

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 177**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2008 E 08787224 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2012 EP 2188291**

54 Título: **Pirimidinas bicíclicas fusionadas**

30 Prioridad:

14.08.2007 IN MU15722007

18.10.2007 EP 07118736

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.02.2013

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**HÖLDER, SWEN;
VENNEMANN, MATTHIAS;
BENEKE, GERRIT;
ZÜLCH, ARMIN;
GEKELER, VOLKER;
BECKERS, THOMAS;
ZIMMERMANN, ASTRID y
JOSHI, HEMANT**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 396 177 T3

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

DESCRIPCIÓN

Pirimidinas bicíclicas fusionadas

CAMPO DE APLICACIÓN DE LA INVENCION

5 La invención se relaciona con compuestos de pirimidina fusionada que se usan en la industria farmacéutica para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

ANTECEDENTES TÉCNICOS CONOCIDOS

10 El cáncer es la segunda causa de muerte más prevalente en los Estados Unidos, ya que provoca 450000 muertes por año. Si bien se ha hecho un progreso sustancial en la identificación de algunas causas probables ambientales y hereditarias, existe la necesidad de modalidades terapéuticas adicionales dirigidas al cáncer y enfermedades relacionadas. En particular, existe la necesidad de métodos terapéuticos para tratar enfermedades asociadas con el crecimiento/la proliferación desregulada.

15 El cáncer es una enfermedad compleja que surge después de un proceso de selección de las células con capacidades funcionales adquiridas, tales como una resistencia/supervivencia mejorada con relación a la apoptosis, y un potencial proliferativo sin límites. Por consiguiente, es preferible desarrollar drogas para la terapia contra el cáncer haciendo énfasis en las distintas características de los tumores establecidos.

20 Una vía de la que se ha demostrado que media en señales de supervivencia importantes para la supervivencia de las células de mamíferos comprende tirosin quinasas receptoras, tales como el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2/3 (HER2/3) o el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R). Después de la activación de los receptores respectivos por el ligando, estos receptores activan la vía del fosfatidilinositol 3-quinasa (Pi3K)/Akt. La vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (Pi3K)/proteína quinasa Akt es clave para el control del crecimiento, la proliferación y la supervivencia celular, y dirige la progresión de los tumores. Entonces, dentro de la clase de las quinasas de señalización específicas para serina-treonina, la proteína quinasa Akt (proteína quinasa B; PKB) con las isoenzimas Akt1 (PKB α), Akt2 (PKB β) y Akt3 (PKB γ) es de gran interés para la intervención terapéutica. Akt es activada principalmente de una manera dependiente de Pi3-quinasa, y la activación es regulada por el supresor de tumores PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina), que opera esencialmente como antagonista funcional de Pi3K.

30 La vía Pi3K/Akt regula funciones celulares fundamentales (por ejemplo, la transcripción, la traducción, el crecimiento y la supervivencia) y participa en enfermedades humanas que incluyen la diabetes y el cáncer. La vía comúnmente está sobreactivada en un amplio rango de entidades tumorales, tales como los carcinomas de mama y próstata. La regulación positiva puede deberse a la sobreexpresión o la activación constitutiva de tirosina quinasas receptoras (por ejemplo EGFR, HER2/3), que aparecen en una etapa anterior de la vía y participan en su activación directa, o mutantes de ganancia o pérdida de función de algunos de los componentes, tales como la pérdida de PTEN. La vía es atacada por alteraciones genómicas que incluyen mutaciones, amplificaciones y cambios de disposición que se dan más frecuentemente que en cualquier otra vía en el cáncer humano, con la posible excepción de las vías de p53 y el retinoblastoma. Las alteraciones de la vía Pi3K/Akt desencadenan una cascada de acontecimientos biológicos que dirigen la progresión, la supervivencia, la angiogénesis y la metástasis tumoral.

40 La activación de las Akt quinasas promueve una asimilación de nutrientes incrementada, la cual le confiere a las células un metabolismo dependiente de glucosa que redirige los precursores lipídicos y los aminoácidos a procesos anabólicos que contribuyen al crecimiento y la proliferación celular. Este fenotipo metabólico con Akt sobreactivada puede producir tumores malignos que presentan una conversión metabólica hacia la glicólisis aeróbica (el efecto Warburg). Con relación a esto, se ha establecido que la vía Pi3K/Akt es clave para la supervivencia a pesar de la presencia de condiciones desfavorables para el desarrollo, tales como el agotamiento de la glucosa o la hipoxia.

45 Otro aspecto de la vía PI3K/Akt activada es la protección de las células de la muerte celular programada ("apoptosis"), por lo que se considera que transduce una señal de supervivencia. Al actuar como modulador de la señalización antiapoptótica en las células tumorales, la vía Pi3K/Akt, en particular, la proteína quinasa Akt misma, es un blanco para la terapia contra el cáncer. Akt activada fosforila y regula varios blancos, por ejemplo, BAD, GSK3 o FKHR1, que afectan distintas vías de señalización que afectan procesos tales como la supervivencia de la célula, la síntesis de proteínas o el movimiento celular. Esta vía Pi3K/Akt también tiene una función importante en la resistencia de las células tumorales a las terapias anticáncer convencionales. Por ende, el bloqueo de la vía Pi3K/Akt simultáneamente podría inhibir la proliferación de las células tumorales (por ejemplo, mediante la inhibición del efecto metabólico) y podría sensibilizarlas ante los agentes proapoptóticos.

50 La inhibición de Akt sensibilizó selectivamente las células tumorales a estímulos apoptóticos tales como Trail, Campotecina y Doxorubicina. Dependiendo de los antecedentes genéticos/los aspectos moleculares de los tumores, los inhibidores de Akt también podrían inducir la muerte de las células por apoptosis en la monoterapia.

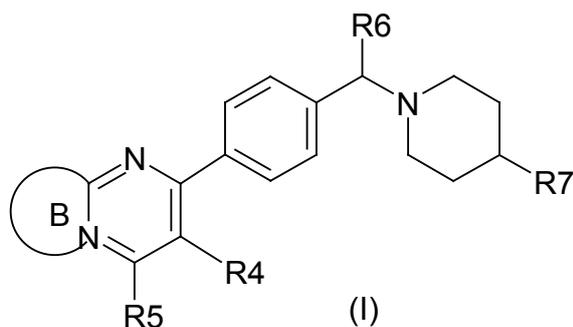
55 En la solicitud de patente internacional WO200202563 se describen triazolopirimidinas sustituidas para el tratamiento del cáncer. En WO2006/071819, se describen compuestos de tipo [1H-pirazolo[3,4-D]pirimidin-4-il]piperidina o

-piperazina como moduladores de serina-treonina quinasas. En las solicitudes de patente internacionales WO2004096131, WO2005100344, WO2006036395, WO2006065601, WO2006091395 y WO2006135627 se describen inhibidores de Akt.

Descripción de la invención

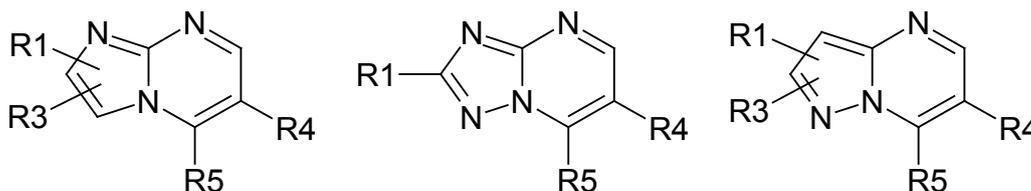
5 Ahora se ha descubierto que los compuestos de pirimidinas fusionadas, que se describen en detalle a continuación, tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

De acuerdo con un primer aspecto, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I)



en donde

10 el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



en donde

R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, amino, 1-4C-alcoxi, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alquenilo, 2-4C-alquinilo, 3-7C-cicloalcoxi, mono- o di-1-4C-alquilamino, mono- o di-1-4C-alquilaminocarbonilo, -C(O)NH₂, -C(O)OR₂ o trifluorometilo,

15 R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R3 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno,

R4 es fenilo o tienilo,

R5 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,

R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

20 R7 es -W-Y,

W es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y en donde el heteroarileno está opcionalmente sustituido por R8,

R8 es 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,

25 Y es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno, azufre,

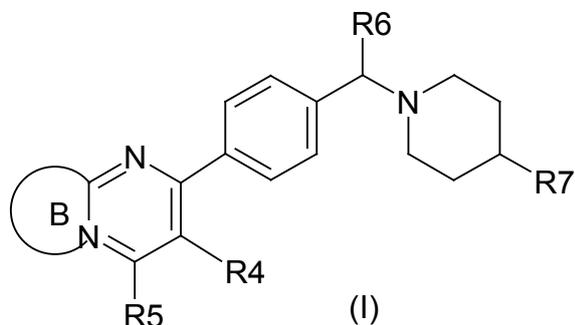
y en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido por R9,

R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi o halógeno,

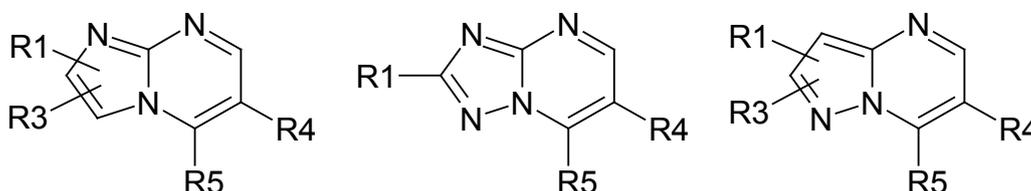
30 o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho

compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho isómero.

De acuerdo con un segundo aspecto, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I)



5 en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



en donde

R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, amino, 1-4C-alcoxi, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alquenilo, 2-4C-alquinilo, 3-7C-cicloalcoxi, mono- o di-1-4C-alquilamino, mono- o di-1-4C-alquilaminocarbonilo, -C(O)NH₂, -C(O)OR₂ o trifluorometilo,

R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R3 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno,

R4 es fenilo o tienilo,

R5 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, amino, mono- o di- 1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,

R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R7 es -W-Y,

W es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre,

y en donde el heteroarileno está opcionalmente sustituido por R8,

R8 es 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,

Y es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre,

y en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido por R9,

R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi o halógeno,

o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho isómero.

1-4C-Alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y tert-butilo.

Los radicales mono- o di-1-4C-alquilamino contienen además del átomo de nitrógeno, uno o dos de los radicales 1-

4C-alquilo mencionados anteriormente. Algunos ejemplos son el radical metilamino, etilamino, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino y diisopropilamino.

5 Los radicales mono- o di-1-4C-alquilaminocarbonilo contienen además del grupo carbonilo uno de los mencionados radicales mono- o di-1-4C-alquilamino. Algunos ejemplos son N-metilaminocarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo, N-etilaminocarbonilo, N-propilaminocarbonilo, N,N-dietilaminocarbonilo y N-isopropilaminocarbonilo.

Halógeno dentro del contexto de la presente invención es yodo, o particularmente bromo, cloro y flúor.

1-4C-Alcoxi representa radicales, que además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo lineal o ramificado con entre 1 y 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos los radicales butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, propoxi, isopropoxi, etoxi y metoxi.

10 3-7C-Cicloalquilo hace referencia a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

3-7C-Cicloalquiloxi hace referencia a ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi o cicloheptiloxi.

2-4C-Alquenilo es un radical alquenilo de cadena lineal o ramificada con entre 2 y 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son los radicales but-2-enilo, but-3-enilo(homoalilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (alilo) y etenilo (vinilo).

15 2-4C-Alquinilo es un radical alquinilo de cadena lineal o ramificada con entre 2 y 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son los radicales but-2-inilo, but-3-inilo (homopropargilo), prop-1-inilo, 1-metilprop-2-inilo (1-metilpropargilo), prop-2-inilo (propargilo) y etinilo.

20 El término "heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros" comprende, sin carácter taxativo, los radicales heteroarilo de 5 miembros furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo (1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o 1,2,3-triazolilo), tiadiazolilo (1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo o 1,2,4-tiadiazolilo) y oxadiazolilo (1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo), así como los radicales heteroarilo de 6 miembros piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo. Los radicales heteroarilo de 5 o 6 miembros preferidos son furanilo, tiofenilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo. Otros radicales heteroarilo de 5 o 6 miembros preferidos son furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, pirrol-2-ilo, tien-2-ilo, tiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo.

30 El término "heteroarileno monocíclico de 5 miembros" es un radical divalente en el cual se elimina arbitrariamente un átomo de hidrógeno del mencionado "heteroarilo" y puede incluir, no taxativamente, los radicales heteroarileno de 5 miembros furileno, tienileno, pirrolileno, oxazolileno, isoxazolileno, tiazolileno, isotiazolileno, imidazolileno, pirazolileno, triazolileno (1,2,4-triazolileno, 1,3,4-triazolileno o 1,2,3-triazolileno), tiadiazolileno (1,3,4-tiadiazolileno, 1,2,5-tiadiazolileno, 1,2,3-tiadiazolileno o 1,2,4-tiadiazolileno) y oxadiazolileno (1,3,4-oxadiazolileno, 1,2,5-oxadiazolileno, 1,2,3-oxadiazolileno o 1,2,4-oxadiazolileno). Los radicales heteroarileno de 5 miembros preferidos son triazolileno, pirazolileno, oxadiazolileno o imidazolileno. Los radicales heteroarileno de 5 miembros más preferidos son 1,2,4-triazolileno, pirazolileno, 1,2,4-oxadiazolileno o imidazolileno.

35 En general y salvo que se indique lo contrario, los radicales heteroarílico o heteroarilénico incluyen todas sus posibles formas isoméricas, p.ej. sus isómeros posicionales. Por lo tanto, a modo de ejemplo ilustrativo no restrictivo, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ilo y piridin-4-ileno; o el término tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.

Los constituyentes que están opcionalmente sustituidos según se indica en la presente, pueden estar sustituidos, salvo indicación en contrario, en cualquier posición posible.

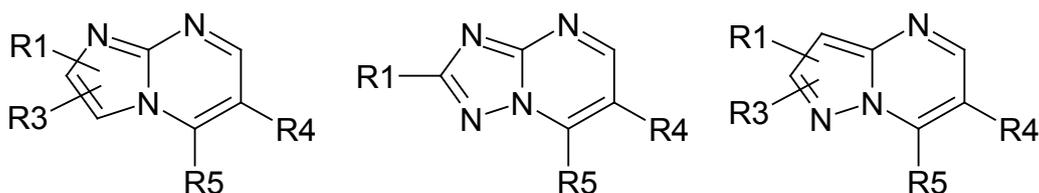
40 Los grupos heteroarílicos o heteroarilénicos mencionados en la presente pueden estar sustituidos por sus sustituyentes dados o grupos moleculares de origen, salvo indicación en contrario, en cualquier posición posible, tal como por ejemplo, en cualquier átomo de anillo de carbono o átomo de anillo de nitrógeno sustituible.

45 Salvo indicación en contrario, los anillos que contienen átomos de nitrógeno en el anillo amino o tipo imino cuaternizables (-N=) preferentemente no cuaternizan en estos átomos de nitrógeno del anillo amino o tipo imino por los sustituyentes mencionados o grupos moleculares de origen.

Salvo indicación en contrario, cualquier heteroátomo de un anillo heteroarílico o heteroarilénico con valencias libres que se mencione en la presente se asume que tiene el/los átomo/s de hidrógeno para corresponderse con las valencias.

Cuando una variable ocurre más de una vez en un constituyente, cada definición es independiente.

