis total es de 3.000 a 8.000 mg, la cual puede aumentarse o disminuirse de forma apropiada. Si es necesario, ésta puede inyectarse o infundirse por vía intramuscular, por vía intratorácica o por vía intratumoral. Por otro lado, en el caso de la administración oral, por ejemplo, se administran de 100 a 200 mg al día.

La unidad terapéutica para el gefitinib es tal que se administran 250 mg por vía oral una vez al día.

- 25 La unidad terapéutica para el cetuximab es tal que, por ejemplo, se administran 400 mg/m² el primer día mediante una infusión por goteo intravenoso y, a continuación, se administran 250 mg/m² cada semana mediante una infusión por goteo intravenoso.

La unidad terapéutica para el bevacizumab es tal que, por ejemplo, se administran 3 mg/kg cada semana mediante una infusión por goteo intravenoso.

- 30 La unidad terapéutica para el trastuzumab es tal que, por ejemplo, normalmente para un adulto, una vez al día, se administran inicialmente 4 mg como trastuzumab/kg (masa corporal), seguido de infusión por goteo intravenoso de 2 mg/kg durante un periodo de 90 minutos o más largo cada semana a partir de la segunda administración.

La unidad terapéutica para el exemestano es tal que, por ejemplo, normalmente para un adulto, se administran 25 mg por vía oral una vez al día después de la comida.

- 35 La unidad terapéutica para la leuprorelina (por ejemplo, acetato de leuprorelina) es tal que, por ejemplo, normalmente para un adulto, se administran 11,25 mg por vía subcutánea una vez en 12 semanas.

La unidad terapéutica para el imatinib es tal que, por ejemplo, normalmente para un adulto en la fase crónica de la leucemia mielógena crónica, se administran 400 mg por vía oral una vez al día después de la comida.

- 40 La unidad terapéutica para una combinación de 5-FU y leucovorina es tal que, por ejemplo, se administran 425 mg/m² de 5-FU y 200 mg/m² de leucovorina desde el primer día hasta el quinto día mediante una infusión por goteo intravenoso, y el presente curso se repite con un intervalo de 4 semanas.

La unidad terapéutica para el sorafenib es tal que, por ejemplo, se administran 200 mg por vía oral dos veces al día (400 mg por día) por lo menos 1 hora antes o 2 horas después de la comida.

- 45 La unidad terapéutica para el sunitinib es tal que, por ejemplo, se administran 50 mg por vía oral una vez al día durante cuatro semanas, seguido de 2 semanas sin la misma.

Ejemplos de trabajo

- 50 En una cromatografía de capa fina de los ejemplos y los ejemplos de referencia, se usó gel de sílice ⁶⁰ F₂₅₄ (Merck) como una placa y se usó un detector de UV como un procedimiento de detección. Como gel de sílice para la columna, se usó una columna ultrarrápida de Biotage (SI, NH). En una cromatografía líquida preparativa de fase inversa, se usó XBridge Prep C18 (Waters) como una columna y se usaron una solución de ácido trifluoroacético acuosa al 0,1 % y una solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo una fase móvil. Los espectros de EM se midieron usando un Waters Micromass ZQ2000 (ESI, ESCi). Los espectros de RMN se midieron usando un

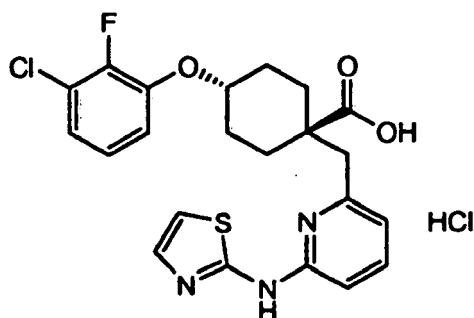
espectrómetro en el tipo de JEOL JNM-AL400 (400 MHz) o Varian MERCURY400 (400 MHz) y todos los 8 valores se representan en ppm. Los puntos de fusión se midieron con una condición de subida de 1 °C/min usando una combinación de FP82HT Hot Stage de Mettler Toledo y Eclipse E600 POL de NIKON.

Los significados de las abreviaturas son según se indica a continuación.

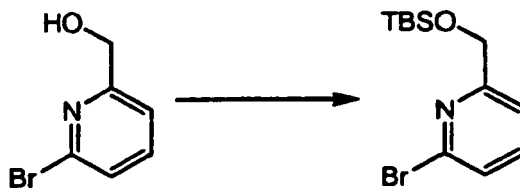
5	s:	singlete
	d:	doblete
	dd:	doble doblete
	t:	triplete
	dt:	doble triplete
10	q:	cuartete
	qui:	quintete
	m:	multiplete
	br:	ancho
	J:	constante de acoplamiento
15	Hz:	hercio
	DMSO-d ₆ :	dimetilsulfóxido-d ₆
	TBS:	grupo terc-butil-(dimetil)sililo
	MOM:	grupo metoximetilo
	TBDPS:	grupo terc-butil-(difeníl)sililo
20	TsOH:	ácido p-toluenosulfónico
	SEM:	grupo (2-(trimetilsilil)-etoxi)-metilo

Ejemplo 1

Síntesis de clorhidrato de ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico

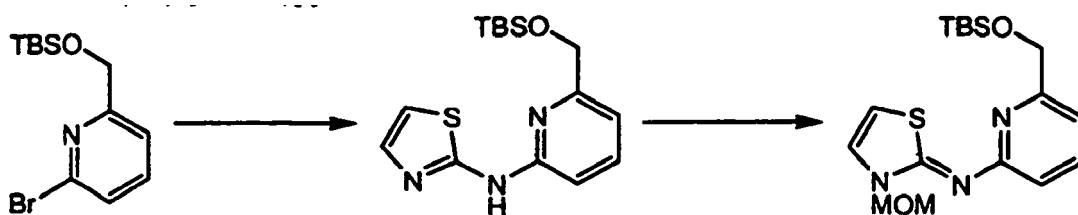


(1) Síntesis de 2-bromo-6-(((terc-butil-(dimetil)silil)-oxi)-etil)-piridina



A una solución de 10 g de (6-bromo-piridin-2-il)-metanol en 50 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron sucesivamente 4 g de imidazol y 8,4 g de cloruro de terc-butildimetilsililo a temperatura ambiente, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación de la adición de agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con n-hexano. La solución de hexano resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

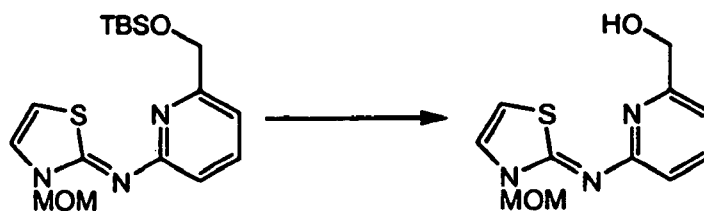
(2) Síntesis de 6-(((terc-butil-(dimetil)silil)-oxi)-metil)-N-((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)-piridin-2-amina



Una mezcla de 15,92 g de 2-bromo-6-(((terc-butil-(dimetil)silil)-oxi)-metil)-piridina, 5,53 g de 2-aminotiazol, 3,04 g de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, 2,72 g de complejo de tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0)-cloroformo, 18,86 g de carbonato de cesio y 100 ml de tolueno se agitó a 120 °C durante una noche, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente y una materia insoluble se retiró por filtración usando Celite. La solución de tolueno resultante se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto.

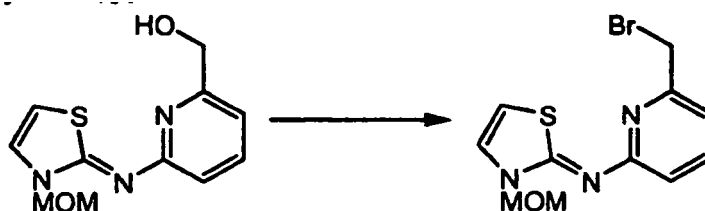
El producto en bruto resultante se suspendió en 100 ml de cloroformo, y a continuación, con enfriamiento con hielo, se añadieron sucesivamente 13,7 ml de N,N-diisopropiletilamina y 4,8 ml de clorometilmetil éter, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. El cloroformo se retiró al vacío y se añadió agua al residuo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano en hexano/ acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(3) Síntesis de 6-(((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)-amino)-piridin-2-il)-metanol



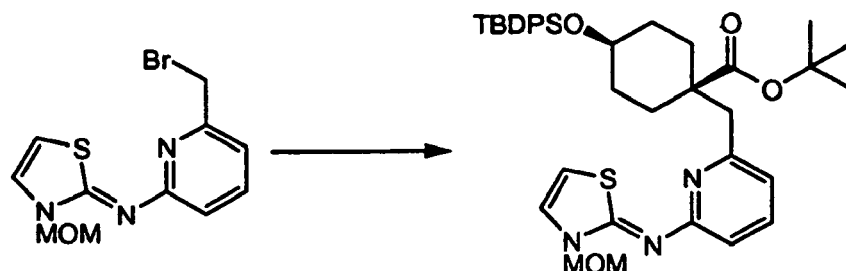
A una solución de 14,28 g de 6-(((terc-butil-(dimetil)silil)-oxi)-metil)-N-((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)-piridin-2-amina en 30 ml de cloroformo y 30 ml de metanol se añadieron 30 ml de ácido trifluoroacético con enfriamiento con hielo, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano en hexano/ acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(4) Síntesis de 6-(bromometil)-N-((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)-piridin-2-amina



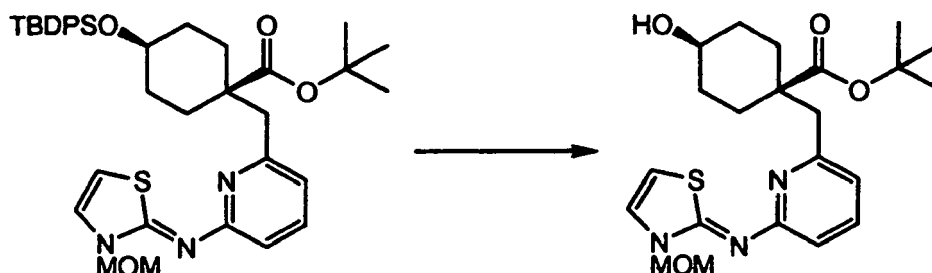
A una solución de 4,43 g de 6-(((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)-amino)-piridin-2-il)-metanol en 40 ml de tetrahidrofurano se añadieron sucesivamente 3,2 ml de trietilamina y 1,5 ml de cloruro de metanosulfonilo con enfriamiento con hielo, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. 0,74 ml de trietilamina y 0,27 ml de cloruro de metanosulfonilo se añadieron sucesivamente a temperatura ambiente, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Un precipitado se retiró por filtración y se lavó con tetrahidrofurano y, a continuación, el filtrado se concentró al vacío. A una solución del residuo resultante en 30 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 4,58 g de bromuro de litio con enfriamiento con hielo, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo resultante se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo en cloroformo/ acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(5) Síntesis de cis-4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-1-((6-(((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo



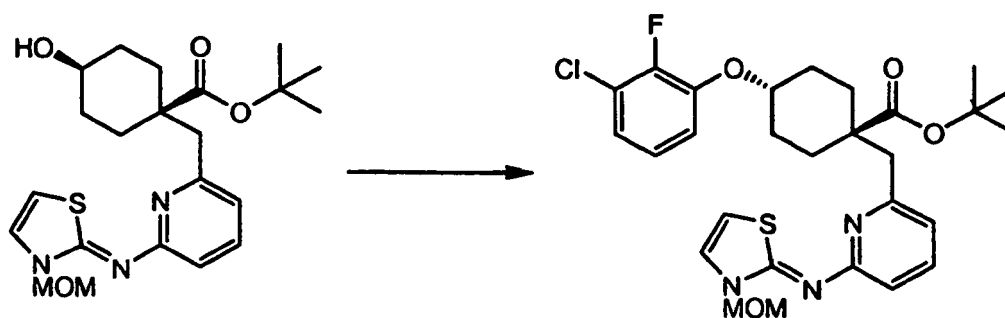
- 5 A una solución de 3,8 ml de diisopropil-amina en tetrahidrofurano se añadieron 17,3 ml de una solución de hexano que contiene 1,58 M de n-butil-litio con enfriamiento con hielo, seguido de la agitación de la mezcla de reacción durante 30 minutos. A continuación de un enfriamiento a -78°C , se añadieron 12 g de 4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo tal como se obtiene en la referencia 1 en 30 ml de tetrahidrofurano a la solución, y la solución resultante se agitó durante 2 horas a -78°C . A la mezcla de reacción se añadieron una solución de 2,87 g de 6-(bromometil)-N-((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)-piridin-2-amina y 7,9 ml de hexametilfosforamida en 20 ml de tetrahidrofurano, seguido de calentamiento gradual de la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano en hexano/ acetato de etilo = 10/1 – 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(6) Síntesis de cis-4-hidroxi-1-((6-(((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo



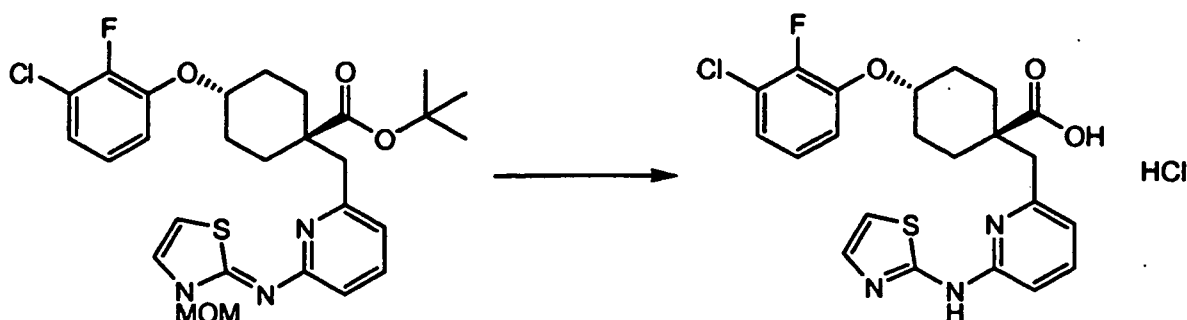
- 20 A una solución de 5,56 g de cis-4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-1-((6-(((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo en 100 ml de tetrahidrofurano se añadieron 49,6 ml de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano a temperatura ambiente, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a 60°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido de dilución con acetato de etilo. La solución resultante se lavó sucesivamente con una solución de salmuera y tampón de fosfato de pH 6,8, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano en hexano/ acetato de etilo = 1/2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(7) Síntesis de trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo



A una mezcla de solución de 4,34 g de cis-4-hidroxi-1-((6-(((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo, 2,93 g de 3-cloro-2-fluorofenol y 5,24 g de trifenilfosfina en 70 ml de tetrahidrofurano se añadieron 3,94 ml de azodicarboxilato de diisopropilo con enfriamiento con hielo, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano en hexano/ acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(8) Síntesis de clorhidrato de ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-(6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico



A 3,9 g de trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo se añadieron 100 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a 90 °C durante 5 horas. A continuación de un enfriamiento la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron 100 ml de terc-butilmetil éter a la mezcla. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con terc-butilmetil éter para dar un sólido incoloro.

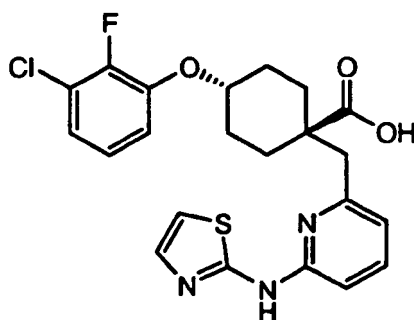
El sólido incoloro resultante se disolvió en 1,2 l de etanol a 80 °C. El etanol se eliminó por destilación para reducirse a aproximadamente un tercio del volumen de la solución. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante una noche. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con etanol enfriado para obtener el compuesto del título como un cristal incoloro.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,60–1,92 (8H, m), 3,03 (2H, s), 4,62 (1H, s a), 6,90 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,05–7,22 (5H, m), 7,53 (1H, d, $J = 4,1$ Hz), 7,74 (1H, t, $J = 7,8$ Hz).

masa: 462, 464 (M + 1)⁺

Ejemplo 2

Síntesis de ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-(6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico



[Procedimiento A]

A 47,9 mg de clorhidrato de ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-(6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico tal como se obtiene en el ejemplo 1 se añadieron sucesivamente 4 ml de agua y 4 ml de etanol, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título como una aguja incolora (pf: 202–222 °C).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,60–1,92 (8H, m), 2,98 (2H, s), 4,61 (1H, s a), 6,71 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,98 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,10–7,22 (3H, m), 7,38 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,6 Hz).

masa: 462, 464 (M + 1)⁺

[Procedimiento B]

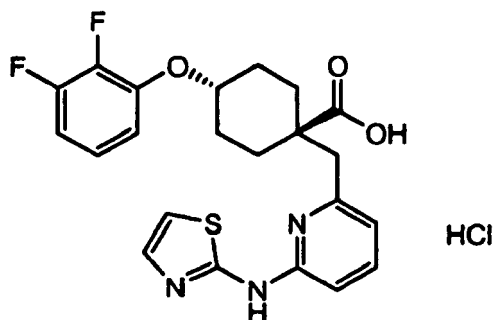
A 460 mg de clorhidrato de ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-(6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico tal como se obtiene en el ejemplo 1 se añadieron sucesivamente 40 ml de agua y 40 ml de etanol, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 días. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título como una placa incolora (pf: 224–242 °C).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,60–1,92 (8H, m), 2,98 (2H, s), 4,61 (1H, s a), 6,71 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,98 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,10–7,22 (3H, m), 7,38 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,6 Hz).

masa: 462, 464 (M + 1)⁺

Ejemplo 3

Síntesis de clorhidrato de ácido trans-4-(2,3-difluorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico



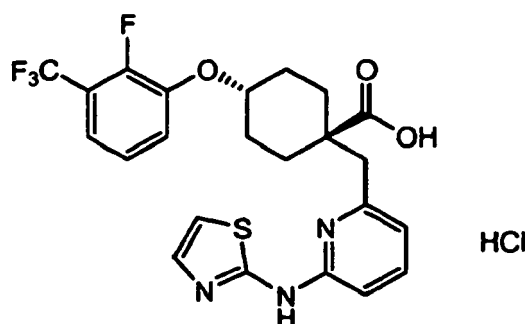
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma forma que en el ejemplo 1, usando 2,3-difluorofenol en lugar de 3-cloro-2-fluorofenol, tal como se usa en la etapa del ejemplo 1 (7).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,60–1,92 (8H, m), 3,02 (2H, s), 4,62 (1H, s a), 6,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,97–7,15 (5H, m), 7,49 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,70 (1H, t, J = 7,8 Hz).

masa: 446 (M + 1)⁺

Ejemplo 4

Síntesis de clorhidrato de ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico

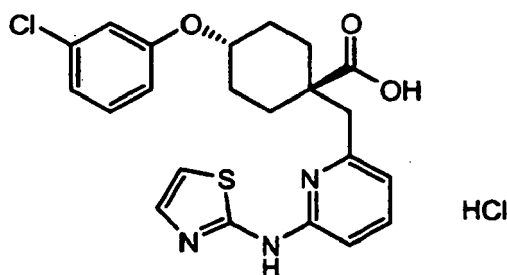


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma forma que en el ejemplo 1, usando 2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenol en lugar de 3-cloro-2-fluorofenol, tal como se usa en la etapa del ejemplo 1 (7).

- 5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,62–1,95 (8H, m), 3,03 (2H, s), 4,68 (1H, s a), 6,89 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,15 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,28–7,35 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,56 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,73 (1H, t, J = 7,8 Hz).
masa: 496 (M + 1)+

Ejemplo 5

- 10 Síntesis de clorhidrato de ácido trans-4-(3-clorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico

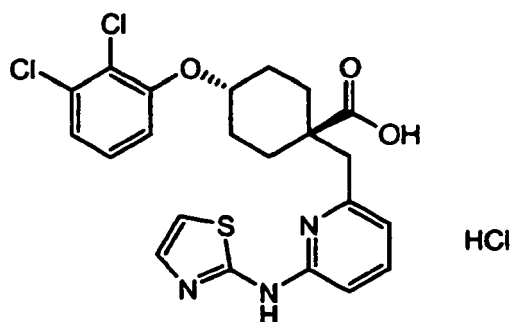


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma forma que en el ejemplo 1, usando 3-clorofenol en lugar de 3-cloro-2-fluorofenol, tal como se usa en la etapa del ejemplo 1 (7).

- 15 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,71–1,87 (4H, m), 1,95–2,13 (4H, m), 3,12 (2H, s a), 4,54 (1H, s a), 6,45 (1H, s a), 6,80–7,01 (5H, m), 7,17–7,25 (2H, m), 7,65 (1H, t, J = 7,8 Hz).
masa: 444, 446 (M + 1)+

Ejemplo 6

- 20 Síntesis de clorhidrato de ácido trans-4-(2,3-diclorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico

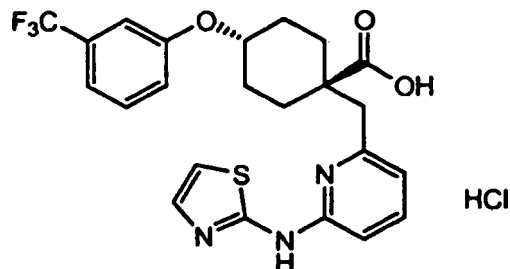


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma forma que en el ejemplo 1, usando 2,3-diclorofenol en lugar de 3-cloro-2-fluorofenol, tal como se usa en la etapa del ejemplo 1 (7).

- 25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,51–1,66 (2H, m), 1,69–1,89 (6H, m), 2,97 (2H, s), 4,72 (1H, s a), 6,75–6,85 (1H, m), 6,95–7,10 (2H, m), 7,10–7,16 (2H, m), 7,25 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,42–7,49 (1H, m), 7,62–7,72 (1H, m).
masa: 478, 480 (M + 1)+

Ejemplo 7

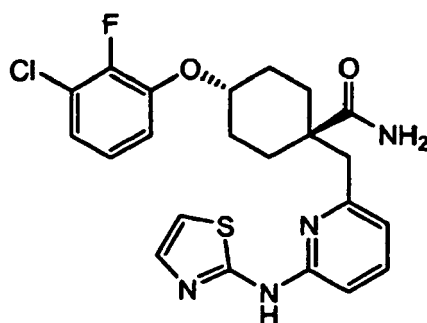
Síntesis de clorhidrato de ácido trans-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico



- 5 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma forma que en el ejemplo 1, usando 3-(trifluorometil)-fenol en lugar de 3-cloro-2-fluorofenol, tal como se usa en la etapa del ejemplo 1 (7).
 RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,72–1,90 (4H, m), 1,91–2,04 (4H, m), 3,18 (2H, s), 4,60–4,66 (1H, m), 7,09–7,16 (3H, m), 7,16–7,22 (2H, m), 7,27 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 7,87 (1H, t, $J = 7,9$ Hz).
 masa: 478 ($M + 1$)⁺

Ejemplo 8

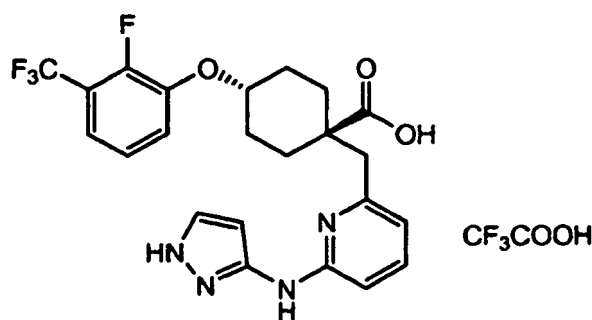
Síntesis de trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxamida



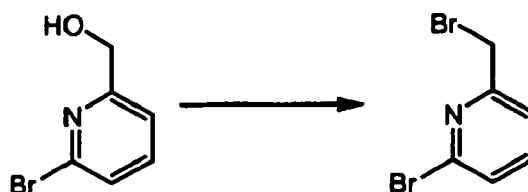
- 15 A una solución de 20 mg de clorhidrato de ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico tal como se obtiene en el ejemplo 1 en 3 ml de cloroformo, se añadieron sucesivamente 21 mg de cloruro de amonio, 0,056 ml de trietilamina, 31 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol y 38 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a temperatura ambiente, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. A continuación de la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por una cromatografía de capa fina preparativa (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), cloroformo/ metanol = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
 20 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,63–1,93 (8H, m), 2,92 (2H, s), 4,55 (1H, s), 6,68 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,85 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,94 (2H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,05–7,20 (3H, m), 7,25 (1H, s), 7,35 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 7,55 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 11,13 (1H, s).
 25 masa: 461, 463 ($M + 1$)⁺

Ejemplo 9

Síntesis de trifluoroacetato de ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico



(1) Síntesis de 2-bromo-6-(bromometil)-piridina



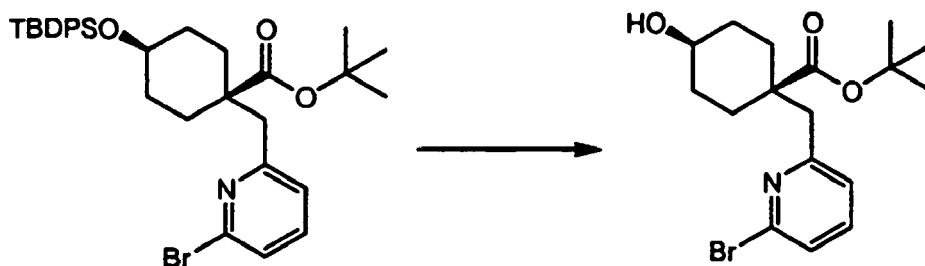
A una solución de 498 mg de (6-bromo-piridin-2-il)-metanol en 6 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron sucesivamente 1,15 ml de diisopropilamina y una solución de 695 mg de metanosulfónico anhídrido en 2 ml de N,N-dimetilformamida con enfriamiento con hielo, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se añadieron 693 mg de bromuro de litio a la solución, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación de la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/ acetato de etilo = 20/1 – 3/2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(2) Síntesis de cis-1-((6-bromopiridin-2-il)-metil)-4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo



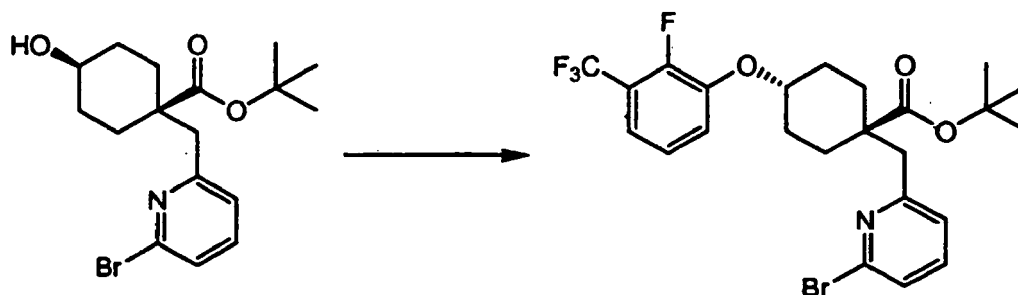
(3) Síntesis de cis-1-((6-bromopiridin-2-il)-metil)-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo

A una solución de 0,82 ml de diisopropil-amina en 20 ml de tetrahidrofurano se añadieron 3,7 ml de una solución de hexano que contiene 1,58 M de n-butil-litio con enfriamiento con hielo, seguido de la agitación de la mezcla de reacción durante 30 minutos. A continuación de un enfriamiento la mezcla de reacción a -78°C , una solución de 2,67 g de 4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo tal como se obtiene en la referencia 1 en 10 ml de tetrahidrofurano se añadió a la solución, y la solución resultante se agitó durante 1 hora a -78°C . A la mezcla de reacción se añadieron una solución de 980 mg de 2-bromo-6-(bromometil)-piridina y 2,7 ml de hexametilfosforamida en 5 ml de tetrahidrofurano, seguido de calentamiento gradual de la mezcla de reacción a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, seguido de la extracción con cloroformo. La solución de cloroformo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/ acetato de etilo = 100/1 – 9/1) para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido.



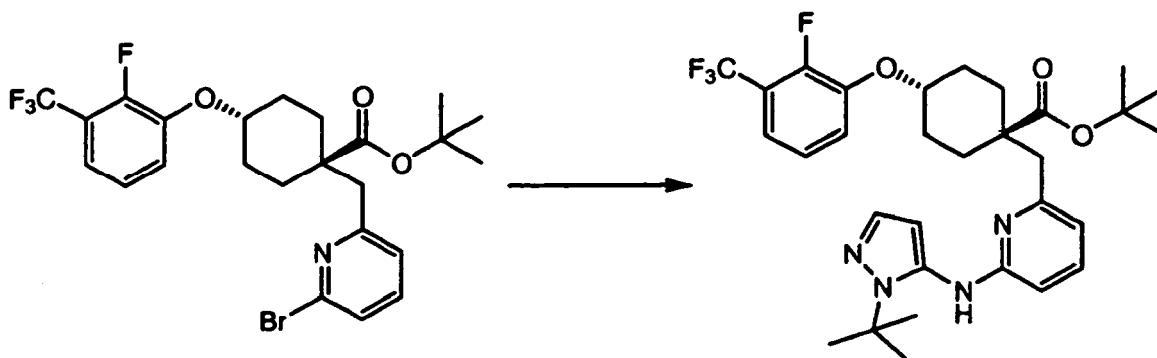
A una solución de 1,6 g de cis-1-((6-bromopiridin-2-il)-metil)-4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo en 30 ml de tetrahidrofurano se añadieron 16 ml de solución de tetrahidrofurano que contiene fluoruro de tetrabutilamonio 1 M a temperatura ambiente, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido de dilución con cloroformo. La solución resultante se lavó sucesivamente con una solución de salmuera y tampón de fosfato de pH 6,8, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/ acetato de etilo = 8/1 en acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(4) Síntesis de trans-1-((6-bromopiridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo



A una solución de 150 mg de cis-1-((6-bromopiridin-2-il)-metil)-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo, 219 mg de 2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenol y 320 mg de trietilfosfina en 2,5 ml de tetrahidrofurano se añadieron 0,24 ml de azodicarboxilato de diisopropilo con enfriamiento con hielo, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/ acetato de etilo = 50/1 - 4/1) para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido.

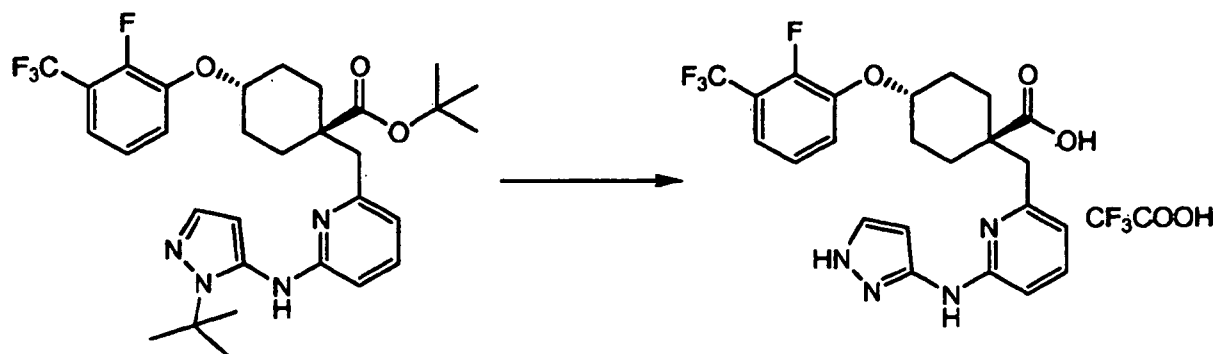
(5) Síntesis de trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 140 mg de trans-1-((6-bromopiridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo, 102 mg de p-toluenosulfonato de 1-terc-butil-1H-pirazol-5-amina tal como se obtiene en la referencia 4, 25,4 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, 21,6 mg de complejo de tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0)-cloroformo, 139 mg de fosfato de potasio y 4 ml de 1,4-dioxano se agitó a 100 °C durante una noche, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. Una materia insoluble se retiró por filtración usando Celite y se lavó con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo resultante se lavó con agua, se

secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/ acetato de etilo = 20/1 – 3/2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

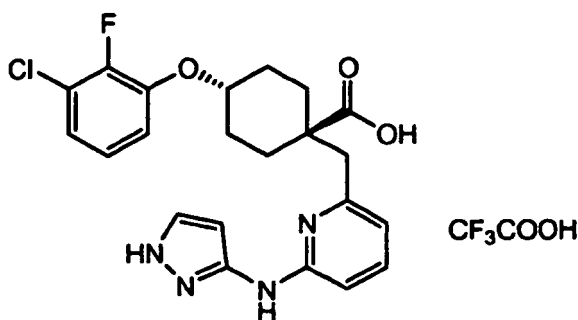
- 5 (6) Síntesis de trifluoroacetato de ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico



- 10 Una solución de 88,8 mg de trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo en 1 ml de ácido fórmico se agitó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido de concentración al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía líquida preparativa de fase inversa, seguido de la concentración de la fracción obtenida al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.
RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,82–2,17 (8H, m), 3,24 (2H, s), 4,70 (1H, s), 6,18 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,19–7,31 (3H, m), 7,45 (1H, dt, $J = 8,4, 2,8$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,06 (1H, dd, $J = 8,8, 7,2$ Hz).
masa: 479 ($M + 1$)⁺

15 Ejemplo 10

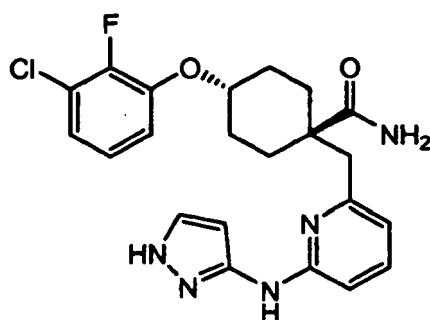
Síntesis de trifluoroacetato de ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico



- 20 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma forma que en el ejemplo 9, usando 3-cloro-2-fluorofenol en lugar de 2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenol, tal como se usa en la etapa del ejemplo 9 (4).
RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,79–2,15 (8H, m), 3,20 (2H, s), 4,62 (1H, s), 6,18 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,01–7,15 (4H, m), 7,20 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,04 (1H, dd, $J = 8,8, 7,2$ Hz).
masa: 445, 447 ($M + 1$)⁺

25 Ejemplo 11

Síntesis de trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxamida

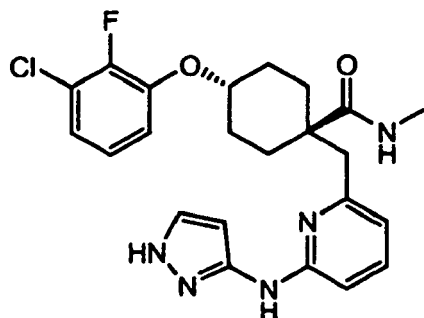


A una solución de 32,1 mg de trifluoroacetato de ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico tal como se obtiene en el ejemplo 10 en 1 ml de dimetilsulfóxido se añadieron sucesivamente 7,5 mg de cloruro de amonio, 0,038 ml de trietilamina, 20,2 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol y 24,6 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a temperatura ambiente, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por una cromatografía líquida preparativa de fase inversa, seguido de cromatografía de capa fina preparativa (NH-PLC05 (FUJI SILYSIA CHEMICAL), cloroformo/ metanol = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,82–2,00 (8H, m), 3,04 (2H, s), 4,55 (1H, s), 5,75 (1H, s a), 6,60–6,80 (2H, m), 7,00–7,10 (3H, m), 7,44 (1H, s a), 7,50 (1H, t, J = 8,0 Hz).
masa: 444, 446 ($\text{M} + 1$)⁺

Ejemplo 12

Síntesis de trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-N-metil-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxamida

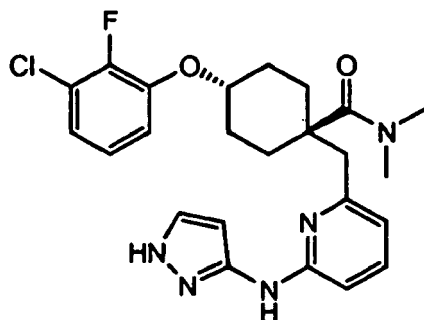


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma forma que en el ejemplo 11, usando clorhidrato de metilamina en lugar de cloruro de amonio, tal como se usa en el ejemplo 11.

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,73–2,03 (8H, m), 2,62 (3H, s), 2,98 (2H, s), 4,54 (1H, s), 6,08 (1H, s a), 6,62 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,70–6,80 (1H, m), 7,01–7,11 (3H, m), 7,46 (1H, s a), 7,49 (1H, t, J = 7,6 Hz).
masa: 458, 460 ($\text{M} + 1$)⁺

Ejemplo 13

Síntesis de trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-N,N-dimetil-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxamida



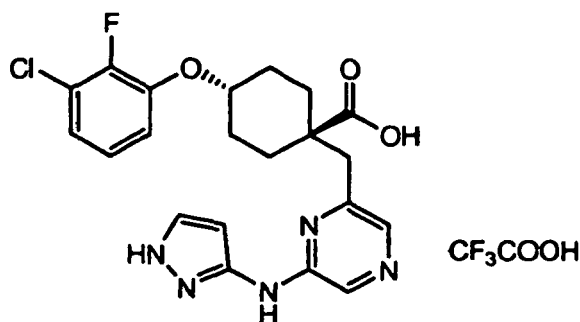
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma forma que en el ejemplo 11, usando clorhidrato de dimetilamina en lugar de cloruro de amonio, tal como se usa en el ejemplo 11.