50 En una realización preferida del primero o segundo aspecto precedentes, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



en donde

R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, amino, 1-4C-alcoxi, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alqueni-
2-4C-alquinilo, 3-7C-cicloalcoxi, mono- o di-1-4C-alquilamino, mono- o di-1-4C-
alquilaminocarbonilo, -C(O)NH₂, -C(O)OR₂ o trifluorometilo,

5 R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R3 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno,

R4 es fenilo o tienilo,

R5 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,

R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

10 R7 es -W-Y,

W es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 o
2 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre,

y en donde el heteroarileno está opcionalmente sustituido por R₈,

R₈ es 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,

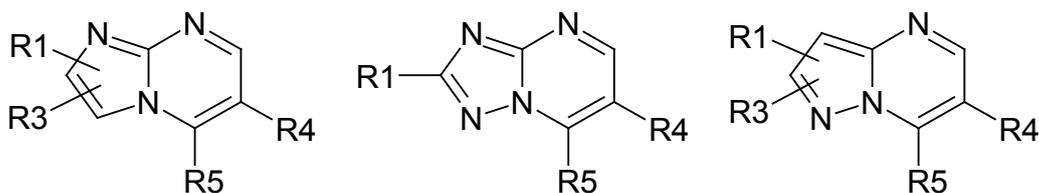
15 Y es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 o
2 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno, azufre,

y en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido por R₉,

R₉ es 1-4C-alquilo o halógeno,

y las sales, así como los estereoisómeros y sales de los estereoisómeros de los mismos.

20 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a
la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



en donde

25 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, amino, 1-4C-alcoxi, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alqueni-
alquinilo, 3-7C-cicloalcoxi, mono- o di-1-4C-alquilamino, mono- o di-1-4C-alquilaminocarbonilo, -C(O)NH₂, -
C(O)OR₂ o trifluorometilo,

R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R3 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno,

R4 es fenilo o tienilo,

R5 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,

30 R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R7 es -W-Y,

W es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y en donde el heteroarileno está opcionalmente sustituido por R8,

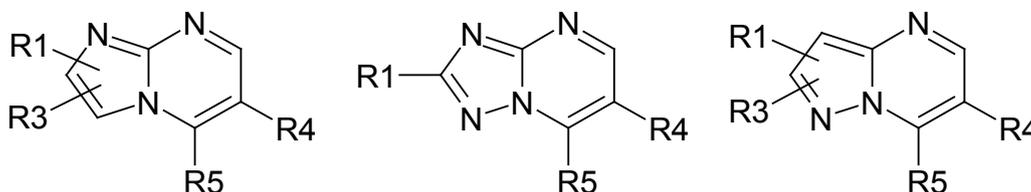
R8 es 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,

5 Y es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno, azufre, y en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido por R9,

R9 es 1-4C-alquilo o halógeno,

10 o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

En otra realización preferida de los mencionados primero o segundo aspecto, la invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



15 en donde

R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, amino, 1-4C-alcoxi, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alquinilo, 2-4C-alquinilo, 3-7C-cicloalcoxi, mono- o di-1-4C-alquilamino, mono- o di-1-4C-alquilaminocarbonilo, -C(O)NH2, -C(O)OR2 o trifluorometilo,

R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

20 R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo o tienilo,

R5 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,

R6 es hidrógeno o 1-4-C-alquilo,

R7 es -W-Y,

25 W es triazolileno, pirazolileno o imidazolileno,

cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente por R8,

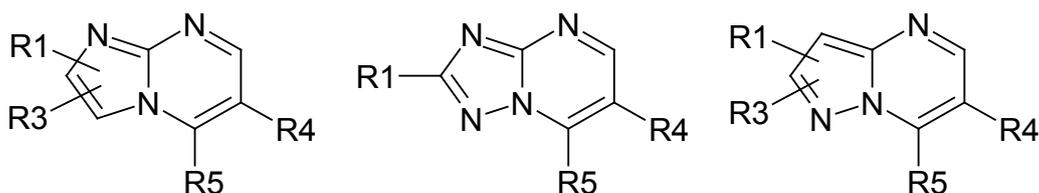
R8 es 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,

Y es tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente por R9,

30 R9 es 1-4C alquilo o halógeno,

y las sales, así como los estereoisómeros y sales de los estereoisómeros de los mismos.

En otra realización preferida de los mencionados primero o segundo aspecto, la invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre

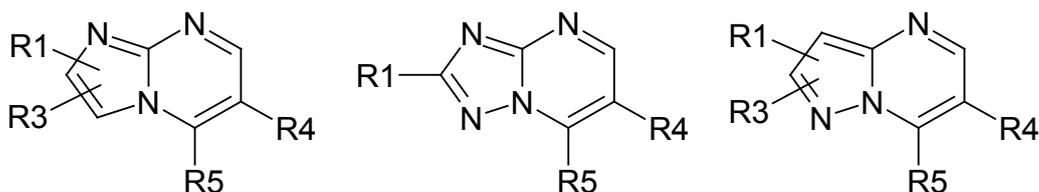


en donde

- R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, amino, 1-4C-alcoxi, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alquenilo, 2-4C-alquinilo, 3-7C-cicloalcoxi, mono- o di-1-4C-alquilamino, mono- o di-1-4C-alquilaminocarbonilo, -C(O)NH₂, -C(O)OR₂ o trifluorometilo,
- 5 R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,
- R3 es hidrógeno,
- R4 es fenilo o tienilo,
- R5 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,
- R6 es hidrógeno o 1-4-C-alquilo,
- 10 R7 es -W-Y,
- W es triazolileno, pirazolileno o imidazolileno,
- cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente por R8,
- R8 es 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,
- Y es tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente por R9,
- 15 R9 es 1-4C alquilo o halógeno,

o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

- 20 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



en donde

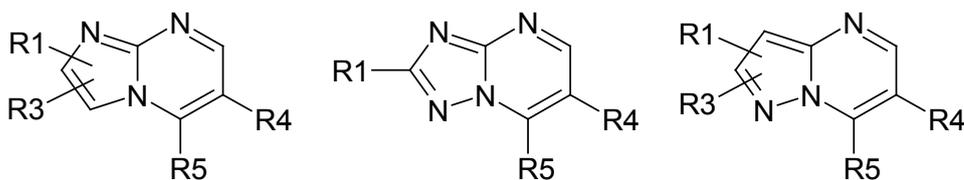
- R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, amino, 1-4C-alcoxi, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alquenilo, 2-4C-alquinilo, 3-7C-cicloalcoxi, mono- o di-1-4C-alquilamino, mono- o di-1-4C-alquilaminocarbonilo, -C(O)NH₂, -C(O)OR₂ o trifluorometilo,
- 25 R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,
- R3 es hidrógeno,
- R4 es fenilo,
- R5 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,
- 30 R6 es hidrógeno o metilo,
- R7 es -W-Y,

W es 1,2,4-triazolileno, pirazolileno o imidazolileno,

Y es tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo,

y las sales, así como los estereoisómeros y sales de los estereoisómeros de los mismos.

5 En otra realización, la invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



en donde

10 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, amino, 1-4C-alcoxi, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alqueniilo, 2-4C-alquinilo, 3-7C-cicloalcoxi, mono- o di-1-4C-alquilamino, mono- o di-1-4C-alquilaminocarbonilo, -C(O)NH₂, -C(O)OR₂ o trifluorometilo,

R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,

15 R6 es hidrógeno o metilo,

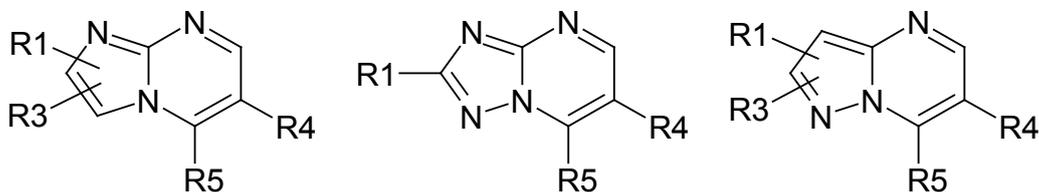
R7 es -W-Y,

W es 1,2,4-triazolileno, pirazolileno o imidazolileno,

Y es tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo,

20 o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

25 En otra realización preferida de los mencionados primero o segundo aspecto, la invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



en donde

30 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alqueniilo, 2-4C-alquinilo, -C(O)OR₂ o trifluorometilo,

R2 es 1-4C-alquilo,

R3 es hidrógeno,

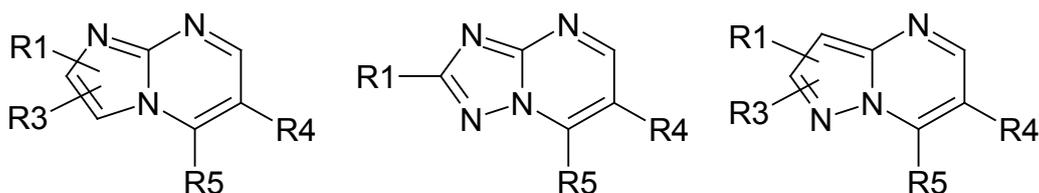
R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno, mono- o di-1-4C-alquilamino o 1-4C-alquilo,

- R6 es hidrógeno o metilo,
 R7 es -W-Y,
 W es 1,2,4-triazolileno, pirazolileno o imidazolileno,
 Y es piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-4-ilo o piridazin-3-ilo,

5 y las sales, así como los estereoisómeros y sales de los estereoisómeros de los mismos.

En otra realización preferida de los mencionados primero o segundo aspecto, la invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre

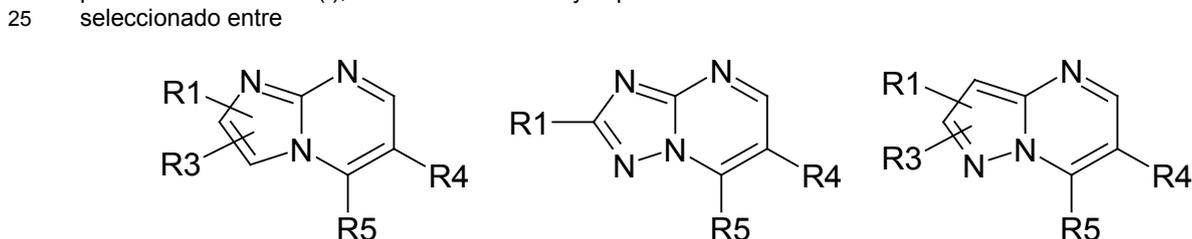


en donde

- 10 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alqueno, 2-4C-alquino, -C(O)OR2 o trifluorometilo,
 R2 es 1-4C-alquilo,
 R3 es hidrógeno,
 R4 es fenilo,
 15 R5 es hidrógeno, mono- o di-1-4C-alquilamino o 1-4C-alquilo,
 R6 es hidrógeno o metilo,
 R7 es -W-Y,
 W es 1,2,4-triazolileno, pirazolileno o imidazolileno,
 Y es piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-4-ilo o piridazin-3-ilo,

20 o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

En otra realización preferida de los mencionados primero o segundo aspecto, la invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



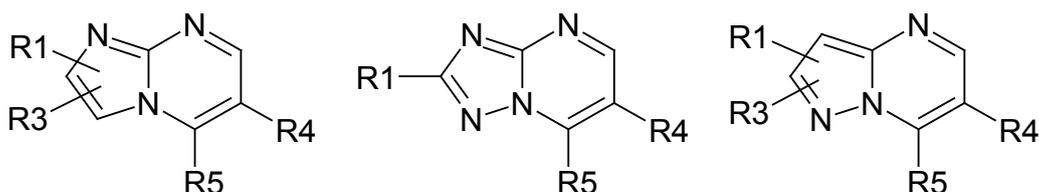
en donde

- R1 es hidrógeno, metilo, etilo, halógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, -C≡CH o -CH=CH2,
 R3 es hidrógeno,
 R4 es fenilo,
 30 R5 es hidrógeno o -NHMe,
 R6 es hidrógeno,

- R7 es -W-Y,
 W es 1,2,4-triazolileno,
 Y es piridin-2-ilo o pirimidin-2-ilo,

5 o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

En otra realización preferida de los mencionados primero o segundo aspecto, la invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



10 en donde

R1 es hidrógeno, metilo, etilo, halógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, -C≡CH o -CH=CH₂,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno o -NHMe,

15 R6 es hidrógeno,

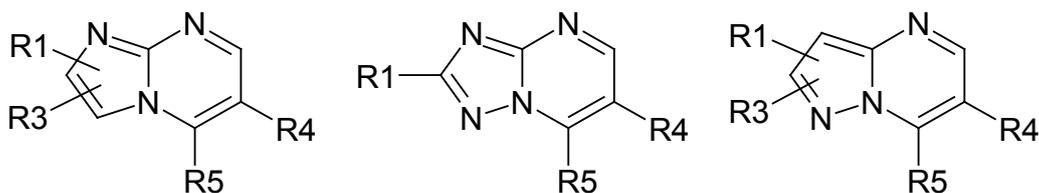
R7 es -W-Y,

W es 1,2,4-triazolileno,

Y es piridin-2-ilo o pirimidin-2-ilo,

y las sales, así como los estereoisómeros y sales de los estereoisómeros de los mismos.)

20 En otra realización preferida del primer aspecto mencionado, la invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



en donde

25 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, amino, 1-4C-alcoxi, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alqueno, 2-4C-alquino, 3-7C-cicloalcoxi, mono- o di-1-4C-alquilamino, mono- o di-1-4C-alquilaminocarbonilo, -C(O)NH₂, -C(O)OR₂ o trifluorometilo,

R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo o tienilo,

R5 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,

30 R6 es hidrógeno o 1-4-C-alquilo,

R7 es -W-Y,

W es triazolileno, pirazolileno o imidazolileno,
 cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente por R8,

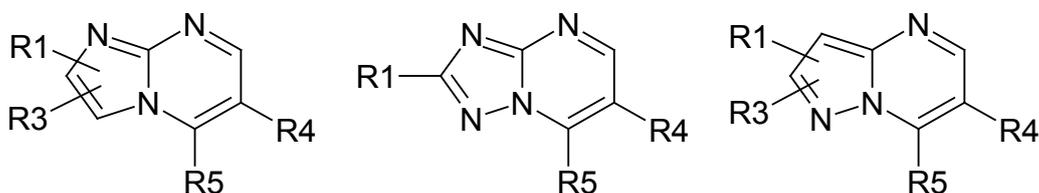
R8 es 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,

Y es pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piri-
 dazinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente por R9,

R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi o halógeno,

o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

10 En otra realización preferida del primer aspecto mencionado, la invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



15 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, amino, 1-4C-alcoxi, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alquenilo, 2-4C-alquinilo, 3-7C-cicloalcoxi, mono- o di-1-4C-alquilamino, mono- o di-1-4C-alquilaminocarbonilo, -C(O)NH₂, -C(O)OR₂ o trifluorometilo,

R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo o tienilo,

R5 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,

20 R6 es hidrógeno o metilo,

R7 es -W-Y,

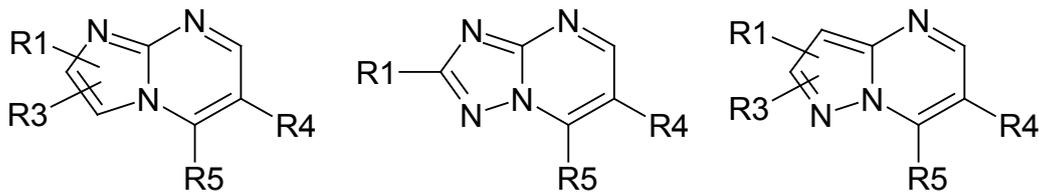
W es 1,2,4-triazolileno, pirazolileno o imidazolileno,