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,75–1,87 (2H, m), 1,90–2,03 (4H, m), 2,18–2,30 (2H, m), 3,02 (3H, s a), 3,10 (3H, s a), 4,56 (1H, s), 5,83 (1H, s a), 6,55–6,80 (2H, m), 7,40–7,10 (3H, m), 7,35–7,65 (2H, m).

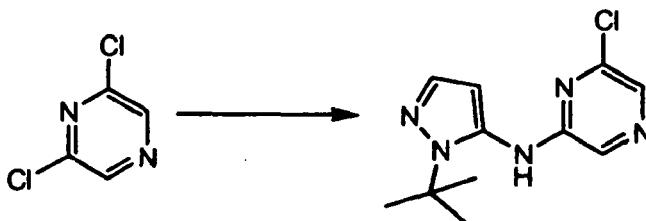
masa: 472, 474 ($\text{M} + 1$)⁺

Ejemplo 14

Síntesis de trifluoroacetato de ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-pirazin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico

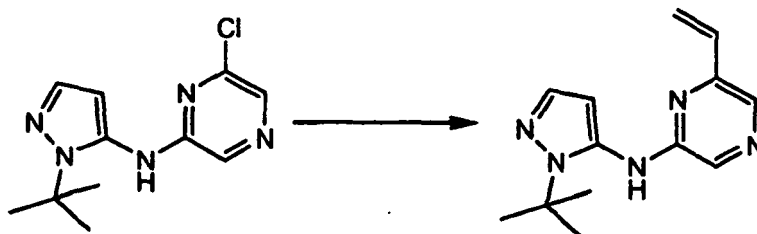


(1) Síntesis de N-(1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-6-cloropirazin-2-amina



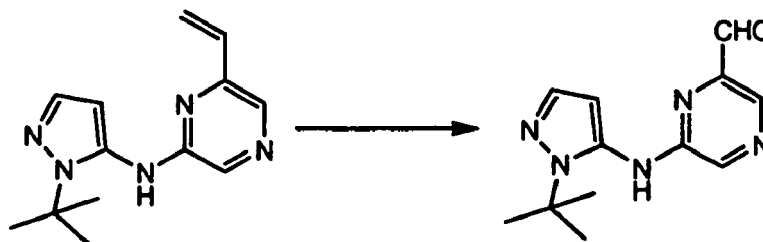
Una mezcla de 60,6 g de 2,6-dicloropirazina, 62,2 g de 1-terc-butil-1H-pirazol-5-amina tal como se obtiene en la referencia 3, 23,5 g de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno, 21,0 g de complejo de tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0)-cloroformo, 172,6 g de fosfato de potasio y 1,17 l de 1,4-dioxano se agitó a 100 °C durante una noche, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. Una materia insoluble se retiró por filtración usando Celite y se lavó con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo resultante se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/ acetato de etilo = 4/1 – 2/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

(2) Síntesis de N-(1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-6-vinilpirazin-2-amina



Una mezcla de 65,04 g de N-(1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-6-cloropirazin-2-amina, 41,6 g de viniltrifluoroborato de potasio, 4,22 g de complejo de (1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno)-dicloropaladio (II) diclorometano, 72 ml de trietilamina y 685 ml de 1-propanol se agitó a 110 °C durante una noche, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, y una materia insoluble se retiró por filtración usando Celite. La solución de acetato de etilo resultante se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se suspendió en 100 ml de acetato de etilo, y se añadieron 400 ml de diisopropil éter a la mezcla. El precipitado obtenido se recogió para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido.

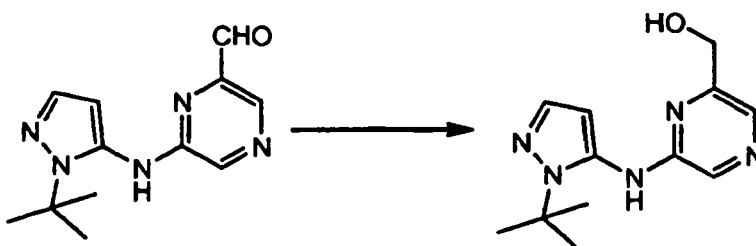
(3) Síntesis de 6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-pirazin-2-carbaldehído



A una solución de 56,36 g de N-(1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-6-vinilpirazin-2-amina en 570 ml de acetonitrilo se añadieron sucesivamente 48,9 g de N-óxido de N-metilmorfolina y 215 ml de una solución de tetróxido de osmio acuosa 0,1 M a temperatura ambiente, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. A continuación de la adición de 73 g de sodio sulfito y 580 ml de agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto.

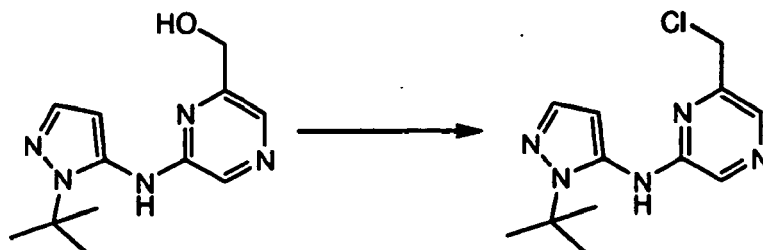
A una solución del residuo obtenido en 572 ml de acetonitrilo y 858 ml de agua se añadieron 62,8 g de peryodato de sodio con enfriamiento con hielo, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo en cloroformo/ metanol = 20/1) para dar el compuesto del título como un aceite de color marrón oscuro.

(4) Síntesis de 6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-pirazin-2-il)-metanol



A una solución de 14,99 g de 6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-pirazin-2-carbaldehído en 235 ml de etanol se añadieron 2,31 g de borohidruro de sodio con enfriamiento con hielo, seguido de la agitación de la mezcla de reacción durante 1 hora. A continuación de añadir lentamente 61 ml de ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo, el etanol se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con agua, y se extrajo con cloroformo. La solución de cloroformo resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo en cloroformo/ metanol = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

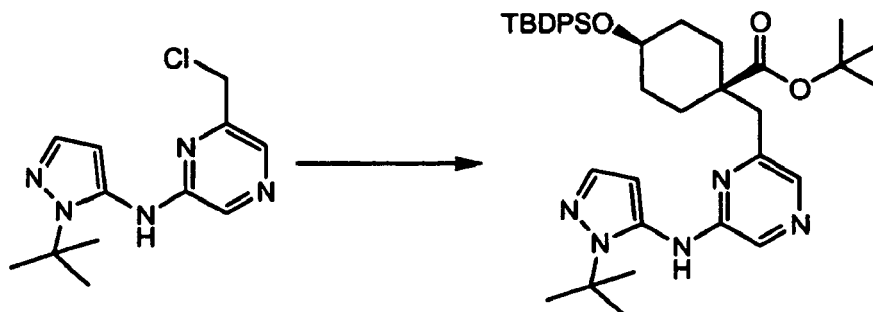
(5) Síntesis de N-(1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-6-(clorometil)-pirazin-2-amina



A una solución de 507,3 mg de 6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-pirazin-2-il)-metanol en 6,8 ml de cloroformo, se añadieron sucesivamente 1,08 ml de diisopropiletilamina y 0,24 ml de cloruro de metilsulfonilo con enfriamiento con hielo, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron sucesivamente 442,9 mg de cloruro de litio y 6,8 ml de N,N-dimetilformamida, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación de la dilución de la mezcla de reacción con acetato de etilo, la solución de acetato de etilo se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/ acetato de

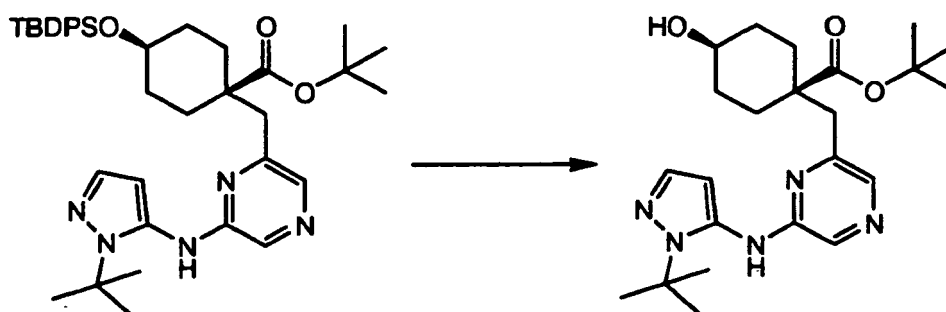
etilo = 20/1 – 1/4) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

(6) Síntesis de cis-4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-pirazin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo



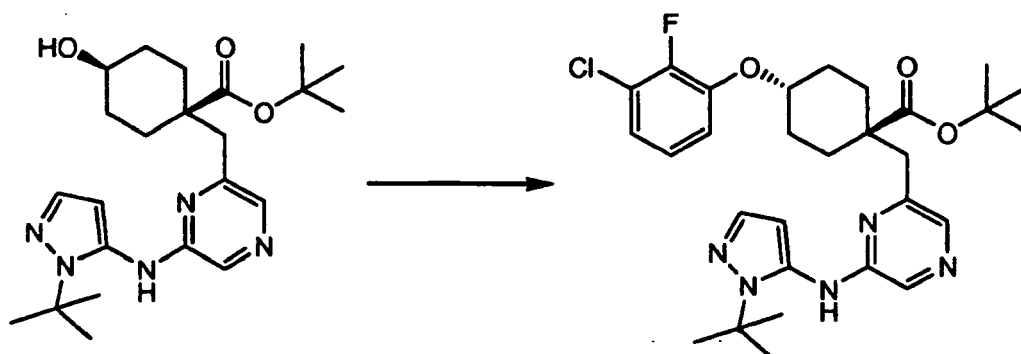
- 5 A una solución de 0,15 ml de diisopropil-amina en 4,2 ml de tetrahidrofurano se añadieron 0,7 ml de una solución de hexano que contiene 1,58 M de n-butil-litio con enfriamiento con hielo, seguido de la agitación de la mezcla de reacción durante 30 minutos. A continuación de un enfriamiento a -78°C , una solución de 488 mg de 4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo tal como se obtiene en la referencia 1 en 2 ml de tetrahidrofurano se añadió a la solución. La solución resultante se agitó durante 1 hora a -78°C . A la mezcla de reacción se añadieron una solución de 115 mg de N-(1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-6-(clorometil)-pirazin-2-amina y 0,5 ml de hexametilfosforamida en 1,5 ml de tetrahidrofurano, seguido de calentamiento gradual de la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, seguido de la extracción con cloroformo. La solución de cloroformo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano en hexano/ acetato de etilo = 1/4) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

(7) Síntesis de cis-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-pirazin-2-il)-metil)-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo



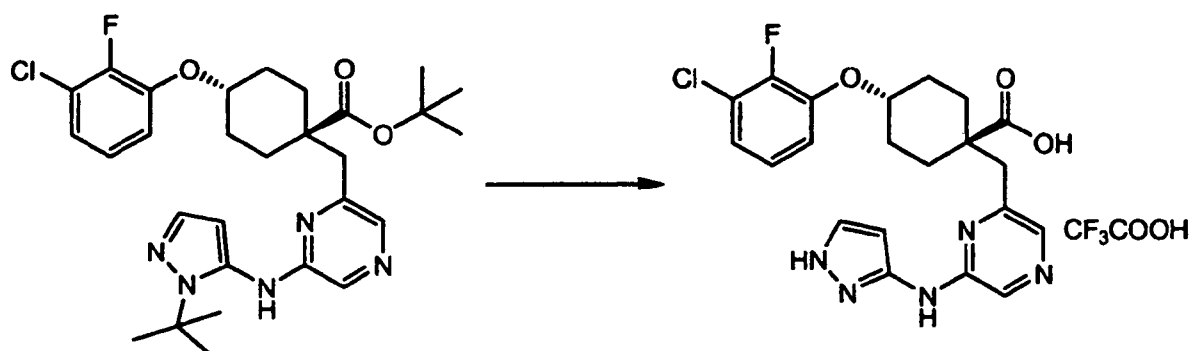
- 20 A una solución de 60,5 mg de cis-4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-pirazin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo en 1 ml de tetrahidrofurano se añadieron 0,36 ml de solución de tetrahidrofurano que contiene fluoruro de tetrabutilamonio 1 M a temperatura ambiente, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a 60°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido de dilución con cloroformo. La solución resultante se lavó sucesivamente con una solución de salmuera y tampón de fosfato de pH 6,8, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/ metanol = 50/1 – 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

(8) Síntesis de trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-pirazin-2-il)-metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo



A una solución de 28,9 mg de cis-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-pirazin-2-il)-metil)-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo, 30 mg de 3-cloro-2-fluorofenol y 52,2 mg de trifenilfosfina en 0,5 ml de tetrahidrofurano se añadieron 0,04 ml de azodicarboxilato de diisopropilo con enfriamiento con hielo, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó por una cromatografía de capa fina preparativa (NH-PLC05 (FUJII SILYSIA CHEMICAL), hexano/ acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

(9) Síntesis de trifluoroacetato de ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-pirazin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico



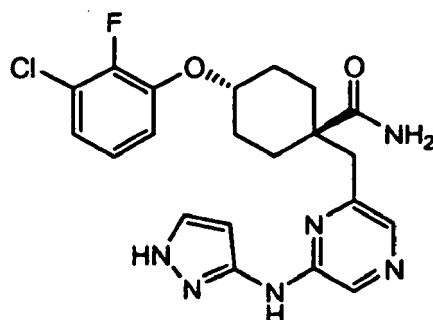
Una solución de 16,2 mg de trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-pirazin-2-il)-metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo en 0,5 ml de ácido fórmico se agitó a 100 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido de concentración al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía líquida preparativa de fase inversa, seguido de la concentración de la fracción obtenida al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ¹H (CD₃OD) δ: 1,75–2,04 (8H, m), 3,05 (2H, s), 4,53–4,59 (1H, m), 6,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,98–7,09 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,84 (1H, s), 8,17 (1H, s).

masa: 446, 448 (M + 1)⁺

Ejemplo 15

Síntesis de trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-pirazin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxamida

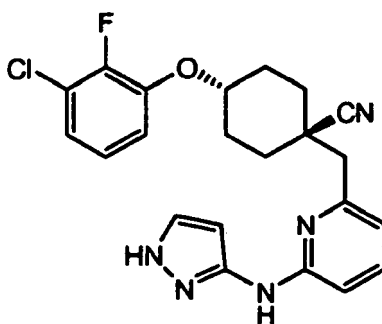


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de la misma forma que en el ejemplo 11, usando trifluoroacetato de ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-pirazin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico tal como se obtiene en el ejemplo 14 en lugar de trifluoroacetato de ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-etil)-ciclohexanocarboxílico, tal como se usa en el ejemplo 11.

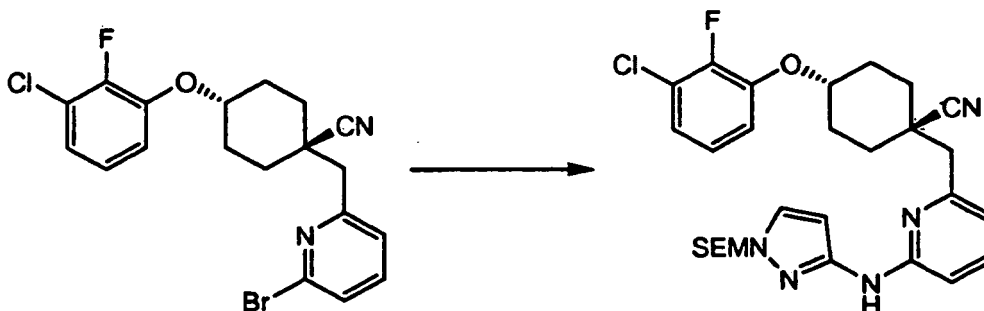
RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,62–1,93 (8H, m), 2,82 (2H, s), 4,54 (1H, s a), 6,50 (1H, s a), 6,93 (1H, s a), 7,06–7,22 (3H, m), 7,26 (1H, s a), 7,55 (1H, s a), 7,67 (1H, s), 8,28 (1H, s a), 9,60 (1H, s a).
masa: 445, 447 ($M + 1$)⁺

Ejemplo 16

- 10 Síntesis de trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarbonitrilo

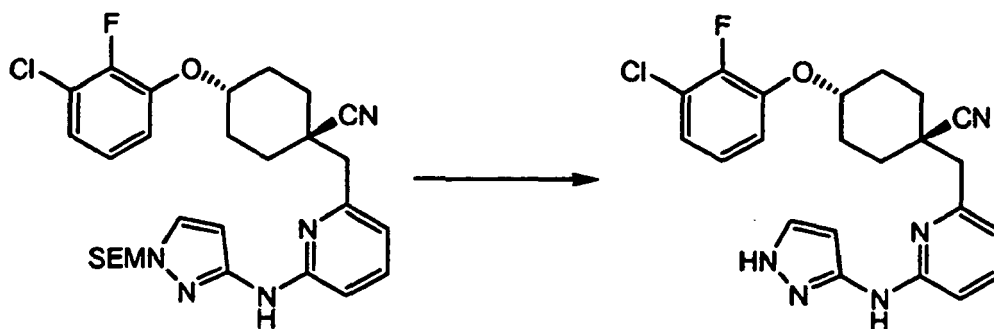


(1) Síntesis de trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-((1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)-metil)-1H-pirazol-3-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarbonitrilo



- 15 Una mezcla de 71,2 mg de trans-1-((6-bromopiridin-2-il)-metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-ciclohexanocarbonitrilo que se sintetiza de la misma forma que en las etapas del ejemplo 9 (2) a 9(4) usando 4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-ciclohexanocarbonitrilo tal como se obtiene en la referencia 2 en lugar de 4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo, tal como se usa en la etapa del ejemplo 9 (2); 53,7 mg de 1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)-metil)-1H-pirazol-3-amino, 29,2 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno; 26,1 mg de complejo de tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0)-cloroformo; 89,2 mg de fosfato de potasio; y 3 ml de 1,4-dioxano, se agitó a 100 °C durante una noche, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. Una materia insoluble se retiró por filtración usando Celite y se lavó con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo resultante se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/ acetato de etilo = 20/1 – 3/2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(2) Síntesis de trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarbonitrilo

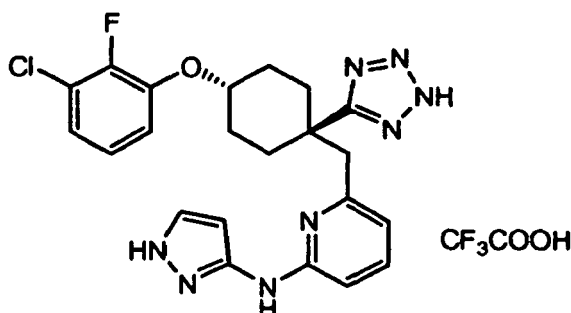


Una solución de 29,6 mg de trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-(6-((1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)-metil)-1H-pirazol-3-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarbonitrilo en 1 ml de ácido trifluoroacético y 0,1 ml de agua se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación de la adición de hidróxido de sodio 2 M a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por una cromatografía de capa fina preparativa (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), cloroformo/ metanol = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

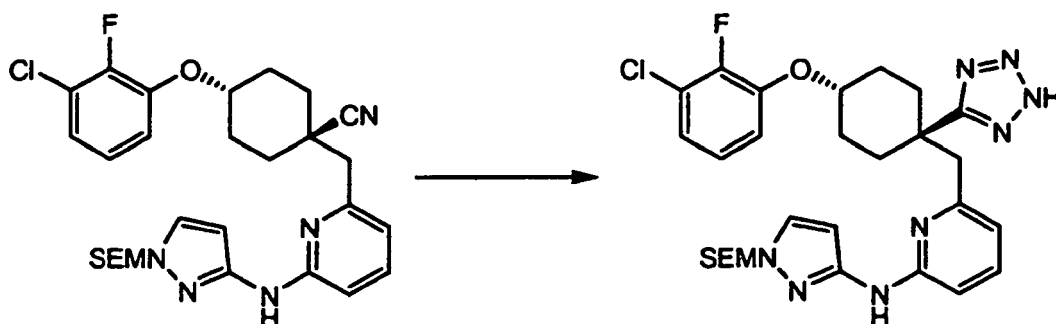
RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,81–2,01 (6H, m), 2,02–2,15 (2H, m), 2,99 (2H, s), 4,58 (1H, s), 6,11 (1H, s), 6,78 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,85–6,93 (2H, m), 6,94–7,03 (2H, m), 7,30 (1H, s a), 7,47 (1H, s), 7,51 (1H, t, J = 7,8 Hz).
masa: 426, 428 (M + 1)⁺

Ejemplo 17

Síntesis de trifluoroacetato de 6-((trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-(2H-tetrazol-5-il)-ciclohexil)-metil)-N-1H-pirazol-3-il-piridin-2-amina

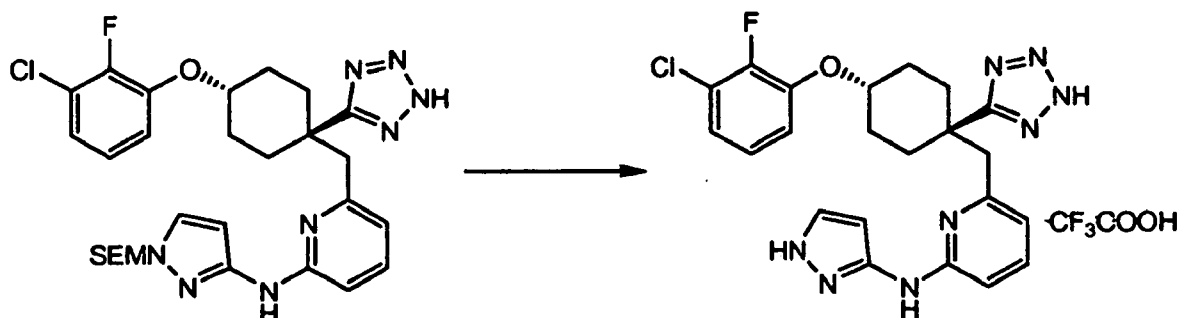


(1) Síntesis de 6-((trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-(2H-tetrazol-5-il)-ciclohexil)-metil)-N-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)-metil)-1H-pirazol-3-il)-piridin-2-amina



Una mezcla de 34,2 mg de trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-((1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)-metil)-1H-pirazol-3-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarbonitrilo tal como se obtiene en la etapa del ejemplo 16 (1), 40,0 mg de azida de sodio, 84,7 mg de clorhidrato de trietilamina y 2 ml de tolueno se agitó a 100 °C durante una noche, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. A continuación de la adición de ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por una cromatografía de capa fina preparativa (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), cloroformo/ metanol = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(2) Síntesis de trifluoroacetato de 6-((trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-(2H-tetrazol-5-il)-ciclohexil)-metil)-N-1H-pirazol-3-il-piridin-2-amina



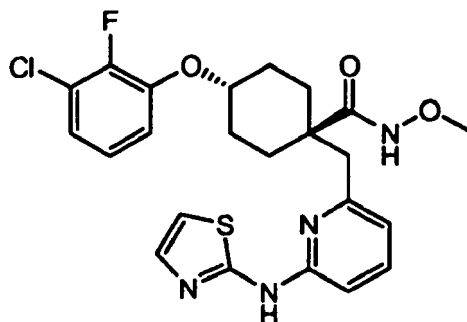
Una solución de 7,8 mg de 6-((trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-(2H-tetrazol-5-il)-ciclohexil)-metil)-N-(1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)-metil)-1H-pirazol-3-il)-piridin-2-amina en 2 ml de ácido trifluoroacético y 0,2 ml de agua se agitó a temperatura ambiente durante una noche, seguido de concentración al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía líquida preparativa de fase inversa, seguido de la concentración de la fracción obtenida al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,49–1,62 (2H, m), 1,99–2,10 (2H, m), 2,23–2,40 (4H, m), 3,27–3,33 (2H, m), 4,50–4,55 (1H, m), 6,10 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 6,70 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,99–7,14 (4H, m), 7,73 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,92 (1H, dd, $J = 8,8, 7,2$ Hz).

masa: 469, 471 ($M + 1$)⁺

Ejemplo 18

Síntesis de trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-N-metoxi-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxamida



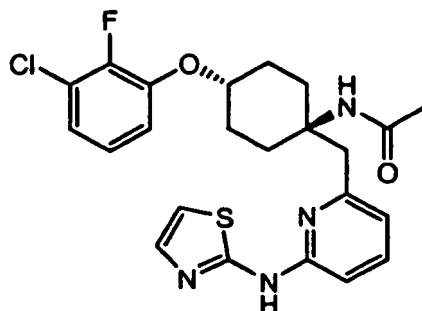
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de la misma forma que en el ejemplo 8, usando clorhidrato de O-metil-hidroxil-amina en lugar de cloruro de amonio, tal como se usa en el ejemplo 8.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,80–2,15 (8H, m), 3,07 (2H, s), 3,64 (3H, s), 4,46 (1H, s a), 6,60 (1H, s), 6,70–7,03 (5H, m), 7,31 (1H, s), 7,47 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 9,39 (1H, s a).

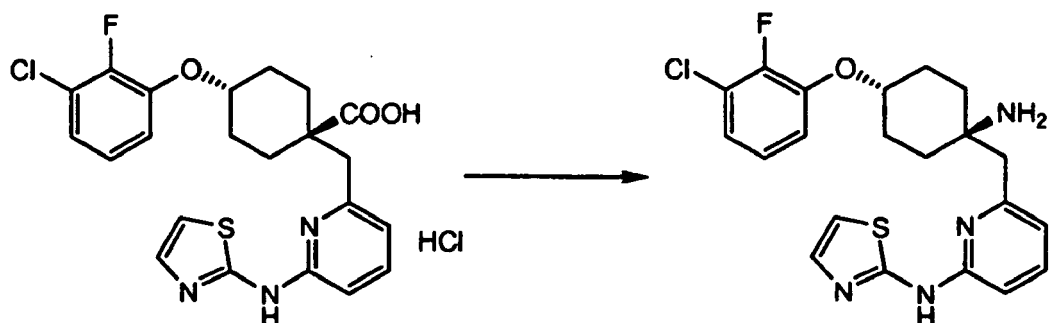
masa: 491, 493 ($M + 1$)⁺

Ejemplo 19

Síntesis de N-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)acetamida

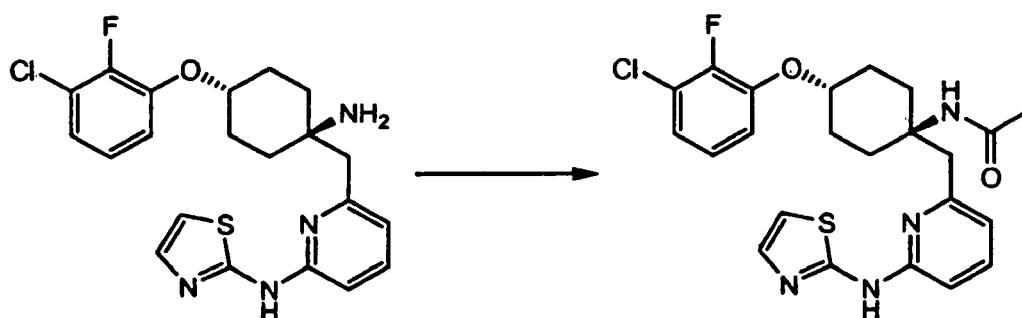


(1) Síntesis de 6-((trans-1-amino-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-ciclohexil)-metil)-N-1,3-tiazol-2-il-piridin-2-amina



A una suspensión de 99,7 mg de clorhidrato de ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico tal como se obtiene en el ejemplo 1 en 5 ml de 1,4-dioxano se añadieron sucesivamente 0,084 ml de trietilamina y 0,052 ml de difenilfosforilazida a temperatura ambiente, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. 0,056 ml de trietilamina y 0,034 ml de difenilfosforilazida se añadieron a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, a 50 °C durante 1 hora y a 100 °C durante una noche. A continuación de un enfriamiento la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 2 M a la mezcla de reacción, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a 70 °C durante 3 horas. A continuación de un enfriamiento la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido de sodio 1 M seguido de extracción con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía líquida preparativa de fase inversa. La fracción obtenida se concentró al vacío, se basificó con bicarbonato de sodio saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(2) Síntesis de N-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)acetamida



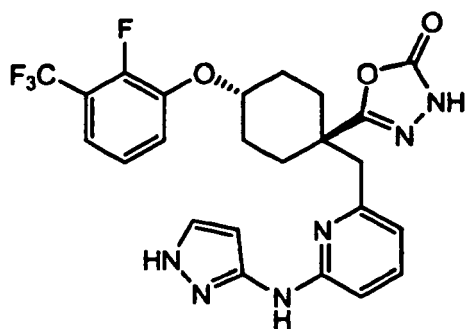
A una solución de 26 mg de 6-((trans-1-amino-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-ciclohexil)-metil)-N-1,3-tiazol-2-il-piridin-2-amina en 2 ml de piridina se añadieron 0,0068 ml de anhídrido acético a temperatura ambiente, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación de la concentración de la mezcla de reacción al vacío, el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo resultante se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por una cromatografía de capa fina preparativa (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), cloroformo/ metanol = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,84 (3H, s), 1,80–1,98 (2H, m), 2,31–2,49 (2H, m), 3,26 (2H, s), 4,45 (1H, s a), 5,92 (1H, s), 6,75–7,01 (6H, m), 7,48 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,56 (1H, t, J = 7,6 Hz).

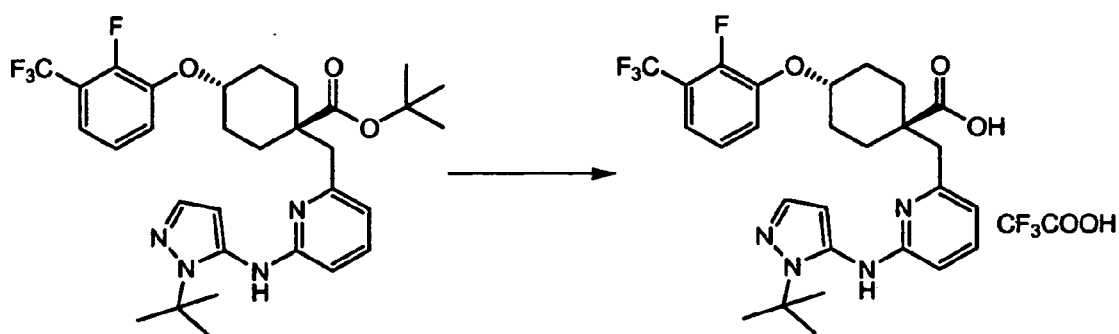
masa: 475, 477 (M + 1)⁺

Ejemplo 20

Síntesis de 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

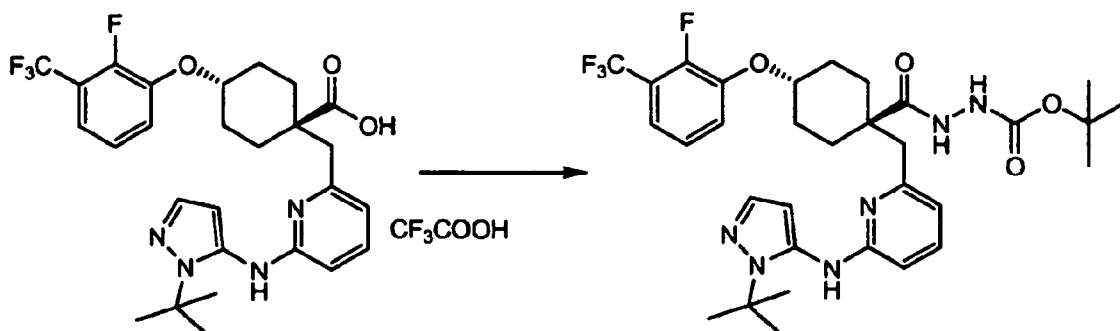


(1) Síntesis de trifluoroacetato de ácido trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico



5 A una solución de 2,51 g de trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo tal como se obtiene en la etapa del ejemplo 9 (5) en 39 ml de cloroformo, se añadieron 19 ml de ácido trifluoroacético a 0 °C, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. La solución resultante se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

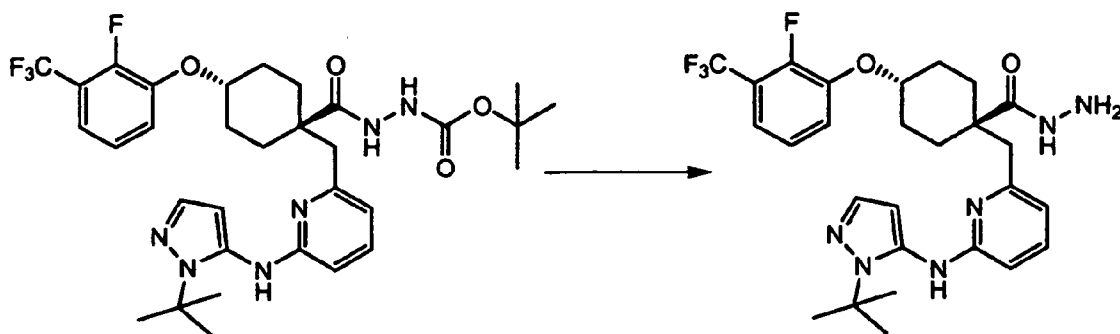
10 (2) Síntesis de 2-((trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexil)carbonil)hidrazinacarboxilato de terc-butilo



15 A una solución de 3,2 g de trifluoroacetato de ácido trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico en 14,1 ml de cloroformo, se añadieron sucesivamente 5,62 g de carbazato de terc-butilo, 3,27 g de 1-hidrato de hidroxibenzotriazol y 4,13 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a temperatura ambiente, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. A continuación de la adición de acetato de etilo a la mezcla de reacción, la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano en hexano/ acetato de etilo = 1/4) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

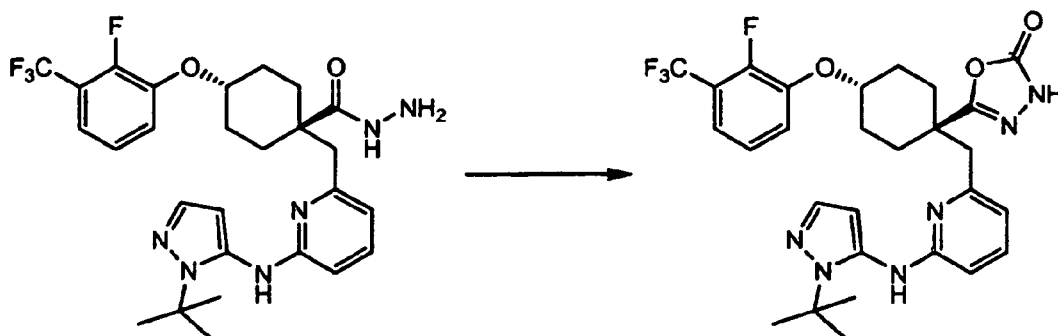
20

(3) Síntesis de trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexanocarbohidrazida



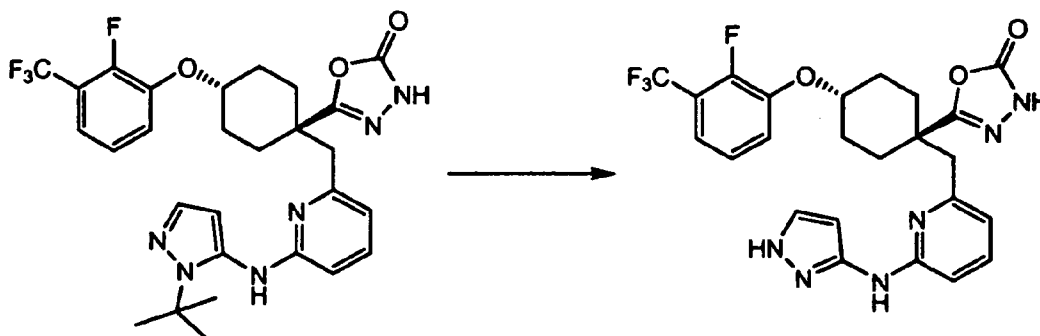
A una solución de 2,93 g de 2-((trans-1-((6-((1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexil)carbonil)hidrazinacarboxilato de terc-butilo en 30 ml de cloroformo, se añadieron 15 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación de la concentración de la mezcla de reacción al vacío, el residuo resultante se disolvió en cloroformo. La solución de cloroformo se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo en cloroformo/ metanol = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(4) Síntesis de 5-(trans-1-((6-((1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



A una solución de 1,9 g de trans-1-((6-((1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexanocarbohidrazida en 35 ml de tetrahydrofurano se añadieron 3,05 ml de N,N-diisopropiletilamina y 1,70 g de 1,1'-carbonildiimidazol a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, seguido de la concentración de la solución resultante al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo en cloroformo/ metanol = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(5) Síntesis de 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



Una solución de 2,11 g de 5-(trans-1-((6-((1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona en 37 ml de ácido fórmico se agitó a 95 °C durante 1,5 horas. A continuación de la concentración de la mezcla de reacción al vacío, el residuo resultante se basificó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con cloroformo. La solución de cloroformo se lavó sucesivamente con

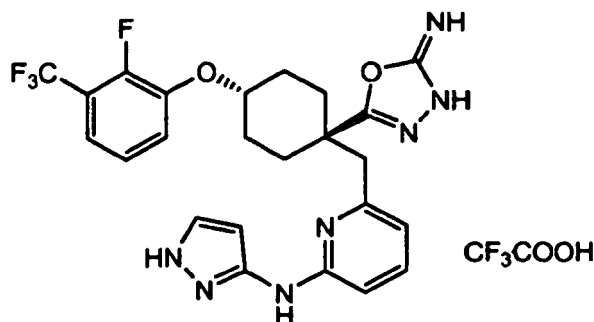
agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo en cloroformo/ metanol = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,63–1,80 (2H, m), 1,89–2,07 (6H, m), 3,02 (2H, s), 4,47–4,53 (1H, m), 6,23 (1H, s a), 6,50 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,61 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,06 (1H, s a), 7,10–7,22 (3H, m), 7,35–7,42 (2H, m).