25 Y es furan-2-ilo, pirrol-2-ilo, tien-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente por R9,

R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi o halógeno,

o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

30 En otra realización preferida del primer aspecto mencionado, la invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



en donde

R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, amino, 1-4C-alcoxi, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alquenilo, 2-4C-

alquinilo, mono- o di-1-4C-alquilamino, -C(O)OR2 o trifluorometilo,

R2 es 1-4C-alquilo,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo o tienilo,

5 R5 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, mono- o di-1-4C-alquilamino o 1-4C-alquilo,

R6 es hidrógeno o metilo,

R7 es -W-Y,

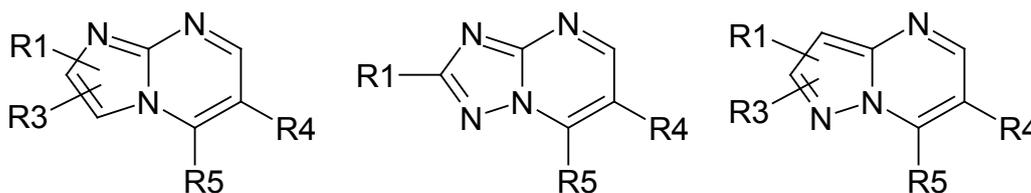
W es 1,2,4-triazolileno, pirazolileno o imidazolileno,

10 Y es furan-2-ilo, pirrol-2-ilo, piridin-4-ilo, tiazol-2-ilo, tien-2-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-4-ilo o piridazin-3-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente por R9,

R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi o halógeno,

o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

15 En otra realización preferida del segundo aspecto mencionado, la invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



en donde

20 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, amino, 1-4C-alcoxi, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alqueno, 2-4C-alquinilo, 3-7C-cicloalcoxi, mono- o di-1-4C-alquilamino, mono- o di-1-4C-alquilaminocarbonilo, -C(O)NH2, -C(O)OR2 o trifluorometilo,

R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo o tienilo,

25 R5 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,

R6 es hidrógeno o 1-4-C-alquilo,

R7 es -W-Y,

W es triazolileno, pirazolileno o imidazolileno,

cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente por R8,

30 R8 es 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,

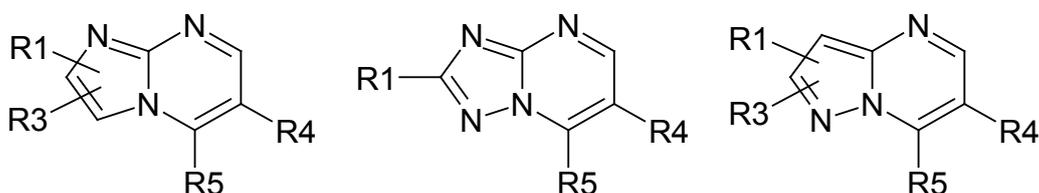
Y es fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente por R9,

R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi o halógeno,

35 o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

En otra realización preferida del segundo aspecto mencionado, la invención se relaciona con compuestos de la

fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



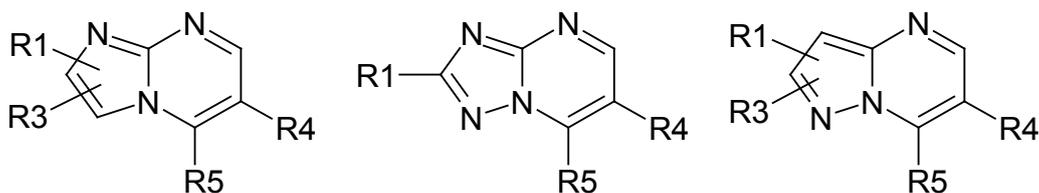
en donde

- 5 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, amino, 1-4C-alcoxi, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alqueniilo, 2-4C-alquinilo, 3-7C-cicloalcoxi, mono- o di-1-4C-alquilamino, mono- o di-1-4C-alquilaminocarbonilo, -C(O)NH₂, -C(O)OR₂ o trifluorometilo,
- R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,
- R3 es hidrógeno,
- R4 es fenilo o tienilo,
- 10 R5 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,
- R6 es hidrógeno o metilo,
- R7 es -W-Y,
- W es 1,2,4-triazolileno, pirazolileno o imidazolileno,
- 15 Y es fenilo, furan-2-ilo, pirrol-2-ilo, tien-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente por R₉,
- R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi o halógeno,

o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

20

En una realización preferida adicional del segundo aspecto mencionado, la invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



en donde

- 25 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, amino, 1-4C-alcoxi, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alqueniilo, 2-4C-alquinilo, mono- o di-1-4C-alquilamino, -C(O)OR₂ o trifluorometilo,
- R2 es 1-4C-alquilo,
- R3 es hidrógeno,
- R4 es fenilo o tienilo,
- 30 R5 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, mono- o di-1-4C-alquilamino o 1-4C-alquilo,
- R6 es hidrógeno o metilo,
- R7 es -W-Y,

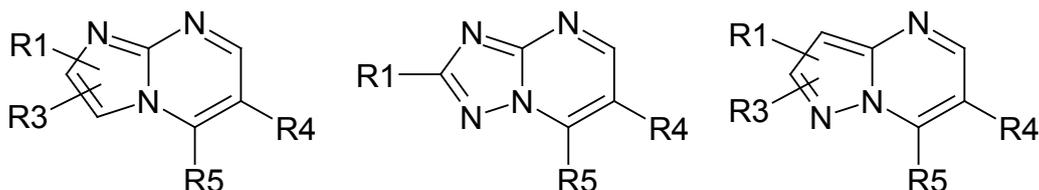
W es 1,2,4-triazolileno o pirazolileno,

Y es fenilo, furan-2-ilo, pirrol-2-ilo, piridin-4-ilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-4-ilo o piridazin-3-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente por R9,

R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi o halógeno,

- 5 o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

En otra realización preferida del primer aspecto mencionado, la invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



10 en donde

R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, amino, 1-4C-alcoxi, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alqueniilo, 2-4C-alquinilo, mono- o di-1-4C-alquilamino, -C(O)OR2 o trifluorometilo,

R2 es 1-4C-alquilo,

R3 es hidrógeno,

15 R4 es fenilo o tienilo,

R5 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, mono- o di-1-4C-alquilamino o 1-4C-alquilo,

R6 es hidrógeno,

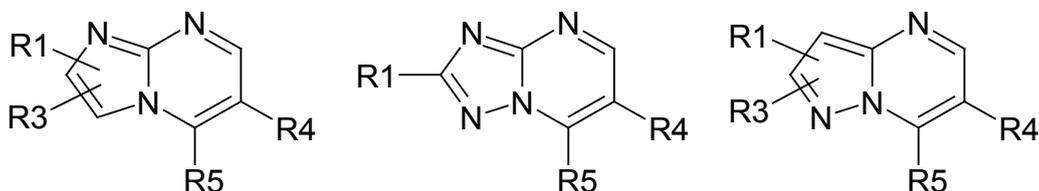
R7 es -W-Y,

W es 1,2,4-triazolileno o pirazolileno,

20 Y es fenilo, furan-2-ilo, pirrol-2-ilo, tiazol-2-ilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-4-ilo o piridazin-3-ilo,

o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

25 En otra realización preferida del segundo aspecto mencionado, la invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



en donde

30 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, amino, 1-4C-alcoxi, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alqueniilo, 2-4C-alquinilo, mono- o di-1-4C-alquilamino, -C(O)OR2 o trifluorometilo,

R2 es 1-4C-alquilo,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo o tienilo,

R5 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, mono- o di-1-4C-alquilamino o 1-4C-alquilo,

R6 es hidrógeno,

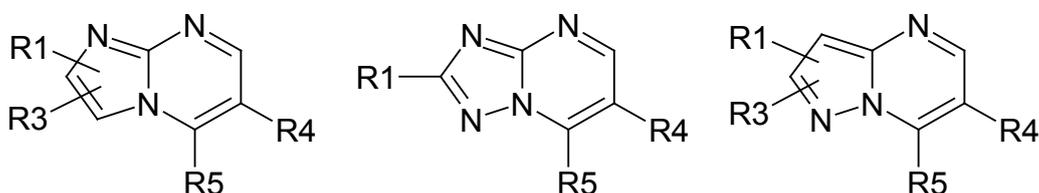
R7 es -W-Y,

W es 1,2,4-triazolileno o pirazolileno,

- 5 Y es furan-2-ilo, pirrol-2-ilo, tiazol-2-ilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-4-ilo o piridazin-3-ilo,

o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

- 10 En otra realización preferida de los mencionados primero o segundo aspecto, la invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



en donde

- 15 R1 es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, halógeno, amino, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, -C≡CH o -CH=CH₂, trifluorometilo, -C(O)OEt o metoxi,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno, metilo, metoxi, dimetilamino o -NHMe,

R6 es hidrógeno,

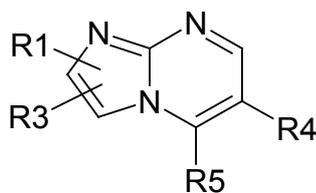
- 20 R7 es -W-Y,

W es 1,2,4-triazolileno,

Y es piridin-2-ilo o pirimidin-2-ilo,

25 o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

En una realización preferida adicional del primero o segundo aspecto precedentes, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman el siguiente sistema de anillos

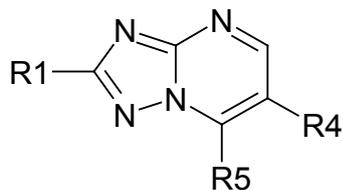


- 30 han definido, , R3 es hidrógeno y R1, R2, R4, R5, R6, R7, R8, R9, W e Y tienen los valores que se

o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

- 35 En una realización preferida adicional del primero o segundo aspecto precedentes, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman el siguiente sistema

de anillos

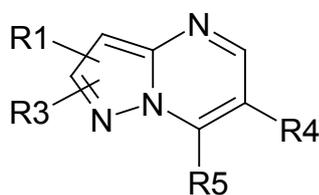


, R1, R2, R4, R5, R6, R7, R8, R9, W e Y tienen los valores que se han definido,

o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

5

En una realización preferida adicional del primero o segundo aspecto precedentes, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman el siguiente sistema de anillos



, R3 es hidrógeno y R1, R2, R4, R5, R6, R7, R8, R9, W e Y tienen los valores que se

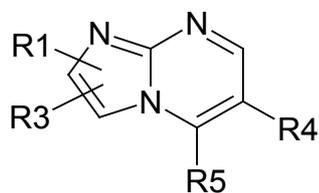
han definido,

10

o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

En una realización preferida adicional del primero o segundo aspecto precedentes, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman el siguiente sistema de anillos

15

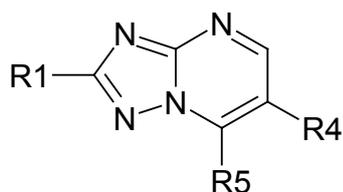


, R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo y R1, R2, R7, R8, R9, W e Y tienen los valores que se han definido,

20

o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

En una realización preferida adicional del primero o segundo aspecto precedentes, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman el siguiente sistema de anillos



, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo y R1, R2, R7, R8, R9, W e Y tienen los valores que

25

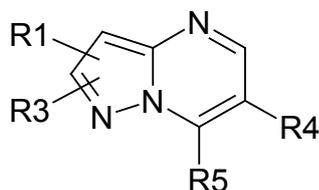
se han definido,

o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho isómero.

En una realización preferida adicional del primero o segundo aspecto precedentes, la invención se relaciona con

30

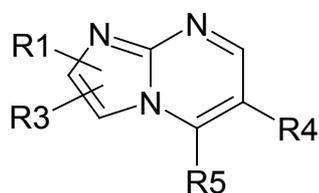
compuestos de fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman el siguiente sistema de anillos



, R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo y R1, R2, R7, R8, R9, W e Y tienen los valores que se han definido,

5 o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

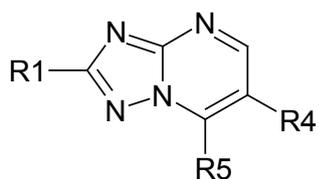
10 En una realización preferida adicional del primero o segundo aspecto precedentes, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman el siguiente sistema de anillos



, R3 es hidrógeno, R6 es metilo, R4 es fenilo y R1, R2, R7, R8, R9, W e Y tienen los valores que se han definido,

15 o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

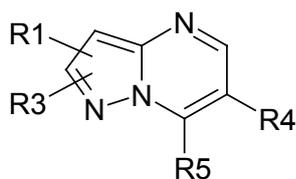
En una realización preferida adicional del primero o segundo aspecto precedentes, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman el siguiente sistema de anillos



20 definido, R6 es metilo, R4 es fenilo y R1, R2, R7, R8, R9, W e Y tienen los valores que se han

o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

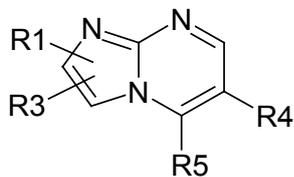
25 En una realización preferida adicional del primero o segundo aspecto precedentes, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman el siguiente sistema de anillos



, R3 es hidrógeno, R6 es metilo, R4 es fenilo y R1, R2, R7, R8, R9, W e Y tienen los valores que se han definido,

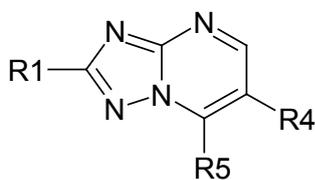
30 o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

En una realización preferida adicional del primero o segundo aspecto precedentes, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado es



5 , R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo, R7 es -W-Y, W es 1,2,4-triazolileno, Y es piridin-2-ilo y R1 y R2 tienen los valores que se han definido, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

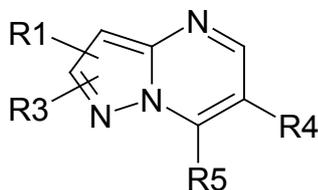
En una realización preferida adicional del primero o segundo aspecto precedentes, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado es



10 R1 y R2 tienen los valores que se han definido, , R6 es hidrógeno, R4 es fenilo, R7 es -W-Y, W es 1,2,4-triazolileno, Y es piridin-2-ilo y

o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

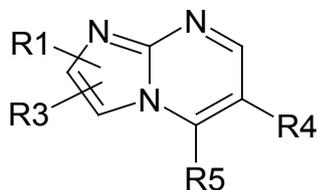
15 En una realización preferida adicional del primero o segundo aspecto precedentes, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado es



Y es piridin-2-ilo y R1 y R2 tienen los valores que se han definido, , R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo, R7 es -W-Y, W es 1,2,4-triazolileno,

20 o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

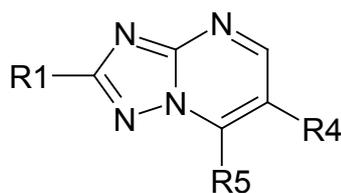
En una realización preferida adicional del primero o segundo aspecto precedentes, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado es



Y es pirimidin-2-ilo y R1 y R2 tienen los valores que se han definido, , R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo, R7 es -W-Y, W es 1,2,4-triazolileno,

25 o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

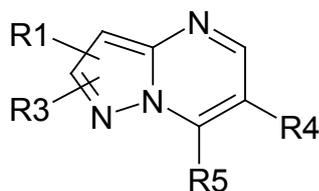
En una realización preferida adicional del primero o segundo aspecto precedentes, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado es



, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo, R7 es -W-Y, W es 1,2,4-triazolileno, Y es pirimidin-2-ilo y R1 y R2 tienen los valores que se han definido,

o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

En una realización preferida adicional del primero o segundo aspectos precedentes, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado es



, R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo, R7 es -W-Y, W es 1,2,4-triazolileno, Y es pirimidin-2-ilo y R1 y R2 tienen los valores que se han definido,

o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

Las sales de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen todas las sales de adición ácida inorgánicas y orgánicas, y las sales con bases, especialmente todas las sales de adición ácida inorgánicas y orgánicas, y las sales con bases aceptables para el uso farmacéutico, particularmente todas las sales de adición ácida inorgánicas y orgánicas, y las sales con bases aceptables para el uso farmacéutico que son de uso común en farmacia.

Un aspecto de la invención son sales de los compuestos de la invención que incluyen todas las sales de adición inorgánicas y orgánicas, especialmente todas las sales de adición inorgánicas y orgánicas aceptables para uso farmacéutico, particularmente todas las sales de adición inorgánicas y orgánicas aceptables para uso farmacéutico usadas habitualmente en farmacia. Otro aspecto de la invención son las sales con ácidos di y tricarboxílicos.

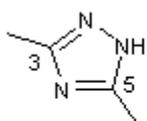
Los ejemplos de sales de adición ácida incluyen, sin limitaciones, clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, nitratos, sulfatos, sales de ácido sulfámico, formatos, acetatos, propionatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)benzoatos, butiratos, salicilatos, sulfosalicilatos, lactatos, maleatos, lauratos, malatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, malonatos, piruvatos, acetoacetatos, tartaratos, estearatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, 3-hidroxi-2-naftoatos, bencenosulfonatos, naftalinedisulfonatos y trifluoroacetatos.

Entre los ejemplos de sales con bases se incluyen, no taxativamente, sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, meglumina, amonio, sales opcionalmente derivadas de NH₃ o aminas orgánicas que tienen entre 1 y 16 átomos de carbono tales como por ejemplo sales de etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaina, dibencilamina, N-metil morfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina y guanidinio.

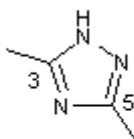
Las sales incluyen sales insolubles en agua, y particularmente, sales solubles en agua.

De acuerdo con aquellos entrenados en la técnica, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con esta invención, así como sus sales, pueden contener, por ejemplo, cuando se los aísla en forma cristalina, cantidades variables de solventes. Por consiguiente, dentro del alcance de la invención se incluyen todos los solvatos, y en particular, todos los hidratos de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con esta invención, y también todos los solvatos, y en particular, todos los hidratos de las sales de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con esta invención.

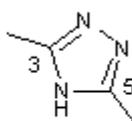
Los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales pueden existir en forma de tautómeros. En particular, aquellos compuestos de la invención que contienen una unidad de pirazol, por ejemplo, pueden existir como un tautómero 1H, o un tautómero 2H, o aún una mezcla de los dos tautómeros en cualquier cantidad, o una unidad de triazol, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H, un tautómero 2H o un tautómero 4H, o incluso una mezcla de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H en cualquier cantidad:



tautómero-1H

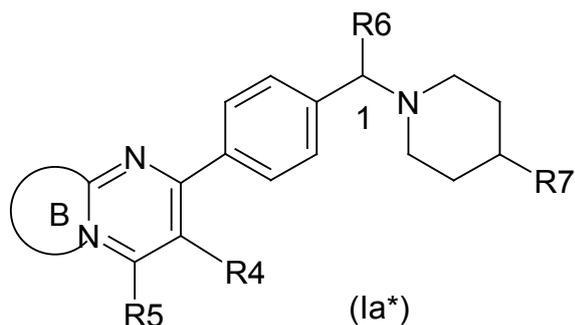


tautómero-2H



tautómero-4H

Los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales incluyen estereoisómeros. Cada uno de los centros estereogénicos presentes en dichos estereoisómeros puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S (de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog). Por lo tanto, en el caso de un compuesto de fórmula (Ia*)



los estereoisómeros (1S) y (1R) y sus sales son parte de la invención.

Además, en la invención se incluyen todas las mezclas de los estereoisómeros mencionados con anterioridad, independientemente de la relación, incluyendo los racematos.

Algunos de los compuestos y las sales de acuerdo con la invención pueden existir en distintas formas cristalinas (formas polimórficas) que se hallan dentro del alcance de la invención.

Además, la invención abarca los derivados de los compuestos de fórmula (I) y sus sales que son convertidos en un compuesto de fórmula (I) o una sal de éste en un sistema biológico (bioprecusores o prodrogas), o las sales de éstos. Dicho sistema biológico es, por ejemplo, un organismo mamífero, particularmente un sujeto humano. El bioprecursor, por ejemplo, se convierte en el compuesto de fórmula (I) o una sal de éste en procesos metabólicos.

Los intermediarios usados para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 que se describen a continuación así como su uso para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 son un aspecto adicional de la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse como se indica a continuación.

Como se ilustra en el esquema de reacción 1, los compuestos de fórmula (I) donde el anillo B y la pirimidina a la que está fusionado, R4, R5, y R7 tienen los significados mencionados con anterioridad, y R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo pueden obtenerse mediante la aminación reductiva de un compuesto de fórmula (III) correspondiente, donde R tiene el significado de $-C(O)R6$, con un derivado de piperidina de fórmula (II), donde R7 tiene los significados mencionados con anterioridad. La aminación reductiva puede efectuarse de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante el uso de $NaBH(OAc)_3$ o $NaBH_3CN$ en un solvente apropiado, por ejemplo, dimetilformamida (DMF) o metanol, o mezclas de metanol y DMF.

Los derivados de piperidina de fórmula (II) donde R7 tiene los significados mencionados con anterioridad son conocidos o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos (en determinados casos, pueden contener uno o más grupos protectores para proteger otras funcionalidades, tales como, sin limitaciones, funciones NH).

El uso de los compuestos de la fórmula (II) para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 es un aspecto de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (III) donde R tiene el significado de $-C(O)H$ pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (III) correspondientes, donde R tiene el significado de $-C(O)O(1-4C\text{-alquilo})$, en un procedimiento de uno o dos pasos. En el procedimiento de un paso, el grupo éster se somete a una reducción selectiva para proporcionar el grupo aldehído de acuerdo con métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de hidruro de diisobutilaluminio (DIBALH) a baja temperatura, por ejemplo entre -80 y $-60^\circ C$. Como alternativa, en el procedimiento de dos pasos, el grupo éster se reduce en el grupo alcohol ($-CH_2OH$) de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo, mediante el uso de $LiAlH_4$ o $NaBH_4$, y luego, el alcohol resultante se somete a una oxidación selectiva para proporcionar el grupo $-C(O)H$ de acuerdo con métodos conocidos por aque-

llos entrenados en la técnica, por ejemplo, con complejo de SO₃-piridina o periodinano de Dess-Martin.

5 Como alternativa a la secuencia de reacción descrita con anterioridad, los compuestos de fórmula (I) donde el anillo B y la pirimidina a la que está fusionado, R₄, R₅, y R₇ tienen los significados mencionados con anterioridad, y R₆ es hidrógeno o 1-4C-alquilo pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IIIa) correspondiente, donde X es un grupo saliente apropiado, tal como, por ejemplo, un átomo halógeno o un éster de sulfona, con derivados de piperidina de fórmula (II), donde R₇ tiene los significados mencionados con anterioridad. La reacción preferiblemente se efectúa en un solvente inerte, tal como, por ejemplo, DMF, a una temperatura de entre 60 y 100°C en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina.

10 Los compuestos de fórmula (IIIa) donde X es un grupo saliente apropiado, por ejemplo, un átomo halógeno, pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (III) correspondientes, donde R es -CH(R₆)OH y R₆ es hidrógeno o 1-4C-alquilo, por medio de una reacción de halogenación. Esta reacción de halogenación puede efectuarse, por ejemplo, mediante el uso de PBr₃ en diclorometano.

15 Como alternativa, los compuestos de fórmula (IIIa) donde X es un grupo saliente apropiado, por ejemplo, un átomo halógeno, pueden obtenerse mediante la halogenación bencílica de los compuestos de fórmula (III) correspondientes, donde R es -CH₂R₆ y R₆ es hidrógeno o 1-4C-alquilo. La halogenación bencílica puede efectuarse, por ejemplo, mediante el uso de N-bromosuccinimida (NBS).

Los compuestos de fórmula (III) donde R es -CH(R₆)OH y R₆ es hidrógeno o 1-4C-alquilo pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de los compuestos de fórmula (III) correspondientes, donde R es -C(O)R₆, de acuerdo con métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica, por ejemplo, por medio de una reducción con NaBH₄ o LiAlH₄.

20 Como alternativa, los compuestos de fórmula (III) donde R es -CH(R₆)OH y R₆ es hidrógeno o 1-4C-alquilo pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (III) correspondientes, donde R es -CH₂R₆, por medio de una oxidación bencílica, la cual puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante el uso de cantidades catalíticas o equimolares de SeO₂.

25 En otra alternativa, los compuestos de fórmula (III) donde R es -CH(1-4C-alquilo)OH pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (III) correspondientes, donde R es -C(O)H, mediante la adición de un reactivo metálico orgánico apropiado, tal como, sin limitaciones, los reactivos de Grignard o litio.

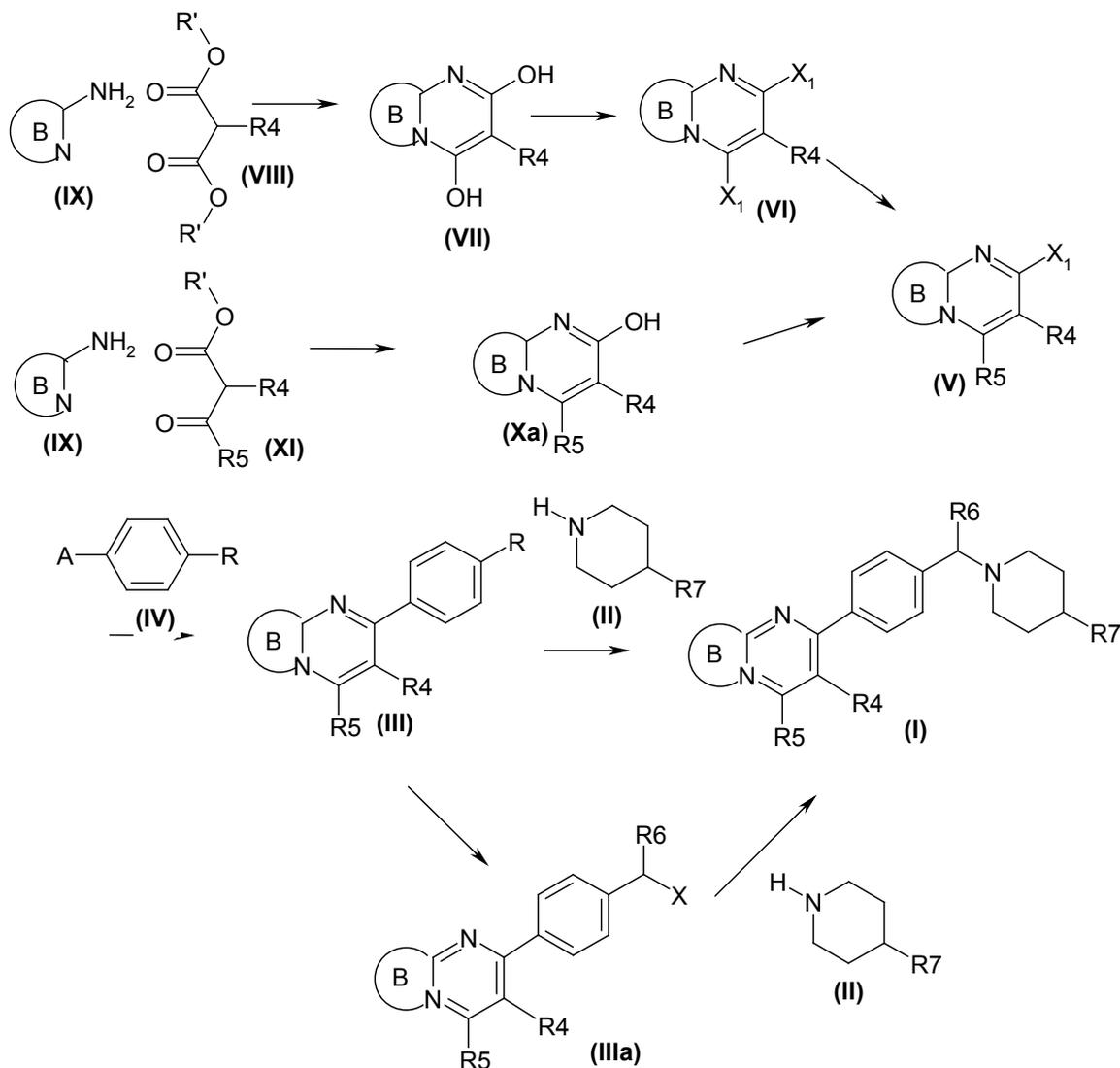
30 De ser necesario para las reacciones en el esquema de reacción 1, para la síntesis de los compuestos de fórmula (III) donde el anillo B y la pirimidina a la que está fusionado, R₄, y R₅ tienen los significados mencionados con anterioridad, y R es -C(O)R₆ o -CH(R₆)OH, estos grupos pueden protegerse en algunos o todos los precursores con grupos protectores apropiados conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Los compuestos de fórmula (III) donde el anillo B y la pirimidina a la que está fusionado, R₄, y R₅ tienen los significados mencionados con anterioridad, y R es un grupo cetona, aldehído o alcohol protegido pueden desprotegerse eliminando los grupos protectores por medio de una reacción de desprotección conocida en la técnica, para generar los compuestos desprotegidos correspondientes.

35 Los compuestos de fórmula (III) donde el anillo B y la pirimidina a la que está fusionado, R₄, y R₅ tienen los significados mencionados con anterioridad y R es -C(O)O(1-4C-alquilo), -C(O)R₆, -CH(R₆)OH o -CH₂R₆, y R₆ es hidrógeno o 1-4C-alquilo, pueden obtenerse mediante la formación de enlaces C-C catalizada con metales de transición entre un compuesto de fórmula (V) correspondiente, donde X₁ es Cl, Br, I, u -OS(O)₂CF₃, y un compuesto de

40 fórmula (IV) correspondiente, donde A es, por ejemplo, -B(OH)₂, $\text{-}\underline{\text{BOCH(CH}_3\text{)CH(CH}_3\text{)O}}$, -Sn(1-4C-alquilo)₃, -ZnCl, -ZnBr, -ZnI. Esta reacción de formación de enlaces C-C catalizada con metales de transición puede efectuarse, por ejemplo, si A tiene el significado de -B(OH)₂, en una mezcla de 1,2-dimetoxietano y una solución de Na₂CO₃ a una temperatura de entre 60 y 100°C, y empleando un catalizador de Pd, tal como, sin limitaciones, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio o Pd(PPh₃)₄.

45 Los compuestos de fórmula (IV) se hallan disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de compuestos disponibles comercialmente, de acuerdo con métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica.

Esquema de reacción 1:



Los compuestos de fórmula (V) donde el anillo B y la pirimidina a la que está fusionado, y R4 tienen los significados mencionados con anterioridad, X1 es un halógeno u $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$, y R5 es hidrógeno pueden obtenerse por medio de la reacción de un compuesto de fórmula (VI) correspondiente. Esta reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, con un par de cinc/cobre en una mezcla de ácido acético glacial, metanol y tetrahidrofurano (THF), a una temperatura elevada de entre 70 y 130°C. Como alternativa, esta reacción puede efectuarse por medio de una reacción con cinc en una mezcla de solución de amoníaco, diclorometano y solución salina, a una temperatura elevada de entre 0 y 80°C.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (V) donde R5 es amino o mono o di-1-4C-alquilamino pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VI) correspondiente con el compuesto de amino respectivo correspondiente, por ejemplo, NHCH_3 .