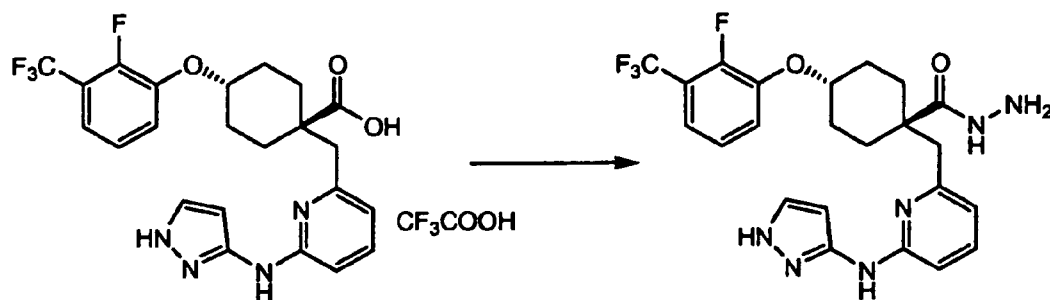
masa: 519 ($M + 1$)⁺

Ejemplo 21

Síntesis de trifluoroacetato de 6-((trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-(5-imino-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-ciclohexil)-metil)-N-1H-pirazol-3-il-piridin-2-amina

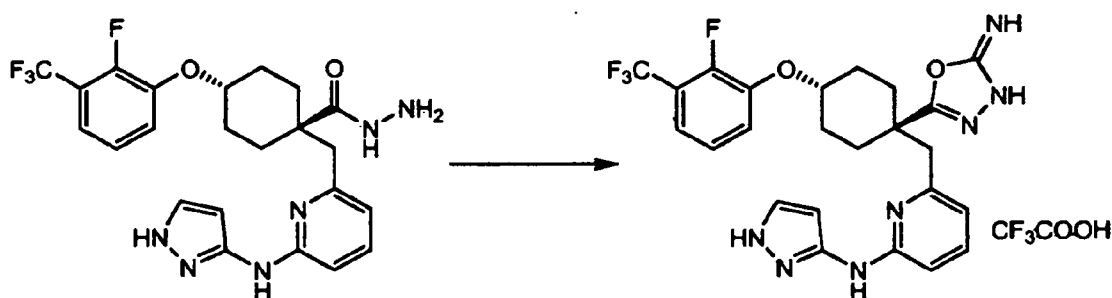


(1) Síntesis de trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxihidrazida



A una solución de 33,8 mg de trifluoroacetato de ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico tal como se obtiene en el ejemplo 9 en 1,5 ml de dimetilsulfóxido se añadieron sucesivamente 59,9 mg de diclorhidrato de hidrazina, 0,2 ml de N,N-diisopropiletilamina, 26,2 mg de 1-hidrato de hidroxibenzotriazol y 32,9 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a temperatura ambiente, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante una noche. A continuación de la adición de acetato de etilo a la mezcla de reacción, la capa orgánica se lavó sucesivamente con hidróxido de sodio 2 M y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por una cromatografía de capa fina preparativa (KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), cloroformo/ metanol = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(2) Síntesis de trifluoroacetato de 6-((trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-(5-imino-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-ciclohexil)-metil)-N-1H-pirazol-3-il-piridin-2-amina



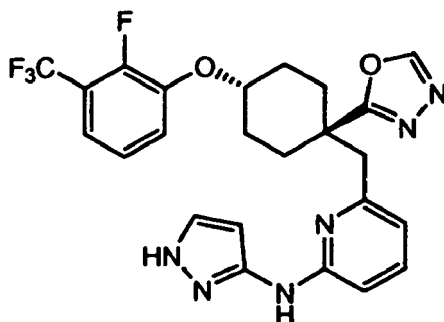
A una solución de 12,1 mg de trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarbohidrazida en 1 ml de metanol se añadieron 3,9 mg de bromuro de cianógeno a temperatura ambiente, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía líquida preparativa de fase inversa, seguido de la concentración de la fracción obtenida al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,95–2,28 (8H, m), 3,20 (2H, s), 4,49–4,60 (1H, m), 6,09–6,16 (1H, m), 6,81 (1H, d, $J = 6,7$ Hz), 7,12–7,24 (4H, m), 7,38–7,51 (1H, m), 7,73–7,87 (1H, m).

masa: 518 ($M + 1$) $^+$

Ejemplo 22

Síntesis de 6-((trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-ciclohexil)-metil)-N-1H-pirazol-3-il-piridin-2-amina



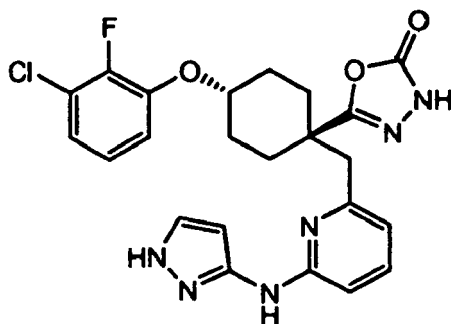
Una mezcla de 15,1 mg de trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarbohidrazida tal como se obtiene en la etapa del ejemplo 21 (1) y 1,5 ml de trietilortoformiato se agitó a 150 °C durante 5 horas, seguido de la concentración de la mezcla de reacción al vacío. El residuo obtenido se purificó por una cromatografía de capa fina preparativa (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), cloroformo/metanol = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,90–2,30 (8H, m), 3,14 (2H, s), 4,45–4,54 (1H, m), 5,94 (1H, s a), 6,50 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,77–6,90 (1H, m), 7,09–7,23 (4H, m), 7,38–7,48 (2H, m), 8,33 (1H, s).

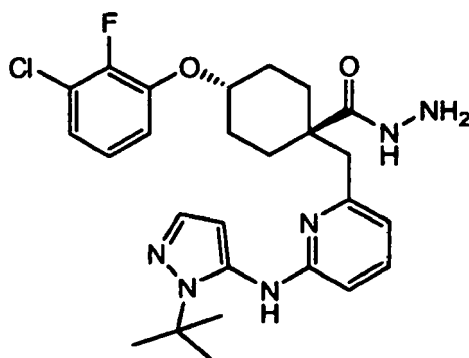
masa: 503 ($M + 1$) $^+$

Ejemplo 23

Síntesis de 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

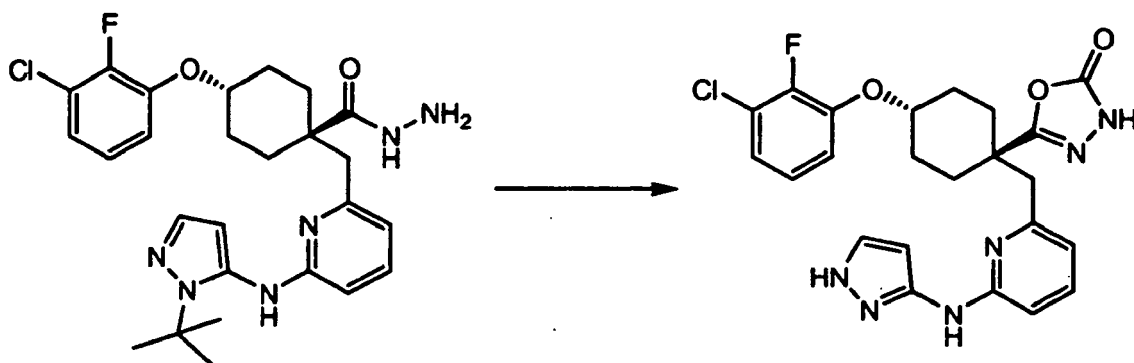


(1) Síntesis de trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-ciclohexanocarbohidrazida



El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido de la misma forma que en las etapas del ejemplo 9 (4), (5), y el ejemplo 20 (1) a 20 (3) usando 3-cloro-2-fluorofenol en lugar de 2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenol, tal como se usa en el ejemplo 9 (4).

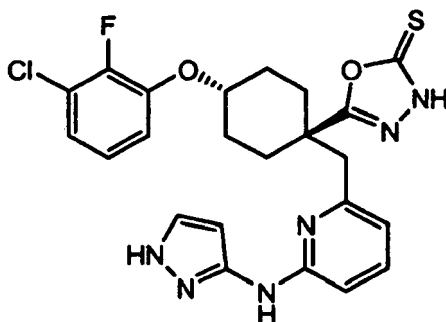
- 5 (2) Síntesis de 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-((1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



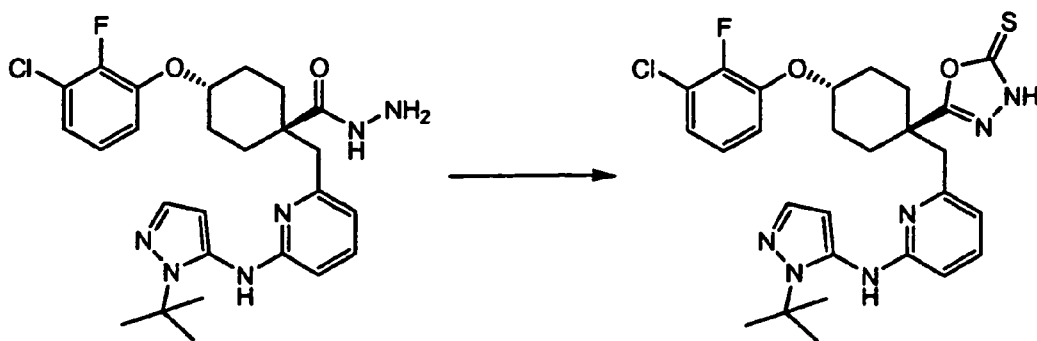
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma forma que en las etapas del ejemplo 20 (4) y 20(5) usando trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-ciclohexanocarbohidrazida en lugar de trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexanocarbohidrazida, tal como se usa en el ejemplo 20 (4).
 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,65–2,00 (8H, m), 2,97 (2H, s), 4,63 (1H, s a), 6,30–6,45 (2H, m), 6,95–7,30 (4H, m), 7,46 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,48–7,56 (1H, m), 9,15 (1H, s), 12,02 (1H, s), 12,07 (1H, s a).
 masa: 485, 487 ($M + 1$)⁺

15 Ejemplo 24

Síntesis de 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-((1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona

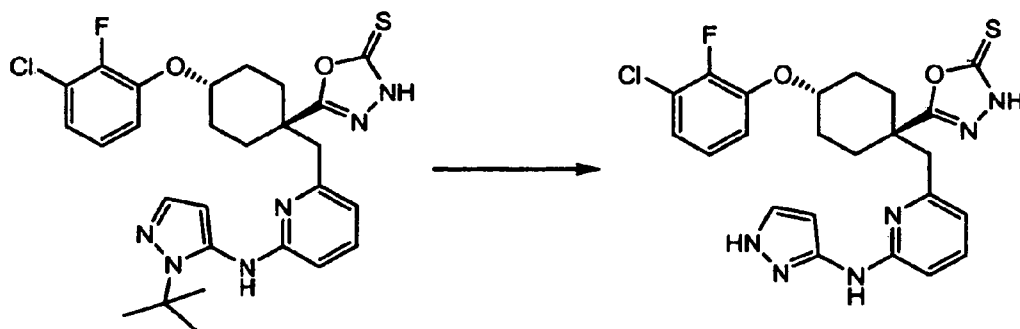


- 20 (1) Síntesis de 5-(trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona



A una solución de 97 mg de trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-ciclohexanocarbohidrazida tal como se obtiene en la etapa del ejemplo 23 (1) en 3 ml de etanol se añadieron 0,078 ml de disulfuro de carbono y 0,432 ml de una solución de etanol que contiene hidróxido de potasio 0,87 M a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas, se acidificó con ácido clorhídrico 2 M, y se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano en hexano/ acetato de etilo = 2/3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(2) Síntesis de 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tione



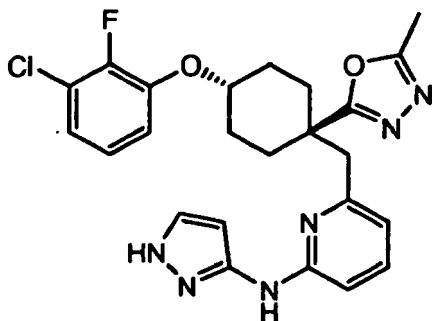
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de la misma forma que en la etapa del ejemplo 20 (5) usando 5-(trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tione en lugar de 5-(trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, tal como se usa en el ejemplo 20 (5).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,61–1,74 (2H, m), 1,85–2,01 (6H, m), 2,96 (2H, s), 4,56 (1H, s a), 6,24 (1H, s), 6,33 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,90–7,00 (1H, m), 7,09–7,24 (3H, m), 7,37 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,48 (1H, s), 9,01 (1H, s a).

masa: 501, 503 (M + 1)⁺

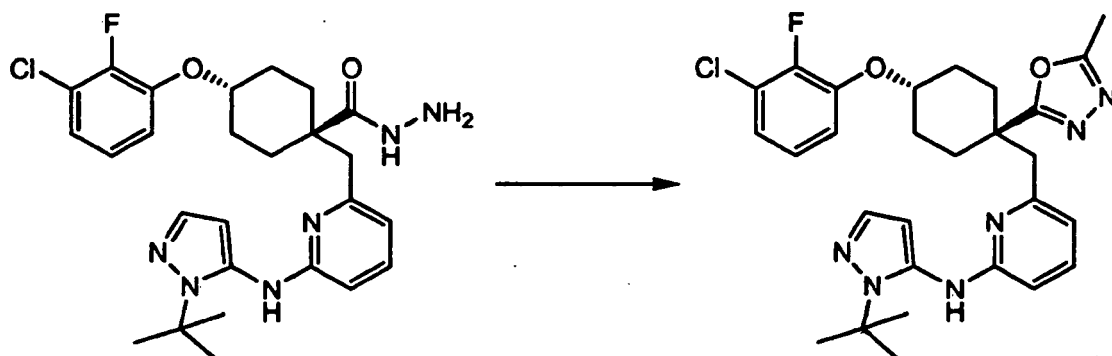
Ejemplo 25

Síntesis de 6-((trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-ciclohexil)-metil)-N-1H-pirazol-3-il-piridin-2-amina.



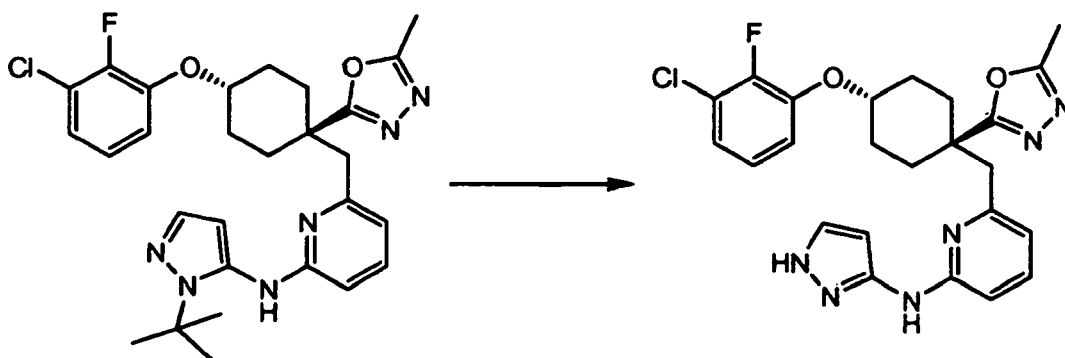
(1) Síntesis de N-(1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-6-((trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-

2-il)-ciclohexil)-metil)-piridin-2-amina



El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido de la misma forma que en el ejemplo 22, usando trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-ciclohexanocarbohidrazida tal como se obtiene en la etapa del ejemplo 23 (1) y trietilortoacetato en lugar de tanto

(2) Síntesis de 6-((trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-ciclohexil)-metil)-N-1H-pirazol-3-il-piridin-2-amina

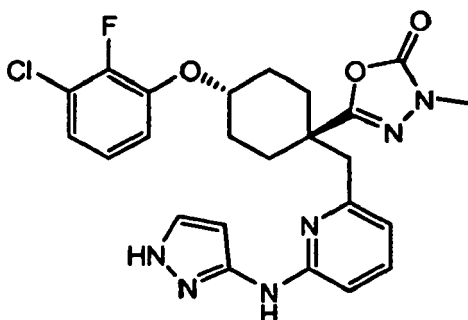


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de la misma forma que en la etapa del ejemplo 20 (5) usando N-(1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-6-((trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-ciclohexil)-metil)-piridin-2-amina en lugar de 5-(trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, tal como se usa en el ejemplo 20 (5).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,58–1,76 (2H, m), 1,97–2,27 (6H, m), 2,40 (3H, s), 3,08 (2H, s), 4,45 (1H, s a), 5,90 (1H, s), 6,48 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 6,69 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,85–7,15 (4H, m), 7,37 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,42 (1H, s).
masa: 483, 485 ($M + 1$)⁺

Ejemplo 26

Síntesis de 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

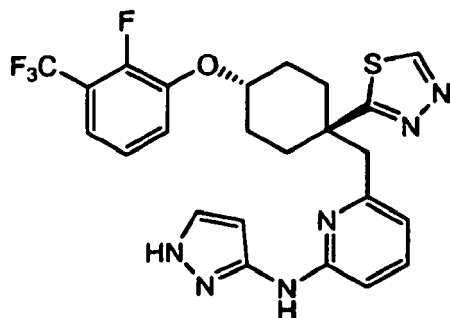


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de la misma forma que en el ejemplo 23, usando 1-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo en lugar de carbazato de terc-butilo, tal como se usa en el ejemplo 23.