Como alternativa, los compuestos de fórmula (V) donde R5 es 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VI) correspondiente con reactivos apropiados para la formación de enlaces C-C catalizada o no catalizada, tales como, sin limitaciones, ácidos borónicos, reactivos de cinc, reactivos de estaño, sales de cianuro y reactivos de Grignard. Los catalizadores apropiados para estas conversiones son, p.ej., determinados complejos de Pd o Cu, tales como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (V) donde R5 es un 1-4C-alcoxi pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VI) correspondiente con los compuestos de fórmula $\text{NaO}(1-4\text{C-alquilo})$ respectivos en los solventes respectivos de fórmula $\text{HO}(1-4\text{C-alquilo})$.

Además, como alternativa, los compuestos de fórmula (V) donde el anillo B y la pirimidina a la que está fusionado, y R4 tienen los significados indicados con anterioridad, X1 es un halógeno u $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$, y R5 tiene el significado de

1-4C-alquilo o 3-7-cicloalquilo pueden prepararse, por ejemplo, a partir de los compuestos de fórmula (Xa) correspondientes, mediante un tratamiento con POCl₃ en el caso en que X1 tenga el significado de Cl o PBr₃, o POBr en el caso en que X1 tenga el significado de Br, y/o mediante un tratamiento con anhídrido de ácido trifluorosulfónico si X1 tiene el significado de -OS(O)2CF₃.

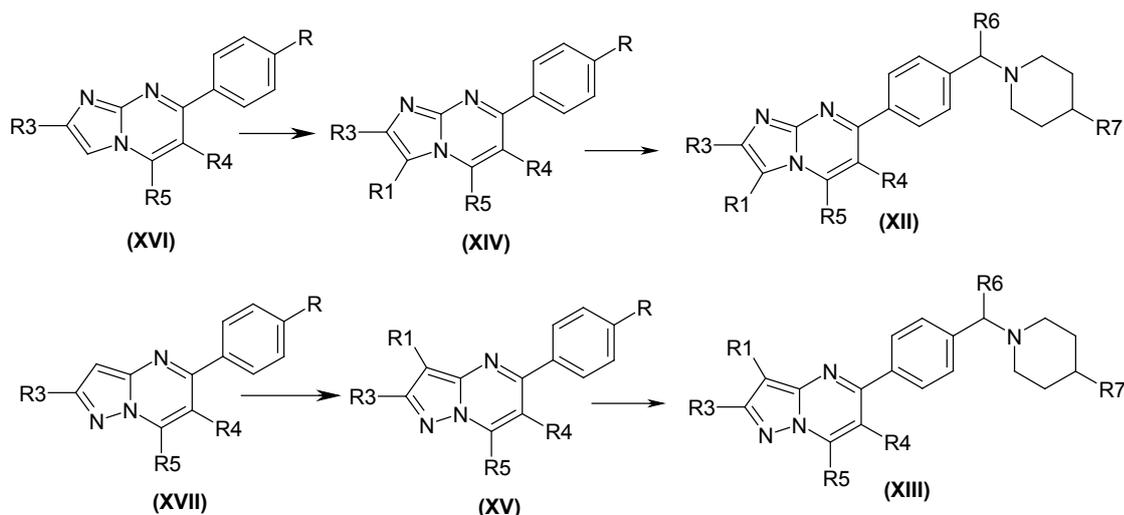
- 5 Los compuestos de fórmula (VI) donde el anillo B y la pirimidina a la que está fusionado, y R4 tienen los significados indicados con anterioridad, y X1 es halógeno u -OS(O)2CF₃ pueden sintetizarse a partir de los compuestos de fórmula (VII) correspondientes, por ejemplo, con POCl₃, PBr₃, POBr o anhídrido de ácido trifluorosulfónico.

Los compuestos de fórmula (VII) donde el anillo B y la pirimidina a la que está fusionado, y R4 tienen los significados mencionados con anterioridad pueden prepararse por medio de la condensación los heteroaromatos de amino de fórmula (IX) correspondientes y los ésteres de malonato de fórmula (VIII), donde R' tiene el significado de 1-4C alquilo. Esta reacción puede efectuarse, por ejemplo, en DMF a temperaturas elevadas de entre 80 y 200°C, y empleando una base tal como diaza(1,3)biciclo[5.4.0]undecano (DBU) o tributilamina.

Los compuestos de fórmula (Xa) donde el anillo B y la pirimidina a la que está fusionado, y R4 tienen los significados mencionados con anterioridad, y R5 es 1-4C-alquilo o 3-7-cicloalquilo pueden prepararse, por ejemplo, a partir de los compuestos de fórmula (XI) correspondientes, con los compuestos de fórmula (IX) correspondientes. Esta reacción puede efectuarse, por ejemplo, en DMF a temperaturas elevadas de entre 80 y 200°C, y empleando una base tal como DBU o tributilamina.

Los compuestos de las fórmulas (VIII), (IX) y (XI) se hallan disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de compuestos disponibles comercialmente, de acuerdo con métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica.

Esquema de reacción 2



Los compuestos de las fórmulas (XII) y (XIII) en el esquema de reacción 2, donde R1, R3, R4, R5, R6 y R7 tienen los significados indicados con anterioridad, pueden prepararse a partir de los compuestos de las fórmulas (XIV) y (XV) correspondientes, donde R es -C(O)O(1-4C-alquilo), -C(O)R6, -CH(R6)OH o -CH₂R6, y R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo, por medio de una reacción de aminación reductiva, de una manera análoga a la descrita con anterioridad para la conversión de los compuestos de fórmula (III) en los compuestos de fórmula (I) en el esquema de reacción 1.

Los compuestos de las fórmulas (XIV) y (XV) donde R3, R4 y R5 tienen los significados mencionados con anterioridad y R es -C(O)O(1-4C-alquilo), -C(O)R6, -CH(R6)OH o -CH₂R6, R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo, y R1 es halógeno, pueden sintetizarse directamente en una reacción de halogenación de los compuestos de las fórmulas (XVI) y (XVII) correspondientes, p.ej., empleando un tratamiento con N-bromosuccinimida si R1 tiene el significado de Br, N-clorosuccinimida si R1 tiene el significado de Cl o N-iodosuccinimida si R1 tiene el significado de I. Si R1 tiene el significado de F en los compuestos de las fórmulas (XIV) y (XV), esta conversión puede efectuarse, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos de las fórmulas (XVI) y (XVII), respectivamente, con bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazonabicyclo[2.2.2]octano, por ejemplo, en cloroformo, a temperaturas tales como 80-130°C.

Los compuestos de las fórmulas (XIV) y (XV) donde R1 tiene el significado de 1-3C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, -CN, 2-4C-alquenoilo y 2-4C-alquinoilo pueden obtenerse a partir de los compuestos de las fórmulas (XIV) y (XV) correspondientes, donde R1 tiene el significado de halógeno, mediante la reacción con un reactivo metálico orgánico, tal como, sin limitaciones, 1-3C-alquil-B(OH)₂, 1-3C-alquil-ZnCl, 1-3C-alquil-ZnBr, 1-3C-alquil-ZnI, 3-7C-cicloalquil-B(OH)₂, 3-7C-cicloalquil-ZnCl, 3-7C-cicloalquil-ZnBr, 3-7C-cicloalquil-ZnI, 2-4C-alquenoil-B(OH)₂, 2-4C-alquenoil-ZnCl,

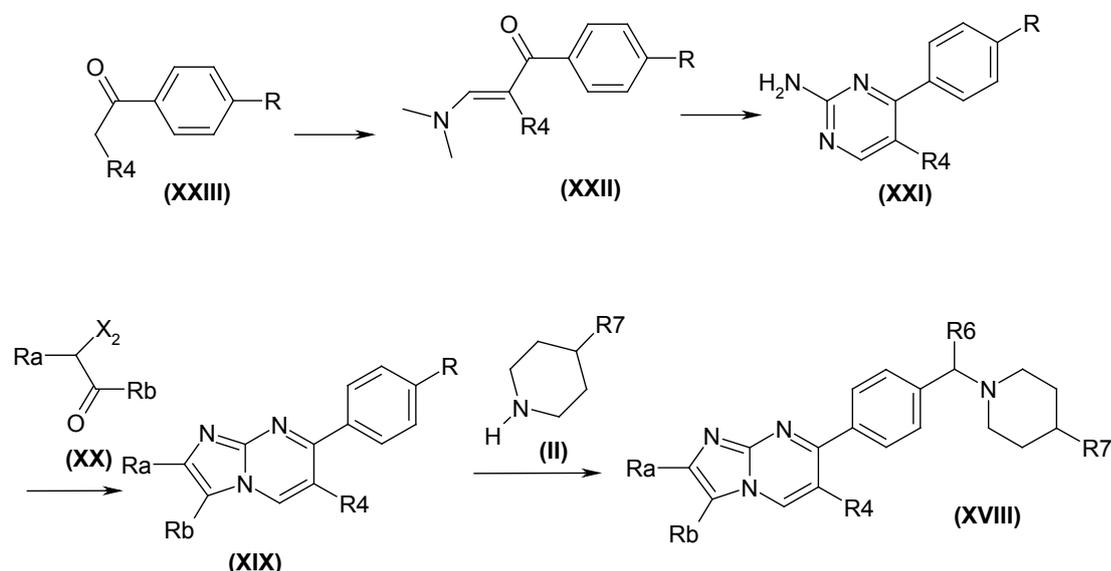
2-4C-alqueniil-ZnBr, 2-4C-alqueniil-ZnI, 2-4C-alquiniil-B(OH)₂, 2-4C-alquiniil-ZnCl, 2-4C-alquiniil-ZnBr, 2-4C-alquiniil-ZnI, Zn(CN)₂ y 2-4C-alquiniilos con un enlace triple terminal, por ejemplo, empleando catalizadores de Pd conocidos por aquellos entrenados en la técnica, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio.

5 Los compuestos de las fórmulas (XIV) y (XV) donde R₁ tiene el significado de 1-4C-alquilo pueden sintetizarse a partir de los compuestos de las fórmulas (XIV) y (XV) respectivos, donde R₁ tiene el significado de 1-4C-alqueniilo o 1-4C-alquiniilo, por ejemplo, por hidrogenación.

Los compuestos de las fórmulas (XVI) y (XVII) en el esquema de reacción 2, donde R₃, R₄ y R₅ tienen el significado descrito con anterioridad, R es -C(O)O(1-4C-alquilo), -C(O)R₆, -CH(R₆)OH o -CH₂R₆, y R₆ es hidrógeno o 1-4C-alquilo pueden prepararse como se describe en el esquema de reacción 1 para los compuestos de fórmula (III).

10 De ser necesario para las reacciones en el esquema de reacción 2, para la síntesis de los compuestos de las fórmulas (XII) y (XIII) donde R es -C(O)R₆ o -CH(R₆)OH, y R₆ es hidrógeno o 1-4C-alquilo, estos grupos pueden protegerse en algunos o todos los precursores con grupos protectores apropiados conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Los compuestos de las fórmulas (XII) y (XIII) donde R es un grupo cetona, aldehído o alcohol protegido pueden desprotegerse eliminando los grupos protectores por medio de una reacción de desprotección conocida en la técnica, para generar los compuestos desprotegidos correspondientes.

Esquema de reacción 3



20 Como se ilustra en el esquema de reacción 3, los compuestos de fórmula (XVIII) donde uno de Ra y Rb tiene el significado de R₁, y el otro, el de R₃, y donde R₁, R₃, R₄, R₆ y R₇ tienen los significados indicados con anterioridad, pueden prepararse por medio de una reacción de aminación reductiva entre los compuestos de fórmula (XIX) correspondientes, donde R es -C(O)O(1-4C-alquilo), -C(O)R₆, -CH(R₆)OH o -CH₂R₆, y R₆ es hidrógeno o 1-4C-alquilo, y un compuesto de fórmula (II). Esta reacción de aminación reductiva puede llevarse a cabo de una manera análoga a la descrita con anterioridad en el esquema de reacción 1 para la conversión de los compuestos de fórmula (III) en los compuestos de fórmula (I).

25 Los compuestos de fórmula (XIX) donde uno de Ra y Rb tiene el significado de R₁, y el otro, el de R₃, donde R₁, R₃, R₄ tienen los significados indicados con anterioridad, y donde R es -C(O)O(1-4C-alquilo), -C(O)R₆, -CH(R₆)OH o -CH₂R₆, y R₆ es hidrógeno o 1-4C-alquilo, pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XX), donde X₂ tiene el significado de halógeno o un éster de sulfona, con un compuesto de fórmula (XXI) correspondiente. Esta reacción puede efectuarse, por ejemplo, en etanol a reflujo.

30 Los compuestos de fórmula (XX) se hallan disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de compuestos disponibles comercialmente empleando métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica.

Los compuestos de fórmula (XXI) donde R₄ tiene el significado descrito con anterioridad, R tiene los significados de -C(O)O(1-4C-alquilo), -C(O)R₆, -CH(R₆)OH o -CH₂R₆, y R₆ es hidrógeno o 1-4C-alquilo pueden prepararse, por ejemplo, a partir de los compuestos de fórmula (XXII) correspondientes, mediante una reacción con clorhidrato de guanidina y NaOCH₃ en metanol.

35 Los compuestos de fórmula (XXII) donde R₄ tiene el significado descrito con anterioridad, R tiene el significado de -C(O)O(1-4C-alquilo), -C(O)R₆, -CH(R₆)OH o -CH₂R₆, y R₆ es hidrógeno o 1-4C-alquilo pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XXIII) correspondientes. Esto puede llevarse a cabo, por ejemplo, por medio de

una reacción con dimetilacetal de N,N-dimetilformamida en DMF, a una temperatura elevada de entre 80 y 120°C.

Los compuestos de fórmula (XXIII) se hallan disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de compuestos disponibles comercialmente empleando métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica.

5 De ser necesario para las reacciones en el esquema de reacción 3, para la síntesis de los compuestos de fórmula (XIX) donde R es $-C(O)O(1-4C\text{-alquilo})$, $-C(O)R_6$ o $-CH(R_6)OH$, y R_6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo, estos grupos pueden protegerse en algunos o todos los precursores con grupos protectores apropiados conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Los compuestos de fórmula (XIX) donde R es un grupo cetona, aldehído o alcohol protegido pueden desprotegerse eliminando los grupos protectores por medio de una reacción de desprotección conocida en la técnica, para generar los compuestos desprotegidos correspondientes.

10 Un aspecto preferido de la invención es el proceso para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 de acuerdo con los ejemplos.

Opcionalmente, los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en sus sales, u opcionalmente, las sales de los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en los compuestos libres. Los procesos correspondientes son conocidos por aquellos entrenados en la técnica.

15 Aquellos entrenados en la técnica han de saber que, si hay una cantidad de centros reactivos en un compuesto de partida o intermediario, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos de manera temporal con grupos protectores para permitir que la reacción tenga lugar específicamente en el centro de reacción deseado. Puede hallarse una descripción detallada del uso de una gran cantidad de grupos protectores efectivos, por ejemplo, en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999, 3.ª edición, o en P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, 2000.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención se aíslan y se purifican de una manera conocida per se, por ejemplo, eliminando el solvente por destilación al vacío y cristalizando el residuo obtenido a partir de un solvente apropiado, o sometándolo a un método de purificación convencional conocido, tal como una cromatografía en columna en un material de soporte apropiado.

25 Las sales de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden obtenerse disolviendo el compuesto libre en un solvente apropiado (por ejemplo, una cetona, tal como acetona, metilacetona o metilisobutilcetona, un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular, tal como metanol, etanol o isopropanol) que contiene el ácido o la base deseada, o al cual se le agrega posteriormente el ácido o la base deseada. El ácido o la base pueden emplearse en una preparación en forma de sal, dependiendo de si se usa un ácido o una base mono o polibásica, y dependiendo de qué sal se desea, en una relación cuantitativa equimolar o una que difiere de ésta. Las sales se obtienen realizando una filtración, una nueva precipitación o una precipitación con una sustancia que no sirve como solvente para la sal, o evaporando el solvente. Las sales obtenidas pueden convertirse en los compuestos libres, que a su vez, pueden convertirse en las sales. De este modo, las sales no aceptables para el uso farmacéutico que pueden obtenerse, p.ej., como productos de un proceso de fabricación a escala industrial, pueden convertirse en sales aceptables para el uso farmacéutico en procesos conocidos por aquellos entrenados en la técnica.

35 Los diastereómeros puros y los enantiómeros puros de los compuestos y las sales de acuerdo con la invención pueden obtenerse, p.ej., por síntesis asimétrica, usando compuestos de partida quirales en la síntesis, y separando las mezclas enantioméricas y diastereoméricas obtenidas en la síntesis.

40 Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas pueden separarse en los enantiómeros puros y los diastereómeros puros de acuerdo con métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Preferiblemente, las mezclas diastereoméricas se separan por cristalización, en particular, cristalización fraccionada, o cromatografía. Las mezclas enantioméricas pueden separarse, por ejemplo, formando diastereómeros con un agente auxiliar quiral, resolviendo los diastereómeros obtenidos y eliminando el agente auxiliar quiral. Como agentes auxiliares quirales, por ejemplo, pueden usarse ácidos quirales tal como por ejemplo ácido mandélico para separar las bases enantioméricas, y pueden usarse bases quirales para separar los ácidos enantioméricos, por medio de la formación de sales diastereoméricas. Además, pueden formarse derivados diastereoméricos, tales como ésteres diastereoméricos, a partir de mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, usando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente, como agentes auxiliares quirales. Adicionalmente, pueden usarse complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos para separar las mezclas enantioméricas. Como alternativa, las mezclas enantioméricas pueden separarse usando columnas de separación quiral en cromatografía. Otro método apropiado para aislar enantiómeros es la separación enzimática.

55 Como han de apreciarlo aquellos entrenados en la técnica, la invención no se limita a las realizaciones particulares descritas en la presente documentación, sino que abarca todas las modificaciones de dichas realizaciones que están dentro del espíritu y el alcance de la invención, tal como se lo define en las reivindicaciones adjuntas.

En los siguientes ejemplos se ilustra la invención con mayor detalle sin restringirla. De un modo análogo, es posible preparar otros compuestos de acuerdo con la invención, cuya preparación no se describe de manera explícita.

Los compuestos que se mencionan en los ejemplos y sus sales representan realizaciones preferidas de la invención así como la reivindicación que abarca todas las subcombinaciones de los residuos del compuesto de fórmula (I) según se revelan en los ejemplos específicos.

5 El término “de acuerdo con” dentro de la sección experimental se utiliza en el sentido de que el procedimiento en cuestión se utilizará en “forma análoga”.

Ejemplos

Se usan las siguientes abreviaturas: En los ejemplos, m.p. representa punto de fusión, h o hrs representa hora(s), min representa minutos, conc. representa concentrado, calc. representa calculado, fnd. representa hallado, EF representa fórmula elemental, MS representa espectrometría de masa, M representa el ión molecular en la espectrometría de masa, TLC: cromatografía en capa delgada, HPLC representa cromatografía líquida de alto desempeño, ¹H-NMR representa ¹H espectroscopía de resonancia magnética nuclear (las desviaciones químicas se informan como ppm con tetrametilsilano como referencia interna, las constantes de unión J se informan en Hz), p/p representa peso en peso, RT representa temperatura ambiente (20-25°C), DCM representa diclorometano, THF representa tetrahidrofurano, DMSO representa dimetilsulfóxido, DBU representa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, EtOAc representa acetato de etilo, DIBAL representa hidruro de diisobutilaluminio, DCM representa diclorometano, ACN representa acetonitrilo, y otras abreviaturas tienen los significados que comúnmente le dan aquellos entrenados en la técnica.

Ejemplo 1: 6-fenil-7-(4-{[4-(3-piridin-2-il-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

Paso 1: 6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-5,7-diol

20 Se disolvieron 18,3g (0,0776mol) dietilfenilmalonato y 20,5g (0,0776mol) de sulfato de 2-aminoimidazol en 93 ml de DMF y 35 ml de DBU y la mezcla se calentó a 100°C durante 15h. El solvente se eliminó, el residuo se disolvió en agua y se volvió a precipitar ajustando el pH a 1 con 2mol/l HCl. El precipitado se recolectó por filtración para obtener el producto deseado.

MS (M+1): 228

25 Paso 2: 5,7-dicloro-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

Se disolvieron 8g 6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-5,7-diol en 40ml POCl₃ y 6,7ml (52,8mmol) dimetilanimilina. La mezcla se calentó a 100°C durante 2h. El solvente se eliminó, el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano, agua y hielo, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase combinada de diclorometano se lavó con solución de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) para dar el producto deseado.

30 MS (M+1) 264

Señales características de RMN 1H (200 MHz, dDMSO): 8,1 (d, 1H); 7,9 (d, 1H)

Paso 3: 7-cloro-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

35 10g 5,7-dicloro-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina y 7,3g de cinc/cobre se suspendieron en 5 ml de ácido acético glacial, 10 ml de metanol y 60 ml de THF y la mezcla se calentó a 50°C durante 1h. La mezcla se filtró sobre celite, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para obtener el producto crudo, una mezcla del producto deseado y 6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina. Esta mezcla se utilizó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

MS (M+1): 230/232

40 Señales características de RMN 1H (200 MHz, dDMSO): 9,1 ppm (s, 1H); 7,8 (d, 1H); 7,9 (d, 1H)

Paso 4: 4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehido

45 A una mezcla de 6g del producto crudo que se obtuvo en el paso 3 y 5,1g de ácido 4-formilfenilborónico en 210ml 1,2-dimetoxietano se agregaron 0,96g de aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano y 42 ml de una solución de carbonato de sodio al 10% p/p. La mezcla resultante se calentó a 80°C bajo una atmósfera de gas inerte durante 15h. La purificación se efectuó diluyendo la mezcla de reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se suspendió en acetato de etilo y la mezcla resultante se agitó durante 2h a temperatura ambiente. El producto se recolectó por filtración y se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 300

50 Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 10 ppm (s, 1H), 9,1 ppm (s, 1H), 8,0 ppm (d, 1H)

Paso 5: 6-fenil-7-(4-([4-(3-piridin-2-il-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

Se agregó 0,55 ml de trietilamina a una solución de 0,5g 4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehido en 15 ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 0,6g de 2-(5-Piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 15 ml de DMF, seguido por 0,25 ml de ácido acético glacial y 700 mg de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Tres porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ se agregaron después de 2, 4 y 20 horas.

El solvente se eliminó por evaporación después de 24h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar el producto deseado.

10 MS (M+1): 513

Señales características de RMN 1H (400MHz, dDMSO) : 9 ppm (s,1H); 8,2 ppm (1H), 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 2: 6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina**Paso 1:** 6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol

15 Una solución de 10g 1,2,4-triazol-3-amina y 33,7g fenilmalonato de dietilo en N,N-dibutilbutan-1-amina se agitó a 185°C durante la noche. La solución se diluyó con solución de NaOH al 10% p/p, la mezcla resultante se agitó durante 30min y la fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con dietiléter, se acidificó con HCl concentrado hasta que el producto precipitó totalmente y el precipitado se recolectó por filtración para dar el producto, que se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 229

20 Señales características de RMN 1H (200MHz, dDMSO) : 8,7 ppm (s, 1H)

Paso 2: 5,7-dicloro-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2,45 g 6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol se suspendieron en 4,1 ml POCl₃ y la mezcla se agitó durante 4h a 100°C durante 2h. El solvente se eliminó, el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano, agua y hielo, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase combinada de diclorometano se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

25 MS (M+1): 265

Señales características de RMN 1H (200 MHz, dDMSO): 8,8 ppm (s,1H)

Paso 3: 5-cloro-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

30 Se agitó una mezcla de 0,5 g 5,7-dicloro-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, 0,22 ml de ácido acético glacial, 0,5ml metanol, 3ml THF y 366mg de Zn/Cu durante 3h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de celite, se evaporó a sequedad y el residuo se purificó sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) para dar el producto deseado.

MS (M+1): 231/233

Señales características de RMN 1H (400MHz, dDMSO): 9,6 ppm (s, 1H); 8,8 ppm (s, 1H)

Paso 4: 4-(6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido

35 A una mezcla de 130 mg de 5-cloro-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y se agregaron 93mg de ácido 4-formilfenilborónico en 5 ml de 1,2-dimetoxietano 1,2 ml de una solución de carbonato de sodio al 10% p/p y 65mg tetraakis (trifenilfosfina) paladio(0) y la mezcla resultante se calentó a 90°C bajo una atmósfera de gas inerte durante 18h. La purificación se efectuó diluyendo la mezcla de reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporó y el residuo se suspendió en metanol. El producto cristalino se aisló por filtración para dar el producto deseado. El filtrado se evaporó a sequedad, se disolvió en acetato de etilo y precipitó más producto por la adición de éter de petróleo.

40 MS (M+1): 301

45 Señales características de RMN 1H (400MHz, dDMSO): 10 ppm (s,1H), 9,6 ppm (s,1H); 8,8 ppm (d, 1H)

Paso 5: 6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Se agregó 0,09 ml de trietilamina a una solución de 80mg de 4-(6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido

5 en 3ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 97mg de 2-(5-Piperidin-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 3 ml de DMF, seguido por 0,04 ml de ácido acético glacial y 114mg mg de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 2, 4 y 5 horas se agregaron tres porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃.

El solvente se eliminó por evaporación después de 6h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar el producto crudo, que se purificó nuevamente por RP HPLC (Agua, 10mM NH₄COOH, pH 3,7 / ACN).

MS (M+1): 514

10 Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 9,5 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (s, 1H), 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 3: 2-metil-6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 o el ejemplo 37 usando 5-metil-1,2,4-triazol-3-amina en el primer paso.

15 MS (M+1): 528

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 9,3 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (d, 1H), 3,5 ppm (s, 2H); 2,6 ppm (s, 3H)

Ejemplo 4: 2-ciclopropil-6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

20 Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 o el ejemplo 37 usando 5-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-amina en el primer paso.

MS (M+1): 554

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,3 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (s, ancho, 1H)

Ejemplo 5: 6-fenil-7-(4-([4-(3-piridin-2-il-pirazol-5-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

25 El Ejemplo 5 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 usando 2-(5-piperidin-4-il-pirazol-3-il)piridina *HCl en lugar de 2-(5-Piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina en el último paso que se preparó como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett.; EN; 12; 3; 2002; 383-386.

MS (M+1): 512

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 9,0 ppm (s,1H); 6,6 ppm (s, 1H); 3,5 ppm (s, 2H)

30 **Ejemplo 6: 6-fenil-7-(4-([4-(5-piridin-4-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

El Ejemplo 6 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 usando 4-(5-piperidin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina en lugar de 2-(5-Piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina, que se sintetizó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344.

MS (M+1): 513

35 Señales características de RMN 1H (400MHz, dDMSO): 9,0 ppm (s, 1H); 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 7: 2-ciclobutil-6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 o el ejemplo 37 usando 5-ciclobutil-1,2,4-triazol-3-amina en el primer paso.

40 MS (M+1): 568

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 9,3 ppm (s, 1H); 3,8 ppm (quint., 1H)

Ejemplo 8: 6-fenil-7-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo

Paso 1: 7-(4-formilfenil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo

45 Se suspendieron 350 mg de 4-(3-bromo-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehido (que se preparó como se

describe en el ejemplo 11), 5,6 mg de Zn, 63,7 mg Zn(CN)₂ y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano en dimetilacetamida y la mezcla se calentó durante 45 min bajo irradiación de microondas a 160°C. La purificación se efectuó diluyendo la mezcla con agua y diclorometano, extrayendo la capa acuosa dos veces y secando las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄. El compuesto se aisló por evaporación del solvente y cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol).

MS (M+1): 325

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 10,0 ppm (s,1H), 9,1 ppm (s,1H), 8,7 ppm (s,1H);

Paso 2: 6-fenil-7-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo

Se agregó 0,2 ml de trietilamina a una solución de 260mg del producto de paso 1 en 5 ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 219 mg de 2-(5-Piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 5 ml de DMF, seguido por 0,091 ml de ácido acético glacial y 127 mg de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 1,5, 3 y 4 horas se agregaron porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃. El solvente se eliminó por evaporación después de 6h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 538

Señales características de RMN 1H (400MHz, dDMSO): 9,0 ppm (s,1H), 3,5 ppm (s,2H);

Ejemplo 9: 3-fluoro-6-fenil-7-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

Paso 1: 4-(3-fluoro-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehido

Se disolvieron 500 mg de 4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehido (que se preparó como se describe en el ejemplo 1) y 880 mg de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano bis(tetrafluoroborato) se disolvieron en 25 ml de cloroformo y se calentó bajo irradiación de microondas a 120°C. Después de 45 min y 4h se agregaron porciones adicionales de 200 mg de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano bis(tetrafluoroborato) y se continuó calentando a 120°C. La reacción se trabajó después de 5h diluyendo con agua y extrayendo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El material crudo se purificó sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo).

MS (M+1): 318

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 10,0 ppm (s, 1H); 8,9 ppm (s,1H); 7,6 ppm (d, 1H);

Paso 2: 3-fluoro-6-fenil-7-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

Se agregó 0,25ml de trietilamina a una solución de 391 mg del producto del paso 1 en 5ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 269mg de 2-(5-Piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl en 5 ml de DMF, seguido por 0,11 ml de ácido acético glacial y 314 mg de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 horas se agregó una porción adicional de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ y los solventes se eliminaron por evaporación después de 22h. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol) y a continuación RP HPLC (Agua, 10mM NH₄COOH, pH 3,7 / ACN) para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 531

Señales características de RMN 1H (400MHz, dDMSO): 8,8 ppm (s,1H); 7,6 ppm (d, 1H); 3,5 ppm (s,2H);

Ejemplo 10: N-metil-6-fenil-7-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-amina

Paso 1: 7-cloro-N-metil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-5-amina

850 mg de 5,7-dicloro-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina (que se preparó como se describe en el ejemplo 1) se disolvieron en 18 ml de una solución 8 M de MeNH₂ en metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5h. El producto precipitó al diluir con agua y enfriar a 0°C. El material sólido se recolectó por filtración y se lavó dos veces con agua para dar el material deseado.

MS (M+1): 259

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 8,0 ppm (d,1H); 2,3 ppm (d, 3H)

Paso 2: 4-[5-(metilamino)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]benzaldehido

5 A una mezcla de 550 mg del producto del paso 1 y 350 mg de ácido 4-formilfenilborónico en 10 ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 55mg de tetrakis (trifenilfosfina) paladio(0) y 4 ml de una solución de carbonato de sodio al 10% p/p y la mezcla resultante se calentó por microondas durante 2h. La purificación se efectuó diluyendo la mezcla de reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se suspendió en acetato de etilo y la mezcla resultante se agitó durante 2h a temperatura ambiente. El producto se recolectó por filtración y se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 329

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 9,9. ppm (s, 1H), 2,4 ppm (d, 3H)

10 **Paso 3:** N-metil-6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-amina

Se agregó 0,15 ml de trietilamina a una solución de 150mg del producto de reacción 2 en 5ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 166 mg de 2-(5-Piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl en 5 ml de DMF, seguido por 0,07 ml de ácido acético glacial y 195 mg de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 y 6 horas se agregaron porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃.