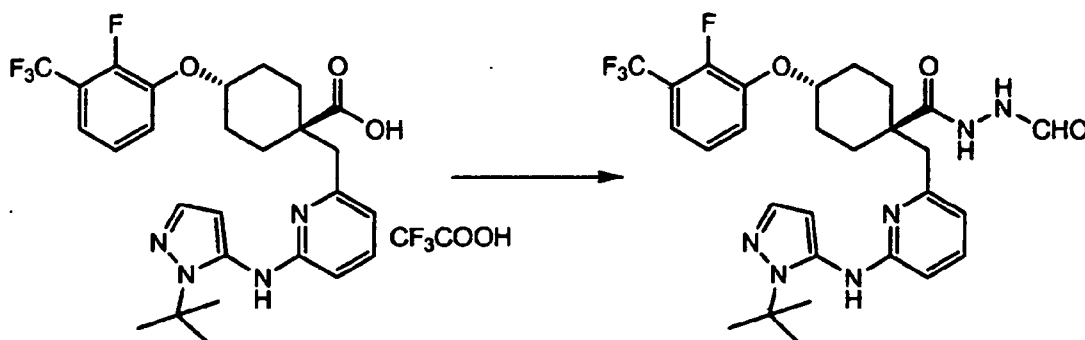
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,58–1,75 (2H, m), 1,96–2,05 (6H, m), 2,99 (2H, s), 3,20 (3H, s), 4,46 (1H, s a), 6,09 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,80–7,20 (4H, m), 7,42 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,46 (1H, s).
masa: 499, 501 (M + 1)+

Ejemplo 27

Síntesis de 6-((trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-ciclohexil)-metil)-N-1H-pirazol-3-il-piridin-2-amina

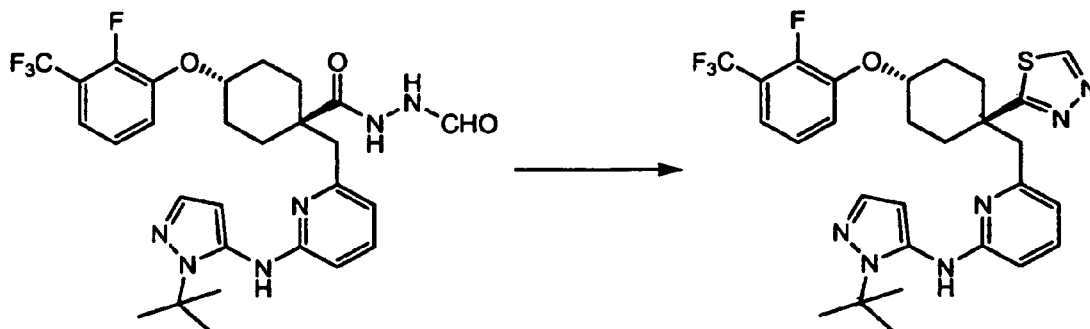


(1) Síntesis de trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-N'-formilciclohexanocarboxihidrazida



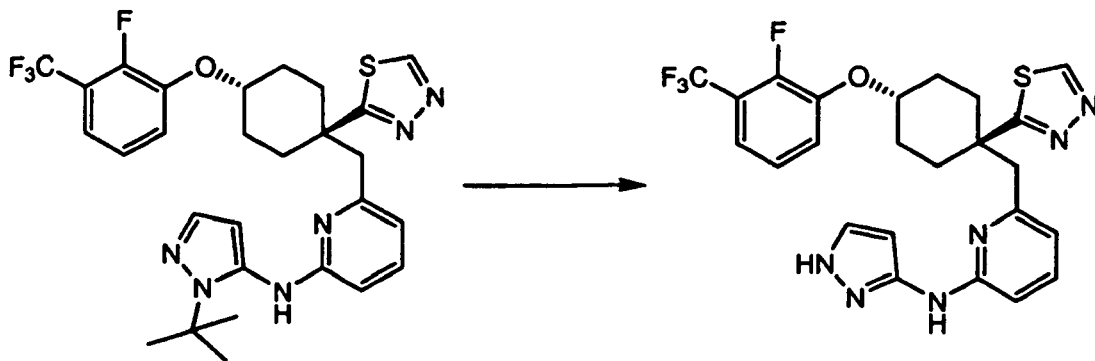
A una solución de 97 mg de trifluoroacetato de ácido trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico tal como se obtiene en la etapa del ejemplo 20 (1) en 5 ml de cloroformo, se añadieron 45 mg de hidrazida fórmica y 86 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a temperatura ambiente, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante una noche. A continuación de la adición de acetato de etilo a la mezcla de reacción, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/ acetato de etilo = 4/1 a 1/4) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(2) Síntesis de N-(1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-6-((trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-ciclohexil)-metil)-piridin-2-amina



5

(3) Síntesis de 6-((trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-ciclohexil)-metil)-N-1H-pirazol-3-il-piridin-2-amina

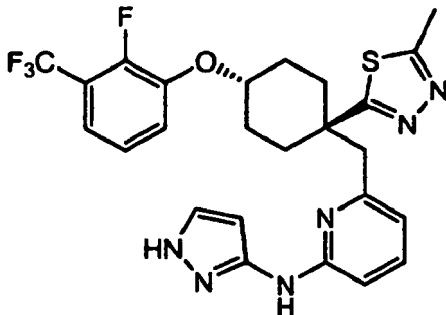


10 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de la misma forma que en la etapa del ejemplo 20 (5) usando N-(1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-6-((trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-ciclohexil)-metil)-piridin-2-amina en lugar de 5-(trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, tal como se usa en el ejemplo 20 (5).

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,66–1,77 (2H, m), 2,00–2,10 (2H, m), 2,25–2,42 (4H, m), 3,14 (2H, s), 4,47 (1H, s a), 5,91 (1H, s), 6,38 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,70 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,00 (1H, s a), 7,09–7,20 (3H, m), 7,35 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,42 (1H, s), 8,99 (1H, s).
masa: 519 ($M + 1$)⁺

Ejemplo 28

20 Síntesis de 6-((trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-ciclohexil)-metil)-N-1H-pirazol-3-il-piridin-2-amina

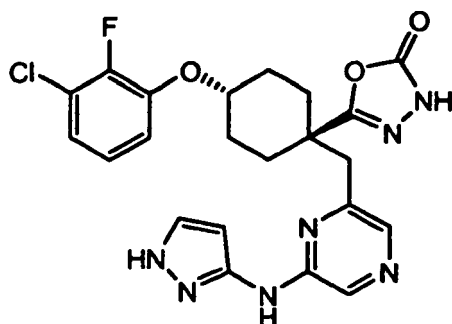


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de la misma forma que en el ejemplo 27, usando hidrazida acética en lugar de hidrazida fórmica, tal como se usa en la etapa del ejemplo 27 (1).

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,65–1,77 (2H, m), 1,99–2,08 (2H, m), 2,18–2,32 (4H, m), 2,61 (3H, s), 3,09 (2H, s), 4,47 (1H, s), 5,83 (1H, s), 6,46 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,64 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,09–7,20 (4H, m), 7,35 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,40 (1H, s).
masa: 533 ($M + 1$)⁺

Ejemplo 29

30 Síntesis de 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-pirazin-2-il)-metil)-ciclohexil)-
1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

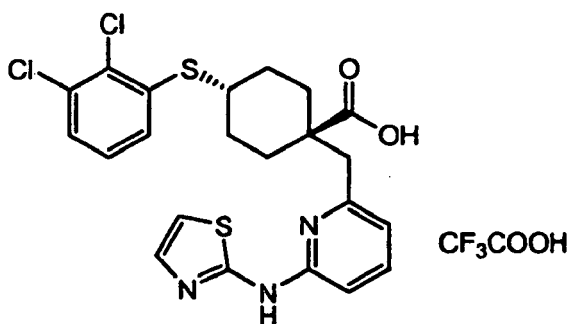


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma forma que en el ejemplo 20, usando trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-pirazin-2-il)-metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo tal como se obtiene en la etapa del ejemplo 14 (8).

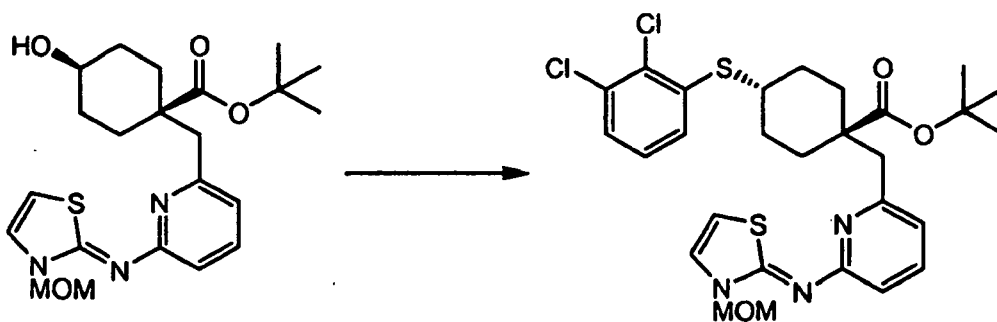
- 5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,60–1,95 (8H, m), 2,92 (2H, s), 4,57 (1H, s), 6,38 (1H, s), 7,10–7,25 (3H, m), 7,52 (1H, s), 7,62 (1H, s), 8,27 (1H, s), 9,66 (1H, s), 11,98 (1H, s), 12,16 (1H, s).
masa: 486, 488 (M + 1)⁺

Ejemplo 30

- 10 Síntesis de trifluoroacetato de ácido trans-4-((2,3-diclorofenil)-tio)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico



(1) Síntesis de trans-4-((2,3-diclorofenil)-tio)-1-(((6-((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo

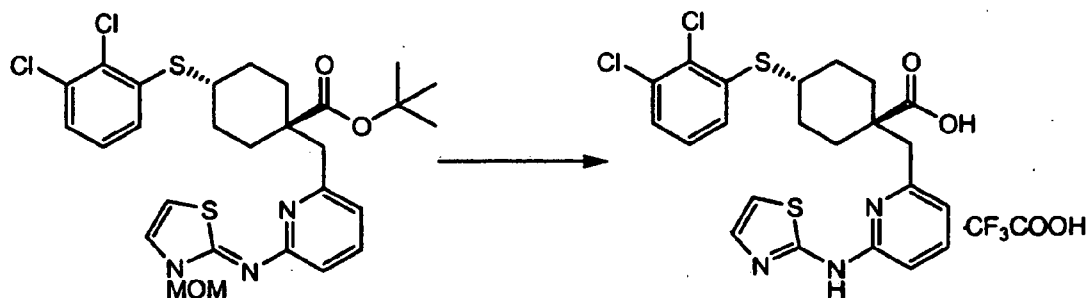


- 15 A una solución de 107,4 mg de cis-4-hidroxi-1-((6-(((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo tal como se obtiene en la etapa del ejemplo 1 (6) en 0,83 ml de tetrahidrofurano se añadieron 0,070 ml de trietilamina y 0,029 ml de cloruro de metanosulfonilo a 0 °C, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con tetrahidrofurano, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano en hexano/ acetato de etilo = 4/1) para dar cis-1-((6-(((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-((metilsulfonil)-oxi)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo.

- 25 A una solución de 110 mg de cis-1-((6-(((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-((metilsulfonil)-oxi)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo en 0,72 ml de N-metil-2-pirrolidinona se añadieron 62,8 mg de carbonato de potasio y 78,0 mg de 2,3-diclorobencenotiol a temperatura ambiente, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a la

mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano en hexano/ acetato de etilo = 1/4) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

- 5 (2) Síntesis de trifluoroacetato de ácido trans-4-((2,3-diclorofenil)-tio)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico



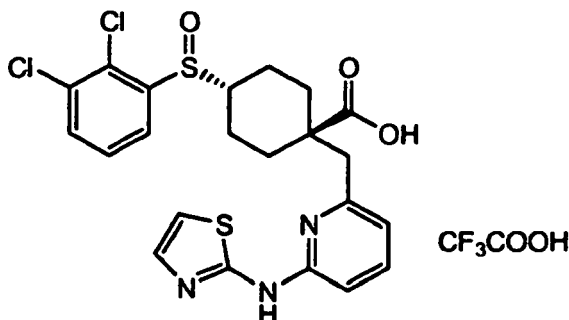
A 39,0 mg de trans-4-((2,3-diclorofenil)-tio)-1-((6-(((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo se añadió 1 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a 95 °C durante 2,5 horas. A continuación de un enfriamiento la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía líquida preparativa de fase inversa, seguido de la concentración de la fracción obtenida al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,71–1,96 (8H, m), 3,00 (2H, s), 3,64 (1H, s a), 6,74 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,03 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,31 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,41–7,47 (2H, m), 7,60 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 11,40 (1H, s a).

masa: 494, 496 (M + 1)⁺

Ejemplo 31

Síntesis de trifluoroacetato de ácido trans-4-((2,3-diclorofenil)sulfinil)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico



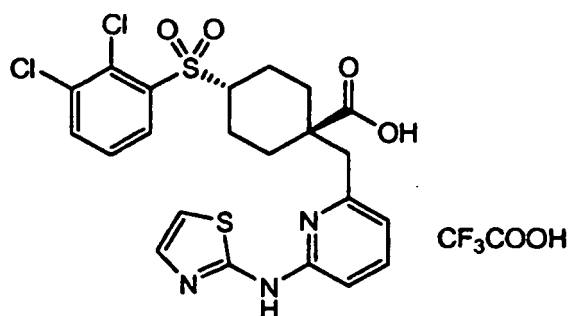
A una suspensión de 8,0 mg de trifluoroacetato de ácido trans-4-((2,3-diclorofenil)-tio)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico tal como se obtiene en el ejemplo 30 en 0,24 ml de acetonitrilo y 0,12 ml de agua se añadieron 8,6 mg de OXONE® (peroximonosulfato de potasio, obtenido de Aldrich) a temperatura ambiente, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía líquida preparativa de fase inversa, seguido de la concentración de la fracción obtenida al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CD $_3$ OD) δ : 1,26–1,41 (1H, m), 1,73–1,82 (1H, m), 1,85–2,21 (6H, m), 3,05–3,15 (1H, m), 3,29 (2H, s), 7,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,28 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,59 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,71–7,78 (2H, m), 7,83 (1H, t, J = 8,0 Hz).

masa: 510, 512(M +)⁺

Ejemplo 32

Síntesis de trifluoroacetato de ácido trans-4-((2,3-diclorofenil)sulfonyl)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico

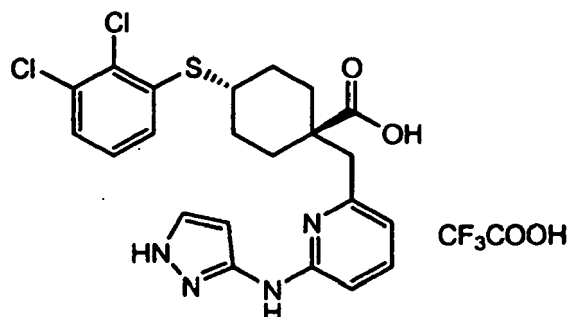


A una suspensión de 6,60 mg de trifluoroacetato de ácido trans-4-((2,3-diclorofenil)-tio)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico tal como se obtiene en el ejemplo 30 en 0,24 ml de acetonitrilo y 0,12 ml de agua se añadieron 14,7 mg de OXONE® (peroximonosulfato de potasio) a temperatura ambiente, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una cromatografía líquida preparativa de fase inversa, seguido de la concentración de la fracción obtenida al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

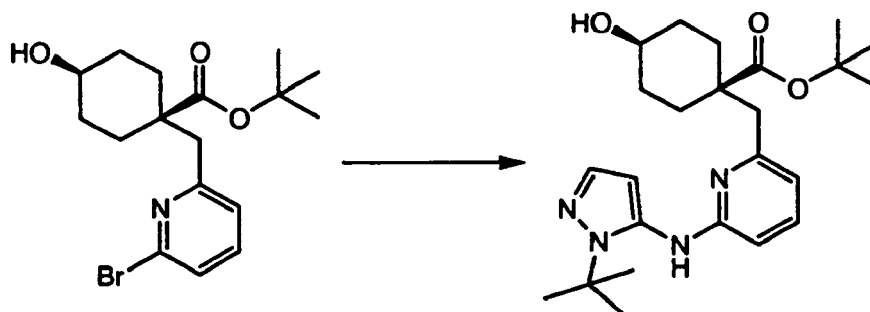
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,59–1,76 (4H, m), 1,85–1,92 (2H, m), 1,85–1,92 (2H, m), 3,02 (2H, s), 3,61–3,70 (1H, m), 6,65 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,86 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,56 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,65 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 8,03 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 11,15 (1H, s a).
masa: 526, 528 ($M + 1$)⁺

Ejemplo 33

Síntesis de trifluoroacetato de ácido trans-4-((2,3-diclorofenil)-tio)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico

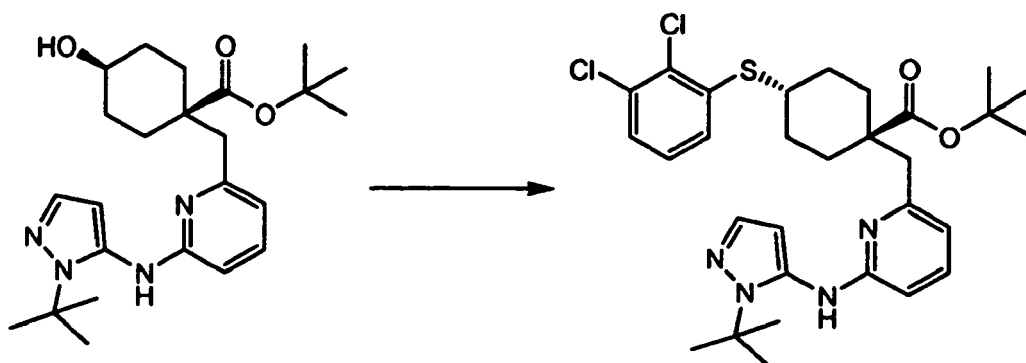


(1) Síntesis de cis-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo



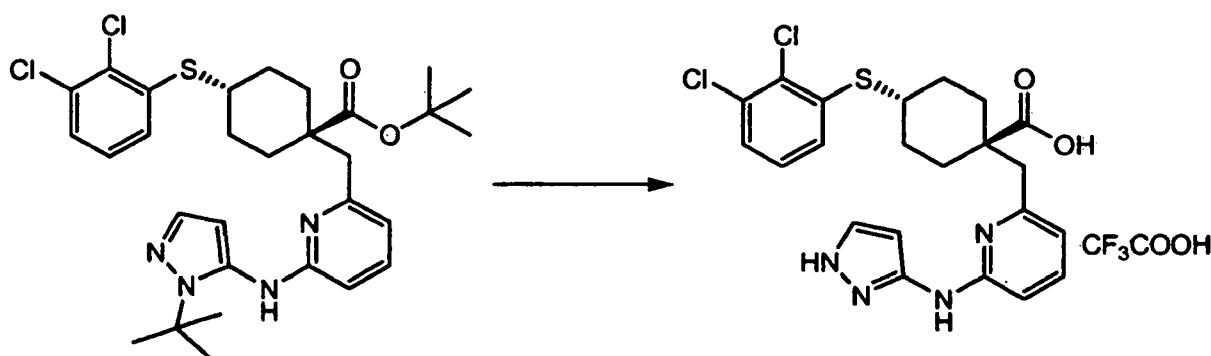
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo de la misma forma que en la etapa del ejemplo 9 (5) usando cis-1-((6-bromopiridin-2-il)-metil)-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo tal como se obtiene en la etapa del ejemplo 9 (3) en lugar de trans-1-((6-bromopiridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo, tal como se usa en el ejemplo 9 (5).

(2) Síntesis de trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-((2,3-diclorofenil)-tio)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino de la misma forma que en la etapa del ejemplo 30 (1) usando *cis*-1-((6-((1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo en lugar de *cis*-4-hidroxi-1-((6-(((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo, tal como se usa en la etapa del ejemplo 30 (1).

(3) Síntesis de trifluoroacetato de ácido *trans*-4-((2,3-diclorofenil)-tio)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico

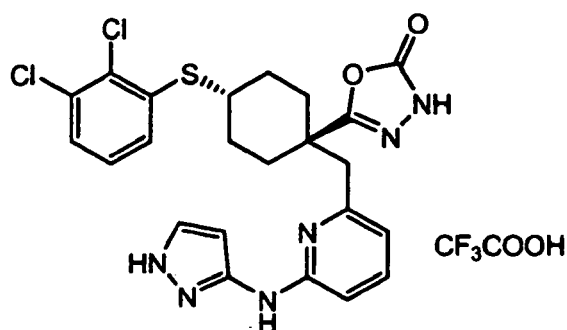


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma forma que en la etapa del ejemplo 9 (6) usando *trans*-1-((6-((1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-((2,3-diclorofenil)-tio)-ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo en lugar de *trans*-1-((6-((1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxy)-ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo, tal como se usa en la etapa del ejemplo 9 (6).

RMN de ¹H (CD₃OD) δ: 1,77–2,12 (8H, m), 3,22 (2H, s), 3,60–3,70 (1H, m), 6,13 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,24 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz).
masa: 477, 479 (M + 1)⁺

Ejemplo 34

Síntesis de trifluoroacetato de 5-(*trans*-4-((2,3-diclorofenil)-tio)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



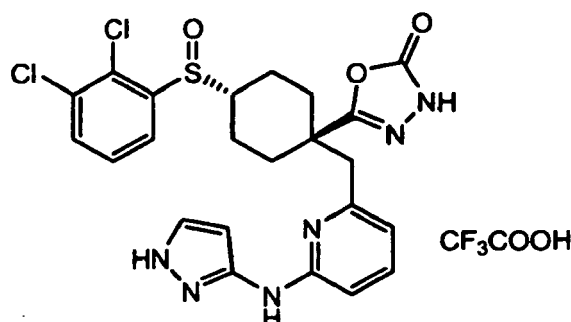
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma forma que en las etapas del ejemplo 20 (2) a 20 (4) usando trifluoroacetato de ácido trans-4-((2,3-diclorofenil)-tio)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico tal como se obtiene en el ejemplo 33 en lugar de trifluoroacetato de ácido trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico, tal como se usa en el ejemplo 20 (2).

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,82–1,92 (2H, m), 1,96–2,17 (6H, m), 3,29 (2H, s), 3,66–3,72 (1H, m), 6,14 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,25 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,02 (1H, dd, $J = 8,8, 7,6$ Hz).

masa: 517, 519 ($M + 1$)⁺

10 Ejemplo 35

Síntesis de trifluoroacetato de 5-(trans-4-((2,3-diclorofenil)sulfinil)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



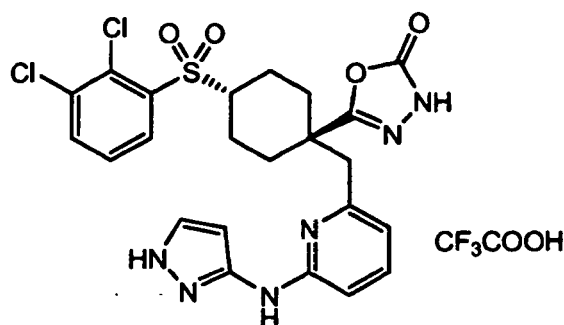
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma forma que en el ejemplo 31, usando trifluoroacetato de 5-(trans-4-((2,3-diclorofenil)-tio)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona tal como se obtiene en el ejemplo 34 en lugar de trifluoroacetato de ácido trans-4-((2,3-diclorofenil)-tio)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico, tal como se usa en el ejemplo 31.

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,45–1,56 (1H, m), 1,86–1,99 (1H, m), 2,00–2,23 (6H, m), 3,12–3,23 (1H, m), 3,36 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 3,42 (1H, d, $J = 14,4$ Hz), 6,15 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 6,97 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,62 (1H, dd, $J = 8,0, 7,2$ Hz), 7,76–7,80 (3H, m), 8,03 (1H, dd, $J = 8,8, 7,2$ Hz).

masa: 533, 535 ($M + 1$)⁺

Ejemplo 36

Síntesis de trifluoroacetato de 5-(trans-4-((2,3-diclorofenil)sulfonyl)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



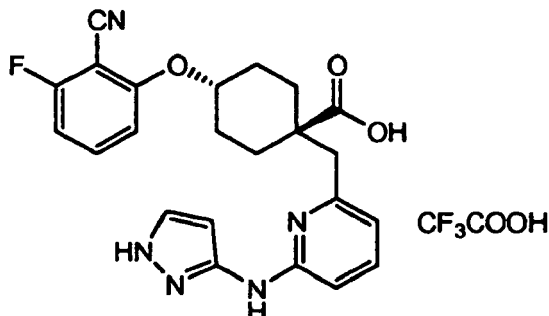
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo de la misma forma que en el ejemplo 32, usando trifluoroacetato de 5-(trans-4-((2,3-diclorofenil)-tio)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona tal como se obtiene en el ejemplo 34 en lugar de trifluoroacetato de ácido trans-4-((2,3-diclorofenil)-tio)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico, tal como se usa en el ejemplo 32.

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,90–2,25 (8H, m), 3,34 (2H, s), 3,73–3,83 (1H, m), 6,15 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 6,97 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,58 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,93 (1H, dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 8,02 (1H, dd, $J = 8,8, 7,2$ Hz), 8,09 (1H, dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz).

masa: 549, 551 ($M + 1$)⁺

Ejemplo 37

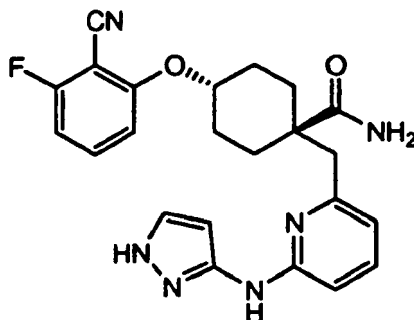
Síntesis de trifluoroacetato de ácido trans-4-(2-ciano-3-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico



- 5 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma forma que en el ejemplo 9, usando 2-ciano-3-fluorofenol en lugar de 2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenol, tal como se usa en el ejemplo 9 (4).
 RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,84–2,16 (8H, m), 3,22 (2H, s), 4,86 (1H, s a), 6,18 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 6,90 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,03 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,60–7,66 (1H, m), 7,77 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,05 (1H, dd, $J = 8,8, 7,2$ Hz).
 10 masa: 436 ($M + 1$)⁺

Ejemplo 38

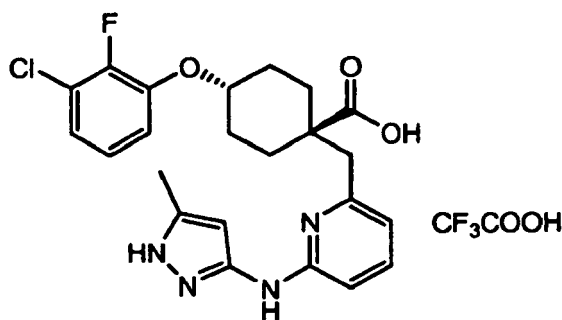
Síntesis de trans-4-(2-ciano-3-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxamida



- 15 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de la misma forma que en el ejemplo 11, usando trifluoroacetato de ácido trans-4-(2-ciano-3-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico tal como se obtiene en el ejemplo 37 en lugar de trifluoroacetato de ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico, tal como se usa en el ejemplo 11.
 20 RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,85–2,08 (8H, m), 3,04 (2H, s a), 4,80 (1H, s a), 5,74 (1H, s a), 6,55–6,75 (2H, m), 6,90 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,36–7,55 (2H, m), 7,58–7,67 (1H, m).
 masa: 435 ($M + 1$)⁺

Ejemplo 39

- 25 Síntesis de trifluoroacetato de ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico



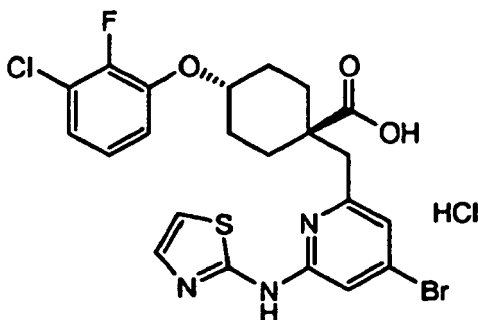
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma forma que en el ejemplo 9, usando 3-cloro-2-fluorofenol y 1-terc-butil-3-metil-1H-pirazol-5-amina en lugar de tanto 2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenol como p-toluenosulfonato de 1-terc-butil-1H-pirazol-5-amina, tal como se usa en el ejemplo 9 (4) y (5).

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,78–2,10 (8H, m), 3,16 (2H, s), 4,59 (1H, s a), 5,90 (1H, s), 6,95–7,20 (5H, m), 7,99 (1H, t, $J = 8,0$ Hz).

masa: 459, 461 ($M + 1$)⁺

Ejemplo 40

Síntesis de clorhidrato de ácido trans-1-((4-bromo-6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-ciclohexanocarboxílico



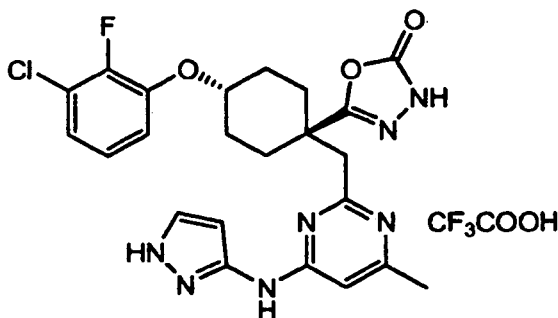
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma forma que en el ejemplo 1, usando (4-bromo-6-(((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)-amino)-piridin-2-il)-metanol (W02006/046734, página 98) en lugar de (6-(((2Z)-3-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)-amino)-piridin-2-il)-metanol, tal como se usa en el ejemplo 1 (4).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,74–1,95 (4H, m), 2,03–2,18 (4H, m), 3,09 (2H, s a), 4,58 (1H, s), 6,77–6,82 (1H, m), 6,90–6,96 (1H, m), 6,98–7,05 (3H, m), 7,17 (1H, s), 7,33 (1H, s).

masa: 540, 542 ($M + 1$)⁺

Ejemplo 41

Síntesis de trifluoroacetato de 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((4-metil-6-(1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

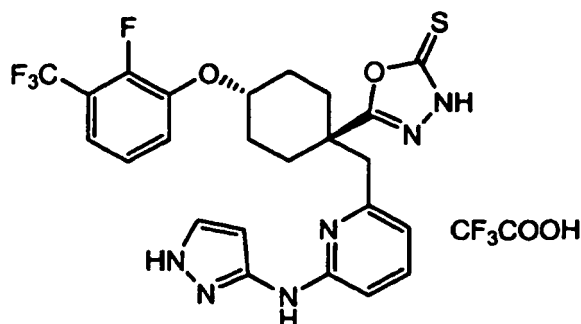


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma forma que en el ejemplo 14, usando 2,4-dicloro-6-metilpirimidina en lugar de 2,6-dicloropirazina, tal como se usa en el ejemplo 14 (1).

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,73–1,86 (2H, m), 1,93–2,16 (6H, m), 2,48 (3H, s), 3,15 (2H, s a), 4,62 (1H, s a), 6,99–7,11 (3H, m), 7,63 (1H, s a).
masa: 500, 502 ($\text{M} + 1$)⁺

Ejemplo 42

- 5 Síntesis de trifluoroacetato 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-iona

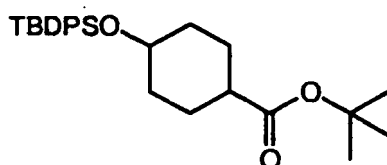


- 10 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma forma que en el ejemplo 24, usando trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-ciclohexanocarbohidrazida tal como se obtiene en el ejemplo 20 (3) en lugar de trans-1-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-ciclohexanocarbohidrazida, tal como se usa en el ejemplo 24 (1).

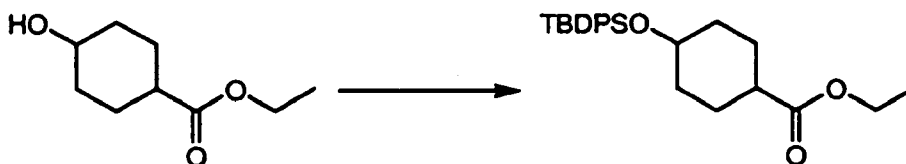
- 15 RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,73–1,85 (2H, m), 2,01–2,25 (6H, m), 3,35 (2H, s), 4,66 (1H, s a), 6,15 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 6,97 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,18–7,28 (3H, m), 7,38–7,45 (1H, m), 7,76 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,03 (1H, t, $J = 7,6$ Hz).
masa: 535 ($\text{M} + 1$)⁺

Referencia 1

Síntesis de 4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo

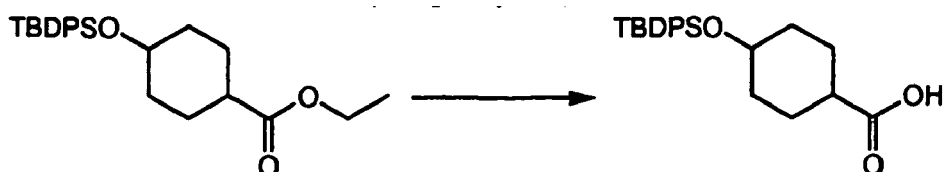


(1) Síntesis de 4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo



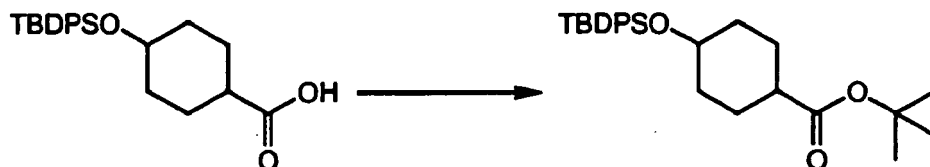
- 20 A una solución de 25 g de ácido 4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico en 125 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron secuencialmente 21,7 g de imidazol y 39,6 ml de cloruro de terc-butil-(difenil)sililo con enfriamiento con hielo, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con hexano. La solución de hexano resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título.

(2) Síntesis de ácido 4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-ciclohexanocarboxílico



A una solución de 64,2 g de 4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo en 200 ml de metanol y 200 ml de tetrahidrofurano se añadieron 58 ml de una solución de hidróxido de sodio 5 M acuoso, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de clorhidrato 5 M acuoso, seguido de la eliminación del metanol y el tetrahidrofurano al vacío, y el residuo resultante se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título.

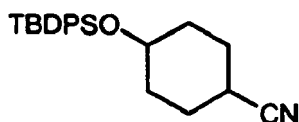
(3) Síntesis de 4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo



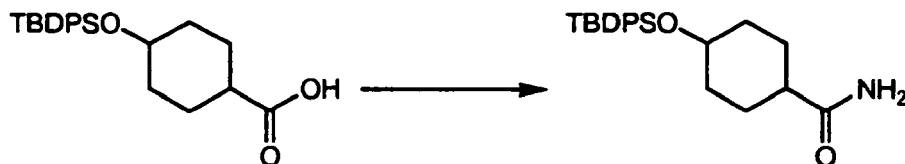
A una solución de 62,8 g de ácido 4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-ciclohexanocarboxílico en 270 ml de alcohol terc-butilico se añadieron sucesivamente 63,3 g de dicarbonato de di-terc-butilo y 5,31 g de 4-dimetilaminopiridina en temperatura ambiente, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar el alcohol terc-butilico, y el residuo resultante se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano en hexano/ acetato de etilo = 19/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Referencia 2

Síntesis de 4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-ciclohexanocarbonitrilo

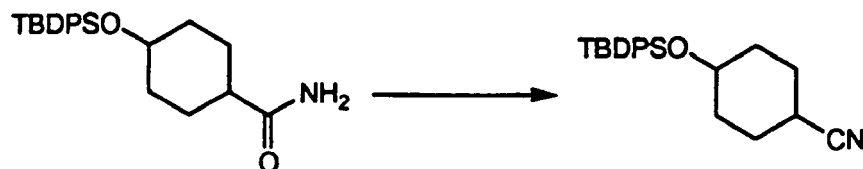


(1) Síntesis de 4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-ciclohexanocarboxamida



A una solución de 6,64 g de ácido 4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-ciclohexanocarboxílico tal como se obtiene en la etapa de la referencia 1(2) en 100 ml de cloroformo, se añadieron sucesivamente 4,65 g de cloruro de amonio, 30,3 ml de diisopropiletilamina, 8,0 g de hidrato de hidroxibenzotriazol y 10,0 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a temperatura ambiente, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/ acetato de etilo = 10/1 en acetato de etilo) para dar el compuesto del título.

(2) Síntesis de 4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-ciclohexanocarbonitrilo

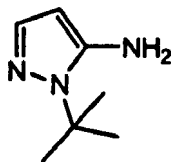


A una solución de 6,42 g de 4-((terc-butil-(difenil)silil)-oxi)-ciclohexanocarboxamida y se añadieron 2,39 ml de dimetilsulfóxido en 90 ml de cloruro de metileno una solución de 2,06 ml de cloruro de oxalilo en 10 ml de cloruro de metileno a -78°C , seguido de la agitación de la mezcla de reacción a -78°C durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron 7,05 ml de trietilamina at -78°C , seguido de la agitación de la mezcla de reacción a -78°C durante 30 minutos y, a continuación, de la agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró

al vacío. El residuo obtenido se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano en hexano/ acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Referencia 3

Síntesis de 1-terc-butil-1H-pirazol-5-amina



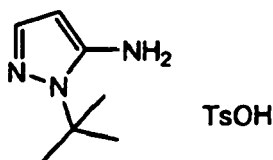
5

A 600 ml de etanol se añadieron sucesivamente 59,94 g de clorhidrato de terc-butil-hidrazina, 79,3 g de acetato de sodio y 50 ml de 2-cloroacrilonitrilo a temperatura ambiente, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a 80 °C durante 12 horas. A continuación de la eliminación del disolvente al vacío, se añadió agua al residuo. La mezcla se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/ acetato de etilo = 2/1 – 1/2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

10

Referencia 4

Síntesis de p-toluenosulfonato de 1-terc-butil-1H-pirazol-5-amina



15

A 850 ml de etanol se añadieron sucesivamente 85,64 g de clorhidrato de terc-butil-hidrazina, 112,54 g de acetato de sodio y 72 ml de 2-cloroacrilonitrilo a temperatura ambiente, seguido de la agitación de la mezcla de reacción a 80 °C durante 12 horas. A continuación de la eliminación del disolvente al vacío, se añadió agua al residuo. La mezcla se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. A una solución del residuo obtenido en 700 ml de acetato de etilo se añadió una solución de 96,16 g de hidrato de ácido p-toluenosulfónico en 140 ml de etanol con agitación, seguido de dejar la mezcla resultante tal como está durante una noche. El precipitado obtenido se recogió y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

20

25 Aplicabilidad Industrial

El compuesto de la invención se caracteriza porque éste tiene una acción de inhibición del crecimiento celular así como una acción sinérgica con otros agentes antitumorales, en base a la excelente acción de inhibición selectiva de la Aurora A, y de este modo se espera que éste sea un agente antitumoral útil en el campo de los productos farmacéuticos.