15 El solvente se eliminó por evaporación después de 24 h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / [diclorometano + 8M NH₃ en metanol]) para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 329

Señales características de RMN 1H (400MHz, dDMSO): 3,4 ppm (s, 2H), 2,4 ppm (d, 3H)

20 **Ejemplo 11: 3-bromo-6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

Paso 1: 4-(3-bromo-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehido

Se sometieron a reflujo 1,5 g de 4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehido (que se preparó como se describe en el ejemplo 1) y 0,9 g de NBS en 30ml de cloroformo por 1h. El solvente se eliminó por destilación y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (diclorometano / metanol).

25 MS (M+1): 378/380

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 10 ppm (s,1H), 9,7 ppm (s,1H); 8,0 (s, 1H)

Paso 2: 3-bromo-6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

30 Se agregó 0,177 ml de trietilamina a una solución de 200 mg de 4-(3-bromo-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehido en 3ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 199 mg de 2-(5-Piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl en 5 ml de DMF, seguido por 0,081 ml de ácido acético glacial y 225mg de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Tres porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ se agregaron después de 2, 5 y 22 horas.

El solvente se eliminó por evaporación después de 24 h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol) para dar el producto deseado.

35 MS (M+1): 591/593

Ejemplo 12: 3-cloro-6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

El Ejemplo 12 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 11 usando NCS en lugar de NBS en el paso 1.

MS (M+1): 547

40 Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 8,7 ppm (s,1H), 7,9 ppm (s,1H)

Ejemplo 13: 3-etinil-6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

Paso 1: 4-(6-fenil-3-[(trimetilsilil)etinil]imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehido

45 Se suspendieron 400mg de 4-(3-bromo-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehido (que se preparó como se describe en el ejemplo 11), 820mg trimetil[(tributilstannil)etinil]silano y 60mg de Pd(PPh₃)₄ en 8ml de tolueno bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó (microondas) a 130°C durante 1h. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (diclorometano / metanol)

MS (M+1): 396

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 10 ppm (s,1H), 8,7 ppm (s,1H); 8,2 ppm (s, 1H); 0,3 ppm (s, 9H)

Paso 2: 6-fenil-7-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-3-[(trimetilsilil)etnil]imidazo[1,2-a]pirimidina

Se agregó 0,34 ml de trietilamina a una solución de 400 mg del producto del paso 1 en 5 ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 367 mg de 2-(5-Piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl en 5 ml de DMF, seguido por 0,15 ml de ácido acético glacial y 428 mg de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregó una porción adicional de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ después de 5 horas.

El solvente se eliminó por evaporación después de 22 h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol) para dar una mezcla del compuesto deseado y el compuesto sin el grupo trimetilsililo. Esta mezcla se usó para la reacción siguiente.

MS (M+1): 609

Paso 3: 3-etnil-6-fenil-7-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

350mg de la mezcla obtenida en el paso previo y 79mg de K₂CO₃ se agitaron en 5ml de metanol por 3h. El producto precipitado se recolectó por filtración.

MS (M+1): 537

Señales características de RMN 1H (400MHz, dDMSO): 8,2 ppm (s,1H), 5,0 ppm (s,1H)

Ejemplo 14: 3-metil-6-fenil-7-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

El Ejemplo 14 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 8 usando MeZnCl en lugar de Zn y ZnCN₂ en el paso 1.

MS (M+1): 527

Señales características de RMN 1H (400MHz, dDMSO): 8,7 ppm (s,1H), 8,2 ppm (s,1H), 2,6 ppm (s,3H)

Ejemplo 15: 6-fenil-7-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-3-vinilimidazo[1,2-a]pirimidina

Paso 1: 4-(6-fenil-3-vinilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehido

Se suspendieron 500mg de 4-(3-bromo-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehido (que se preparó como se describe en el ejemplo 11), 180mg de K₂CO₃, 215mg de Et₄NCl, 25mg de PdCl₂(PPh₃)₂ y 620 mg de tributil(vinil)stannano en 10ml de THF. La mezcla se calentó a 110°C durante 45 min. Esta mezcla se trabajó diluyendo con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo / diclorometano).

MS (M+1): 326

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 10,0 ppm (s, 1H); 9,1 ppm (s, 1H); 8,2 ppm (s, 1H), 6,0 ppm (d, 1H) 5,4 ppm (d, 1H),

Paso 2: 6-fenil-7-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-3-vinilimidazo[1,2-a]pirimidina

Se agregó 0,12ml de trietilamina a una solución de 120mg del producto de reacción 1 en 3ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 134mg de 2-(5-Piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl en 5 ml de DMF, seguido por 0,055 ml de ácido acético glacial y 157 mg de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 1, 2, 3,5, 5 y 20 horas se agregaron porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃.

El solvente se eliminó por evaporación después de 24h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol) para dar el compuesto deseado.

Señales características de RMN 1H (400MHz, dDMSO) : 9,0 ppm (s, 1H); 8,1 ppm (s, 1H); 5,9 ppm (d, 1H); 5,3 ppm (d, 1H); 3,5 ppm (s, 2H)

MS (M+1): 539

Ejemplo 16: 6-fenil-7-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxilato de Etilo

Paso 1: 1-[4-(dimetoximetil)fenil]-2-feniletanol

Se calentó una mezcla de limaduras de Mg 2,4g (0,1mol) y 2ml de 1-bromo-4-(dimetoximetil)benceno (0,012mol) en THF (10ml) bajo atmósfera de nitrógeno hasta el inicio de la reacción. A continuación se agregó adicional 1-bromo-4-(dimetoximetil)benceno 14,71ml (0,088 mol) disuelto en 30ml de THF lentamente y la reacción se reflujo durante 1h hasta completar la formación del reactivo de Grignard. Se agregó una solución de 11,70 ml de fenilacetaldehído (0,1mol) en 100ml de THF a 0°C y la reacción se reflujo durante 2h una vez completada la adición. La mezcla se trabajó vertiendo en NH₄Cl saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto oleoso marrón oscuro se utilizó para el paso siguiente sin purificación.

Paso 2 : 1-[4-(dimetoximetil)fenil]-2-feniletanona

Se agregaron 29,16g (0,183mol) de complejo de trióxido de azufre piridina en porciones a una solución de 33g de 1-[4-(dimetoximetil)fenil]-2-feniletanol en diclorometano (540ml), DMSO (140 ml) y trietilamina (25,5ml) a 10°C. La mezcla se llevó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2h. Se agregó agua y la fase orgánica se separó, se lavó con 1mol/l HCl, 3 veces con solución de tiosulfato de sodio al 5% p/p y solución saturada de NaCl. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía en gel de sílice (n-Hexan/EtOAc) para dar el producto deseado.

MS (M+1): 271

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 8,1 ppm (d, 2H); 7,6 ppm (d, 2H); 5,4 ppm (s, 1H), 4,3 ppm (s, 2H)

Paso 3: 1-[4-(dimetoximetil)fenil]-3-(dimetilamino)-2-fenilprop-2-en-1-ona

5g de 1-[4-(dimetoximetil)fenil]-2-feniletanona y 4,43g de N,N-dimetilformamida dimetilacetal se agitaron durante 18h a 100°C en DMF. El solvente se eliminó y el producto crudo se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 326.

Paso 4: 4-[4-(dimetoximetil)fenil]-5-fenilpirimidin-2-amina

5g del producto del paso 1 y 3g de clorhidrato de guanidina se disolvieron en 100 ml de metanol y se agregaron 2,7g de NaOMe. La mezcla se calentó a reflujo durante 17h. El producto precipitó al diluir la mezcla con agua y se recolectó por filtración y se lavó dos veces con agua.

MS (M+1): 322

Paso 5: 7-(4-formilfenil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxilato de Etilo

Se suspendieron 200mg del producto del paso 2 en 5ml de EtOH y se agregaron 183mg de 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo y la solución se agitó bajo reflujo durante 5h. El solvente se evaporó, el residuo se suspendió en una mezcla de agua e isopropanol, se agitó durante 24h y finalmente se recolectó por filtración. Este material (118mg) se utilizó para el paso siguiente sin purificación adicional.

MS (M+1): 372

Paso 6: 6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxilato de Etilo

Se agregó 0,1ml de trietilamina a una solución de 110mg del producto del paso 3 en 5 ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 108mg de 2-(5-Piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl en 5 ml de DMF, seguido por 0,045 ml de ácido acético glacial y 127 mg de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ después de 1,5 y 4 horas.

El solvente se eliminó por evaporación después de 5h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 585

Señales características de RMN 1H (400MHz, dDMSO): 9 ppm (s,1H), 8,4 ppm (s,1H), 1,4 ppm (t,3H)

Ejemplo 17: 2-etil-6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 16 usando 1-bromobutan-2-ona en lugar de etilo 3-bromo-2-oxopropanoato en el Paso 5.

MS (M+1): 541

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz) : 9,0 ppm (s, 1H); 7,7 ppm (s, 1H), 1,2 ppm (t, 3H)

Ejemplo 18: 6-fenil-7-(4-([4-(5-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

5 El Ejemplo 18 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 usando 2-(3-piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)pirimidina en lugar de 2-(5-Piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina, que se sintetizó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y pirimidin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344.

MS (M+1): 514

10 Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz) : 9,0 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (d, 1H), 7,7 ppm (d, 1H), 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 19: 6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

Paso 1: 6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol

15 Una solución de 9g de 3-amino pirazol y 25,6g de fenilmalonato de dietilo en N,N-dibutilbutan-1-amina se agitó a 185°C durante la noche. La mezcla de reacción consistía de dos capas después de enfriar a temperatura ambiente. La capa superior se eliminó y la capa inferior se diluyó con diclorometano y metanol. La solución resultante se concentró y se extrajo con una mezcla de dietiléter y solución de NaOH al 10% p/p. La capa orgánica se descartó y la capa acuosa se acidificó con HCl concentrado. El producto precipitado se recolectó por filtración.

MS (M+1): 228

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 7,9 ppm (d, 1H),

20 **Paso 2: 5,7-dicloro-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina**

25 Se suspendieron 3g de 6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol en 6ml de POCl₃ y la mezcla se agitó durante 20h a 100°C durante 2h. El solvente se eliminó, el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano, agua y hielo, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase combinada de diclorometano se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano / metanol).

MS (M+1): 264

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 8,4 ppm (d, 1H), 6,9 ppm (d, 1H),

Paso 3: 5-cloro-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina

30 Se agitó durante 3h a 50°C una mezcla de 1 g de 5,7-dicloro-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina, 0,5 ml de ácido acético glacial, 1 ml de metanol, 6 ml de THF y 730mg de Zn/Cu. La mezcla se filtró a través de celite, se evaporó a sequedad y el residuo se purificó sobre gel de sílice (hexanos / acetato de etilo) para dar 550mg de una mezcla 1:1 del producto deseado y el material de partida, que se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 230

Paso 4: 4-(6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido

35 A una mezcla de 300mg de la mezcla del paso 3 y 360mg de ácido 4-formilfenilborónico en 9 ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 1,8 ml de una solución de carbonato de sodio al 10% p/p y 36 mg de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II) y la mezcla resultante se calentó a 80°C bajo una atmósfera de gas inerte durante 18h. La purificación se efectuó diluyendo la mezcla de reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol). El producto se cristalizó a partir de acetato de etilo.

40

MS (M+1): 300

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 10 ppm (s,1H), 9,2 ppm (s,1H); 8,3 ppm (m, 1H)

Paso 5: 6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

45 Se agregó 0,2ml de trietilamina a una solución de 140mg de 4-(6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido en 7ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 170mg de 2-(5-Piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl en 7 ml de DMF, seguido por 0,25 ml de ácido acético glacial y 200 mg de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se

agitó a temperatura ambiente. Se agregaron tres porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ después de 2, 4 y 20 horas.

El solvente se eliminó por evaporación después de 24h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol) y por HPLC en fase reversa (Agua, 10mM NH₄COOH, pH 3,7 / ACN) para dar el producto deseado.

MS (M+1): 513

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 9,2 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (d, 1H), 6,8 ppm (d, 1H), 3,5 ppm (s, 2H)

Paso 6: Clorhidrato de 6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

El clorhidrato se puede obtener agregando una solución de ácido clorhídrico (5,84N en metanol) a una solución metanólica de 6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina, agitando a temperatura ambiente durante al menos 1 hora y eliminando el solvente del producto sólido.

Ejemplo 20: 6-fenil-7-(4-[[4-(4-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]pirimidina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 1.

MS (M+1): 512

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz) : 9,0 ppm (s, 1H); 8,5 ppm (d, 1H); 7,9 ppm (d, 1H); 4,1 ppm (m, 1H); 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 21: 6-fenil-7-(4-[[4-(5-pirazin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

El Ejemplo 21 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 usando 2-(3-piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)pirazina en lugar de 2-(5-Piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina, que se sintetizó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y pirazin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344.

MS (M+1): 514

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 9,2 ppm (s, 1H); 9,0 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (d, 1H); 7,7 ppm (d, 1H); 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 22: 3-etil-6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

Paso 1: 4-(3-etil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehido

Se disolvieron 100mg de 4-(6-fenil-3-vinilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehido (que se preparó como se describe en el ejemplo 15 disuelto en una mezcla de 5ml de THF y 5ml de EtOH. Se agregaron 10mg de Pd/C al 10% y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2h. La mezcla se filtró de celite, el solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol).

MS (M+1): 328

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz) : 10,0 ppm (s, 1H); 8,8 ppm (s, 1H); 7,7 ppm (s, 1H); 3,0 ppm (qu, 2H); 1,3 ppm (t, 3H)

Paso 2: 3-etil-6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

Se agregó 0,15ml de trietilamina a una solución de 150 mg de 4-(3-etil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehido en 3 ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 160 mg de 2-(5-Piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl en 3 ml de DMF, seguido por 0,07 ml de ácido acético glacial y 195mg de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron tres porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ después de 6 horas.

El solvente se eliminó por evaporación después de 20h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol).

MS (M+1): 541

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 8,7 ppm (s, 1H); 7,6 ppm (s, 1H); 3,5 ppm (s, 2H); 3,0 ppm (q, 2H); 1,3 ppm (t, 3H)

Ejemplo 23: 6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]etil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

(mezcla racémica)

Paso 1: 1-[4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)fenil]etanol (mezcla racémica)

100 mg de 4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído (que se preparó como se describe en el ejemplo 1) se disolvieron en 2ml de THF y se agregó 1 ml de una solución 2 M de MeZnCl. La mezcla se calentó (100°C, microondas) por 2h, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con una mezcla de diclorometano y agua. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó.

El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / acetato de etilo)

MS (M+1): 316

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,0 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (d, 1H); 7,8 ppm (d, 1H); 4,7 ppm (m, 1H), 1,2 ppm (d, 3H)

Paso 2: 7-[4-(1-bromoetil)fenil]-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina (mezcla racémica)

Se disolvieron 100mg del producto del paso 1 en diclorometano, se enfrió a 0°C y se agregaron 86mg de PBr₃. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24h. Se agregó hielo, la mezcla se extrajo con diclorometano y agua, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó.

El producto crudo se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 378 / 380

Paso 3: 6-fenil-7-(4-{1-[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]etil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina (mezcla racémica)

A una solución de 0,2g de 2-(5-Piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 7 ml de DMF se agregaron 120mg del producto obtenido en el Paso 2 disuelto en 1ml de metanol y la mezcla se agitó durante 20h. La mezcla se concentró y el producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa (Agua, 10mM NH₄COOH, pH 3,7 / ACN)

MS (M+1): 527

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 7,8 ppm (d, 1H); 8,0 ppm (d, 1H); 3,5 ppm (m, 1H); 1,3 ppm (d, 3H)

Paso 4: 6-fenil-7-(4-{1-[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]etil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina con ácido (E)-butendioico

El butenoato se puede obtener agregando a una solución de 6-fenil-7-(4-{1-[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]etil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina en acetona una cantidad adecuada de ácido (E)-butendioico como un sólido. Después de mezclar a temperatura ambiente durante 5-24h el producto puede aislarse por filtración y secado.