30 Listado de secuencias

<110> Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> DERIVADOS DE AMINOPIRIDINA NOVEDOSOS CON ACCIÓN DE INHIBICIÓN SELECTIVA DE LA AURORA A

<130> BY0216Y

35 <150> Documento JP2006-236472

<151> 2006-08-31

<150> Documento US60/926086

<151> 2007-4-25

<160> 2

40 <170> PatentIn versión 3.1

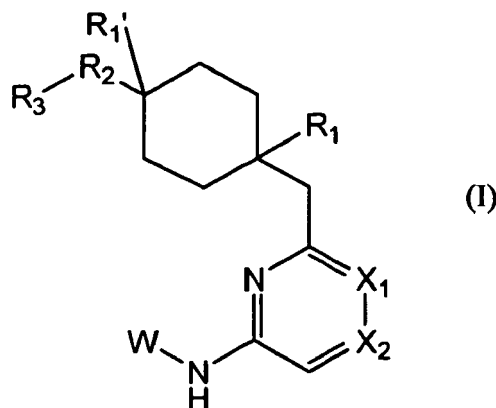
<210> 1
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos completamente sintética
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 10 <223> Xaa = ácido 5-FAM-gamma-aminobutírico
 5-FAM = 5-carboxifluoresceína
 AMIDACIÓN
 <400> 1

 Xaa Ala Leu Arg Arg Ala Ser Leu Gly
 1 5
 15 <210> 2
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 20 <223> Secuencia de aminoácidos completamente sintética
 <400> 2

 Leu Arg Arg Ala Ser Leu Gly
 1 5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I:



en la que:

5 R_1 es un átomo de hidrógeno, F, CN, COOR_{a1} , $\text{CONR}_{a2}\text{R}_{a2'}$, $\text{NR}_{a3}\text{COR}_{a3'}$, $\text{CONR}_{a4}\text{OR}_{a4'}$, $\text{NR}_{a5}\text{CONR}_{a5'}\text{R}_{a5''}$, $\text{NR}_{a6}\text{COOR}_{a6'}$, $\text{SO}_2\text{NR}_{a7}\text{R}_{a7'}$, $\text{NR}_{a8}\text{SO}_2\text{R}_{a8'}$, COR_{a9} , $\text{SO}_2\text{R}_{a10}$, NO_2 , OR_{a11} , $\text{NR}_{a12}\text{R}_{a12'}$, un alquilo inferior que puede estar sustituido, o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido,

en la que:

10 cada uno de R_{a1} , R_{a3} , R_{a4} , R_{a5} , R_{a6} , y R_{a8} es independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido;
 cada uno de R_{a2} , $R_{a2'}$, $R_{a5'}$, $R_{a5''}$, R_{a7} , $R_{a7'}$, R_{a12} , y $R_{a12'}$ es independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido, a condición de que, no obstante, cada uno de R_{a2} y $R_{a2'}$; $R_{a5'}$ y $R_{a5''}$; R_{a7} y $R_{a7'}$; R_{a12} y $R_{a12'}$ independientemente,
 15 junto con el átomo de nitrógeno al que éstos están unidos, pueda formar un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;
 cada uno de $R_{a3'}$, $R_{a4'}$, $R_{a6'}$, $R_{a8'}$, R_{a9} , R_{a10} y R_{a11} es independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido;

20 R_1' es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido;
 R_2 es O, S, SO, SO_2 , NH, NR_b , o $\text{CR}_{c1}\text{R}_{c2}$, en el que R_b es un alquilo inferior que puede estar sustituido, y R_{c1} y R_{c2} , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior;

R_3 es un fenilo que puede estar sustituido;

25 X_1 es CH o N;

X_2 es CH, CX_{2a} , o N en el que:

X_{2a} es un alquilo inferior; o

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

X_{2a} es COOR_{x1} , $\text{CONR}_{x2}\text{R}_{x3}$, NHCOR_{x1} , $\text{NHCONR}_{x2}\text{R}_{x3}$, $\text{NH}\text{SO}_2\text{NR}_{x2}\text{R}_{x3}$, $\text{NR}_{x4}\text{R}_{x5}$ o $\text{CH}_2\text{NR}_{x4}\text{R}_{x5}$, en el que:

35 R_{x1} es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido;
 cada uno de R_{x2} y R_{x3} , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno, un alquilo inferior que puede estar sustituido o un cicloalquilo que puede estar sustituido; o como alternativa R_{x2} y R_{x3} , junto con el átomo de nitrógeno al que éstos están unidos, forman un grupo heterocíclico alifático de 5 o de 6 miembros que contiene por lo menos un átomo que está seleccionado de N, O y S y que puede estar sustituido; y

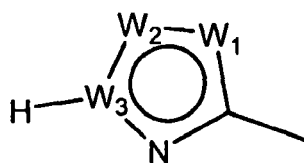
40 R_{x4} y R_{x5} , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno, un alquilo inferior que puede estar sustituido o un cicloalquilo que puede estar sustituido; o

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

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

a condición de que, no obstante, entre X_1 y X_2 , el número de nitrógenos sea 0 ó 1;

W es el siguiente residuo:



en el que:

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

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

W_3 es C o N; y

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

en el que alquilo inferior es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R_1' es un átomo de hidrógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

R_1 es un átomo de hidrógeno, F, CN, $COOR_{a1}$, $CONR_{a2}R_{a2}'$, $NR_{a3}COR_{a3}'$, $CONR_{a4}OR_{a4}'$, $NR_{a5}CONR_{a5}'R_{a5}''$, $NR_{a6}COOR_{a6}'$, $SO_2NR_{a7}R_{a7}'$, $NR_{a8}SO_2R_{a8}'$, COR_{a9} , SO_2R_{a10} , NO_2 , OR_{a11} , o $NR_{a12}R_{a12}'$, en el que:

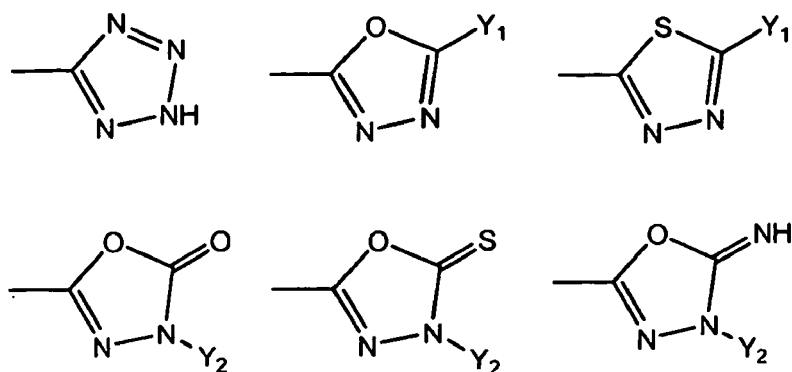
cada uno de R_{a1} , R_{a3} , R_{a4} , R_{a5} , R_{a6} , y R_{a8} es independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior;

cada uno de R_{a2} , R_{a2}' , R_{a5}' , R_{a5}'' , R_{a7} , R_{a7}' , R_{a12} , y R_{a12}' es independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre el <grupo sustituyente L_1 >, en el que el <grupo sustituyente L_1 > es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonil-amino inferior, alcoxilo inferior, alcoxicarbonilo inferior, alcoxicarbonil-amino inferior, alcanoilo inferior, alcanoiloxilo inferior, alquiltio inferior y carboxilo; a condición de que, no obstante, cada uno de R_{a2} y R_{a2}' ; R_{a5}' y R_{a5}'' ; R_{a7} y R_{a7}' ; R_{a12} y R_{a12}' independientemente, junto con el átomo de nitrógeno al que éstos están unidos, pueda formar un grupo heterocíclico aromático o alifático de 5 miembros o de 6 miembros que puede estar sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre el <grupo sustituyente L_2 >, en el que el <grupo sustituyente L_2 > es un átomo de halógeno, hidroxilo, amino e hidroximetilo;

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

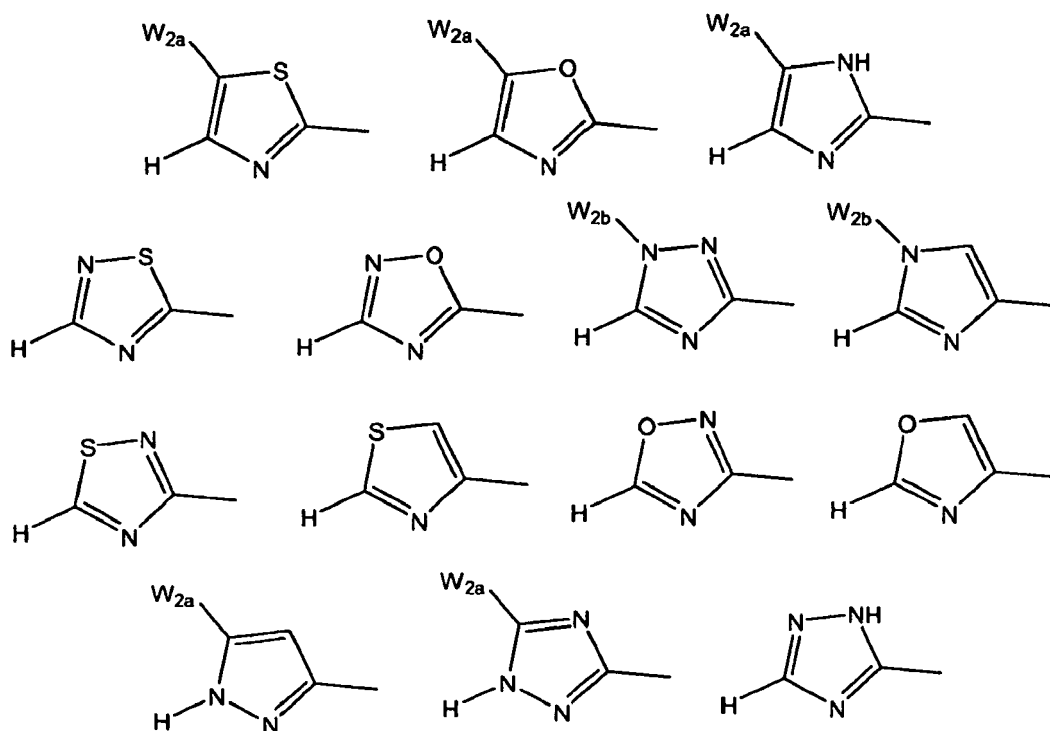
R_1 es un alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre el <grupo sustituyente M>, en el que el <grupo sustituyente M> es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonil-amino inferior, alcoxilo inferior, alcoxicarbonilo

inferior, alcóxicarbonil-amino inferior, alcanofilo inferior, alcanoiloxilo inferior, alquiltio inferior y carboxilo; o R_1 es un grupo heterocíclico que está seleccionado de los siguientes, en el que Y_1 e Y_2 son los mismos y diferentes, y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido:



5

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que W está seleccionado de:



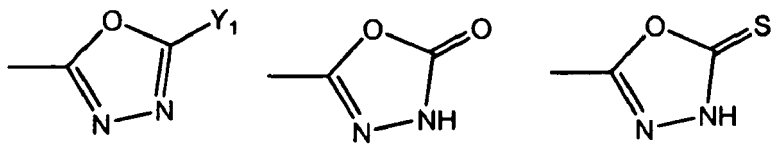
10

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R_3 es un fenilo, las posiciones 2^a y 3^a del cual están sustituidas con los mismos o diferentes dos sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CF_3 , y CN.

15 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que el <grupo sustituyente L_1 > es un átomo de halógeno, hidroxilo, amino, carbamoilo, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior y alcóxilo inferior; y el <grupo sustituyente M> es un hidroxilo, carbamoilo, aminosulfonilo, alquilsulfonil-amino inferior y carboxilo.

20 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que tanto X_1 como X_2 son CH; o X_1 es CH y X_2 es N; o X_1 es N y X_2 es CH o CX_{2a} , en el que X_{2a} es un alquilo inferior o un átomo de halógeno.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R_1 es OH, COOH, o $CONR_{a2}R_{a2}'$, en el que R_{a2} y R_{a2}' son los mismos o diferentes, y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que tiene de uno a tres átomos de carbono; o R_1 está seleccionado de los siguientes:

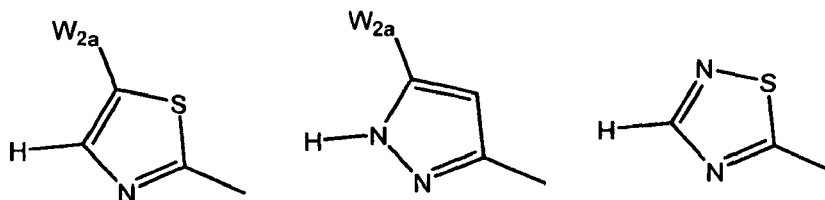


5

y R_2 es O, S, SO o SO_2 .

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

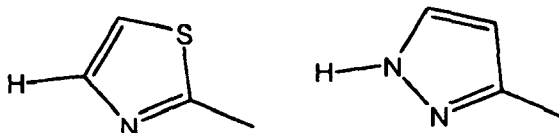
W está seleccionado de:



10

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

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que tanto X_1 como X_2 son CH; o X_1 es CH y X_2 es N; y W es uno cualquiera de los siguientes:



15

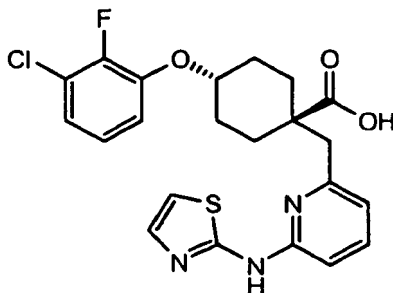
11. Un compuesto de la reivindicación 1, que es:

- (a) ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico;
- (b) ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico;
- (c) ácido trans-4-(2,3-diclorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico;
- (d) ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico;
- (e) trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-pirazin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxamida;
- (f) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
- (g) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
- (h) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-pirazin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
- (i) 5-(trans-4-((2,3-diclorofenil)sulfonyl)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
- (j) ácido trans-1-((4-bromo-6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-ciclohexanocarboxílico;
- (k) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((4-metil-6-(1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, o
- (l) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tona,

40

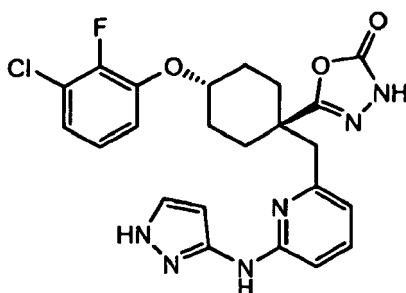
o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

12. Un compuesto de la reivindicación 1, que es:



ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico;
o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

13. Un compuesto de la reivindicación 1, que es:



5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, al menos un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo como principio activo.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en terapia.

16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de afecciones aliviadas mediante una inhibición selectiva de la Aurora A.

17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer.

18. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento médico que se ha definido en la reivindicación 16 o 17.

19. Una preparación combinada para la administración simultánea, separada o secuencial en el tratamiento de cáncer, que comprende dos preparaciones separadas:

* una preparación que comprende, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo; y

* una preparación que comprende, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, un agente antitumoral que está seleccionado del grupo que consiste en agentes de alquilación antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos de complejo de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

los agentes de alquilación antitumorales son N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, mitobronitol, carbocuna, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida y carmustina;

los antimetabolitos antitumorales son metotrexato, 6-mercaptopurina ribósido, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina y pemetrexed disódico;

los antibióticos antitumorales son actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, neocarcinostatina, bleomicina, peplomicina, mitomicina C, aclarubicina, pirarubicina, epirubicina, cinostatina estimalámero, idarubicina, sirolimus y valrubicina;

los agentes antitumorales derivados de plantas son vincristina, vinblastina, vindesina, etoposida, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel y vinorelbina;

los compuestos de complejo de platino antitumorales son cisplatino, carboplatino, nedaplatino y oxaliplatino;

los derivados de camptotecina antitumorales son irinotecán, topotecán y camptotecina;

los inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales son gefitinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, dasatinib y erlotinib;

los anticuerpos monoclonales son cetuximab, rituximab, bevacizumab, alemtuzumab y trastuzumab;

los interferones son interferón α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón β , interferón γ -1a e interferón γ -n1,

los modificadores de la respuesta biológica son krestin, lentinan, sizofirán, picibanilo o ubenimex, y los otros agentes antitumorales son mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina, tretinoína, alefacept, darbepoetina alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuprorelina, flutamida, fulvestrant, pegaptanib octasodio, denileucina diftotox, aldesleucina, tiotropina alfa, trióxido de arsénico, bortezomib, capecitabina y goserelina.

20. La preparación combinada de acuerdo con la reivindicación 19, en la que una o ambas de las dos preparaciones separadas es/son preparación/preparaciones oral(es).

21. La preparación combinada de acuerdo con la reivindicación 19, que se combina adicionalmente con por lo menos una preparación que comprende, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, un agente antitumoral que está seleccionado del grupo que consiste en agentes de alquilación antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos de complejo de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales, en la que la definición de cada agente antitumoral es la misma que se ha definido en la reivindicación 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. La preparación combinada de acuerdo con la reivindicación 19 en la que:

entre la preparación combinada,

* una es una preparación que comprende, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(j) ácido trans-1-((4-bromo-6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-ciclohexanocarboxílico,

(k) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((4-metil-6-(1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, o

(l) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-

metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona,

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables de los mismos; y

* la otra es una preparación que comprende, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, paclitaxel o docetaxel.

- 5 23. Una composición farmacéutica que comprende, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo; y un agente antitumoral que está seleccionado del grupo que consiste en
10 agentes de alquilación antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos de complejo de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales, en la que la definición de cada agente antitumoral es la misma que se ha definido en la reivindicación 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, en la que un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 es lo siguiente:

- 15 (a) ácido trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico;
(b) ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico;
(c) ácido trans-4-(2,3-diclorofenoxi)-1-((6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-
20 ciclohexanocarboxílico;
(d) ácido trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxílico; o
(e) trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-pirazin-2-il)-metil)-ciclohexanocarboxamida;
25 (f) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
(g) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
(h) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-pirazin-2-il)-metil)-ciclohexil)-
30 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
(i) 5-(trans-4-((2,3-diclorofenil)sulfonil)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
(j) ácido trans-1-((4-bromo-6-(1,3-tiazol-2-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-ciclohexanocarboxílico,
35 (k) 5-(trans-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-((4-metil-6-(1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, o
(l) 5-(trans-4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi)-1-((6-(1H-pirazol-3-il-amino)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona,

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo; y el agente antitumoral es paclitaxel o docetaxel.