Ejemplo 24: 3-fluoro-6-fenil-7-(4-{[4-(5-pirazin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

El Ejemplo 24 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 9 usando 2-(3-piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)pirazina en lugar de 2-(5-Piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina, que se sintetizó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y pirazin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344.

MS (M+1): 532

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 9,2 ppm (s, 1H); 8,8 ppm (s, 1H), 7,6 ppm (d, 1H), 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 25: 3-fluoro-6-fenil-7-(4-{[4-(5-pirimidin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

El Ejemplo 25 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 9 usando 2-(3-piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)pirimidina en lugar de 2-(5-Piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina, que se sintetizó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y pirimidin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344.

MS (M+1): 532

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 8,8 ppm (s, 1H), 7,6 ppm (d, 1H), 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 26: 6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidina

5 Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 16 usando 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona en lugar de etilo 3-bromo-2-oxopropanoato en el Paso 5.

MS (M+1): 581

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 9,0 ppm (s, 1H); 8,4 ppm (s, 1H); 3,5 ppm (s, 2H);

Ejemplo 27: 5-metil-6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

10 **Paso 1:** 5-metil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-ol

15 Una solución de 3,8g de 1,2,4-triazol-3-amina y 6g de 3-oxo-2-fenilbutanoato de etilo se suspendió en una mezcla de 32 ml de DMF y 32ml de N,N-dibutilbutan-1-amina y se calentó por irradiación de microondas a 180°C durante 10h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y diclorometano, la fase se separó, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, diclorometano / metanol).

MS (M+1): 226

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 7,1 ppm (d, 1H); 2,3 ppm (s, 3H)

Paso 2: 7-cloro-5-metil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

20 Se calentaron 250mg del producto del paso 1 y 10ml de POCl₃ a 100°C durante 1h. El exceso de POCl₃ se eliminó por destilación y el residuo se trató con hielo y se diluyó con diclorometano. Las fases se separaron, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto crudo.

MS (M+1): 244

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 8,4 ppm (d, 1H); 8,3 ppm (d, 1H); 2,6 ppm (s, 3H)

25 **Paso 3:** 4-(5-metil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehido

30 A una mezcla de 220mg del producto que se obtuvo en el paso 2 y 131mg de ácido 4-formilfenilborónico en 10ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 25mg de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano y 7 ml de una solución de carbonato de sodio al 10% p/p y la mezcla resultante se calentó a 120°C por irradiación de microondas bajo una atmósfera de gas inerte durante 1h. La purificación se efectuó diluyendo la mezcla de reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano / metanol).

MS (M+1): 314

35 Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 10,0 ppm (s, 1H); 8,1 ppm (d, 1H); 7,8 ppm (d, 2H); 7,5 ppm (d, 2H); 2,6 ppm (s, 3H)

Paso 4: 5-metil-6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

40 Se agregó 0,11 ml de trietilamina a una solución de 105mg del producto del paso 3 en 5 ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 0,122g de 2-(5-Piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 5 ml de DMF, seguido por 0,05 ml de ácido acético glacial y 144 mg de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron tres porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ después de 2, 4, 6 y 7 horas.

El solvente se eliminó por evaporación después de 9h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol) para dar el producto deseado.

45 MS (M+1): 527

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 8,1 ppm (d, 1H); 7,8 ppm (d, 1H); 3,5 ppm (s, 2H); 2,5 ppm (s, 3H)

Paso 5: 5-metil-6-fenil-7-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina con ácido 2,3-dihidroxiбутanodioico

El producto se puede obtener agregando a una solución de 5-metil-6-fenil-7-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina en metanol una cantidad adecuada de ácido 2,3-dihidroxiбутanodioico. Después de agitar la mezcla durante 5-24h el producto se puede obtener por filtración y secado.

Ejemplo 28: 2-Isopropil-6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Paso 1: 2-Isopropil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol

Una solución de 5,00 g de 3-amino-5-isopropil-1,2,4-triazol y 11,24 g de fenilmalonato de dietilo en 18 ml de N,N-dibutilbutan-1-amina se agitó a 185°C durante la noche. La solución se diluyó con solución de NaOH al 20% p/p, la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La capa acuosa se lavó con dietiléter, se acidificó a 0°C con HCl concentrado hasta finalizar la precipitación del producto. El precipitado se recolectó por filtración para dar el producto, que se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 271

Señales características de RMN 1H (300 MHz, dDMSO): 3,1 (s, 1H); 1,3 (d, 6H)

Paso 2: 5,7-Dicloro-2-isopropil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Se suspendieron 6,1 g de 2-isopropil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol en 13 ml de POCl₃. Se agregaron 4,20g de N,N-dimetilanilina y la mezcla se agitó a 100°C durante 2h. El solvente se eliminó y el residuo se trató con hielo y agua hasta la precipitación del producto. El precipitado se recolectó por filtración para dar el producto, que se usó sin purificación adicional

MS (M+1): 307

Señales características de RMN 1H (200 MHz, dDMSO): 7,6 ppm (m, 3H); 7,4 ppm (m, 2H); 1,4 ppm (d, 6H)

Paso 3: 5-Cloro-2-isopropil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Se disolvieron 6,00g de 5,7-dicloro-2-isopropil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina en 360 ml de diclorometano. Se agregaron 360ml de salmuera, 120ml de solución de amoníaco al 25% p/p y 6,00g de polvo de zinc y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se filtró sobre kieselgur y se lavó con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase combinada de diclorometano se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto crudo contiene 5,7-dicloro-2-isopropil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina. El producto crudo se disolvió nuevamente en diclorometano. Se agregaron 360ml de salmuera, 120ml de solución de amoníaco al 25% p/p y 6,00g de polvo de zinc y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se filtró sobre kieselgur y se lavó con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El producto se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 273

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 9,5 ppm (s, 1H); 1,4 ppm (d, 6H)

Paso 4: 4-(2-Isopropil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido

A una mezcla de 5,30g de 5-cloro-2-isopropil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y 3,80g de ácido 4-formilfenilborónico en 160 ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 33 ml de una solución de carbonato de sodio al 10% p/p y 0,71g de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y la mezcla resultante se calentó a 90°C bajo una atmósfera de gas inerte durante 18h. La purificación se efectuó diluyendo la mezcla de reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, el solvente se evaporó y el residuo se suspendió en acetato de etilo. El sólido insoluble se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / acetato de etilo) para dar el producto.

MS (M+1): 343

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 10 ppm (s, 1H); 9,5 ppm (s, 1H); 1,4 ppm (d, 6H)

Paso 5: 2-Isopropil-6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Se agregaron 2,2 ml de trietilamina a una solución de 1,90g de 2-(5-piperidin-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que

se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 140ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 2,30g de 4-(2-isopropil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina con ácido 2-hidroxiopropan.1,2,3-tricarboxílico en 140 ml de DMF, seguido por 2,4 ml de ácido acético glacial y 3,0g de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron cuatro porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ después de 2, 4, 5 y 8 horas. El solvente se eliminó por evaporación después de 20h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / [diclorometano + 7M NH₃ en metanol]) para dar el producto.

MS (M+1): 556

Señales características de RMN 1H (400MHz, dDMSO) : 9,4 ppm (s, 1H); 3,5 ppm (s, 2H); 1,4 ppm (d, 6H)

Paso 6: 2-Isopropil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina con ácido 2-hidroxiopropan.1,2,3-tricarboxílico
El producto se puede obtener agregando a una solución de 2-Isopropil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina en acetona en una cantidad adecuada de ácido 2-hidroxiopropan.1,2,3-tricarboxílico en forma de sólido. Después de agitar la mezcla durante 5-24h el producto se puede filtrar y secar.

Ejemplo 29: 7-Metoxi-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

Paso 1: 5-Cloro-7-metoxi-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina

Se disolvieron 1,00g de 5,7-dicloro-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (que se preparó como se describe en el ejemplo 19) en 20ml de metanol y 20ml de diclorometano. Se agregó 1,2g de metilato de sodio a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La solución se diluyó con agua y diclorometano. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 260

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 8,3 ppm (d, 1H); 6,7 ppm (d, 1H); 4,1 ppm (s, 3H)

Paso 2: 4-(7-Metoxi-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido

A una solución de 1,00g de 5-cloro-7-metoxi-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina y 0,69g de ácido 4-formilfenilborónico en 20ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 7,3 ml de una solución de carbonato de sodio al 10% p/p y 0,14g de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II). La mezcla se calentó durante 45min bajo irradiación de microondas a 120°C. Esta mezcla se trabajó diluyendo con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol / diclorometano).

MS (M+1): 330

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 10,0 ppm (s, 1H); 8,3 ppm (d, 1H); 6,7 ppm (d, 1H)

Paso 3: 7-Metoxi-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

Se agregaron 0,32 ml de trietilamina a una solución de 0,42g de 2-(5-Piperidin-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 10ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 0,37g de 4-(7-metoxi-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido en 10 ml de DMF, seguido por 0,15 ml de ácido acético glacial y 0,43g de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron cuatro porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ después de 1, 2, 3 y 7 horas. El solvente se eliminó por evaporación después de 20h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / [diclorometano + 7M NH₃ en metanol]) para dar el producto.

MS (M+1): 543

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 8,3 ppm (d, 1H); 6,7 ppm (d, 1H); 4,2 ppm (s, 3H); 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 30: 3-Cloro-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

Paso 1: 4-(3-Cloro-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido

Se sometieron a reflujo 0,4g de 6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido (que se preparó como se describe en

el ejemplo 19) y 0,19g de N-clorosuccinimida en 10ml de cloroformo por 5 días. El solvente se eliminó por destilación y el producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / acetato de etilo).

MS (M+1): 334

5 Señales características de RMN 1H (400MHz, dDMSO) : 10,0 ppm (s, 1H); 9,3 ppm (s, 1H); 8,5 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H)

Paso 2: 3-Cloro-6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

10 Se agregaron 0,29 ml de trietilamina a una solución de 0,33g de 2-(5-Piperidin-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 10ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 0,30g de 4-(3-cloro-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído en 10 ml de DMF, seguido por 0,14 ml de ácido acético glacial y 0,38g de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Seis porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ se agregaron cada 2 horas.

15 El solvente se eliminó por evaporación después de 24h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol] para dar el producto. El residuo se suspendió en metanol. El producto cristalino se aisló por filtración para dar el producto deseado.

MS (M+1): 547

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz) : 9,2 ppm (s, 1H); 8,4 ppm (s, 1H); 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 31: 3-Bromo-6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

20 **Paso 1:** 4-(3-Bromo-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído

25 Se calentaron a reflujo 1,0g de 6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído (que se preparó como se describe en el ejemplo 19) y 0,65g de N-bromosuccinimida en 30ml de cloroformo por 5h. Esta mezcla se trabajó diluyendo con agua y extrayendo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto crudo, que se suspendió en acetato de etilo / éter de petróleo. El producto deseado en forma de sólido se aisló por filtración.

MS (M+1): 378 / 380

Señales características de RMN 1H (400MHz, dDMSO): 10,0 ppm (s, 1H); 9,3 ppm (s, 1H); 8,5 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H)

Paso 2: 3-Bromo-6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

30 Se agregaron 0,29 ml de trietilamina a una solución de 0,33g de 2-(5-Piperidin-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 10ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 0,34g de 4-(3-Bromo-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído en 10 ml de DMF, seguido por 0,14 ml de ácido acético glacial y 0,38g de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron cinco porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ cada 2 horas. El solvente se eliminó por evaporación después de 24h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol]. El producto purificado se suspendió en metanol y se recolectó por filtración.

MS (M+1): 591 / 593

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 9,2 ppm (s, 1H); 8,4 ppm (s, 1H); 3,5 ppm (s, 2H)

40 **Paso 3:** 3-Bromo-6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina con ácido 4-metilbencenosulfónico

El producto se puede obtener agregando a una solución de 3-Bromo-6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina en acetona monohidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico en forma de sólido. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 5-24h se puede aislar el producto.

45 **Ejemplo 32: 6-Fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo**

Paso 1: 5-(4-Formilfenil)-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo

Se suspendieron 400mg de 4-(3-bromo-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído (que se preparó como se describe en el ejemplo 31), 7,0mg de polvo de zinc, 75,0mg de Zn(CN)₂ y 39,0mg de aducto de dicloruro[1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano en 10ml de dimetilacetamida y la mezcla se calentó durante 45min bajo irradiación de microondas a 160°C. La purificación se efectuó diluyendo la mezcla con agua y diclorometano, extrayendo la capa acuosa dos veces y secando las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄. El compuesto se aisló por evaporación del solvente y cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ acetato de etilo).

5 MS (M+1): 325

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 10,0 ppm (s, 1H); 9,5 ppm (s, 1H); 8,9 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H)

Paso 2: 6-Fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo

10 Se agregaron 0,12 ml de trietilamina a una solución de 0,12g de 2-(5-Piperidin-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 5ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 0,13g de 5-(4-Formilfenil)-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo en 5 ml de DMF, seguido por 0,06 ml de ácido acético glacial y 0,16g de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ después de 1,5, 3, 4, 6 y 8 horas. El solvente se eliminó por evaporación después de 9h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol). El residuo se suspendió en solución de amoníaco (7N en metanol). El producto deseado se aisló por filtración.

MS (M+1): 538

Señales características de RMN 1H (400MHz, dDMSO): 9,4 ppm (s, 1H); 8,9 ppm (s, 1H); 3,5 ppm (s, 2H)

20 **Ejemplo 33:** 3-Etinil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

Paso 1: 4-{6-Fenil-3-[(trimetilsilil)etnil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il}benzaldehido

25 Se suspendieron 400mg de 4-(3-bromo-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido (que se preparó como se describe en el ejemplo 31), 820mg de trimetil[(tributilstannil)etnil]silano y 60mg de Pd(PPh₃)₄ en 8ml de tolueno bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó (irradiación por microondas) hasta los 130°C durante 1h. Esta mezcla se trabajó diluyendo con agua y extrayendo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo / diclorometano).

MS (M+1): 396 y 428 [MH⁺ + 32 (MeOH)]

30 Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 10,0 ppm (s, 1H); 9,3 ppm (s, 1H); 8,5 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H); 0,3 ppm (s, 9H)

Paso 2: 6-Fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)-3-[(trimetilsilil)etnil]pirazolo[1,5-a]pirimidina

35 Se agregaron 0,26 ml de trietilamina a una solución de 0,30g de 2-(5-piperidin-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 10ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 0,33g de 4-{6-fenil-3-[(trimetilsilil)etnil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il}benzaldehido en 10 ml de DMF, seguido por 0,12 ml de ácido acético glacial y 0,35g de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ después de 1,5, 3, 6 y 8 horas. El solvente se eliminó por evaporación después de 22 h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol) para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 609

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 9,2 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (m, 1H); 3,5 ppm (s, 2H); 0,3 ppm (s, 9H)

45 **Paso 3:** 3-Etinil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

Se agitaron 250mg de 6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)-3-[(trimetilsilil)etnil]pirazolo[1,5-a]pirimidina y 114mg de K₂CO₃ en 5ml de metanol y 5ml de diclorometano por 7h. El solvente se eliminó por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol) para dar el compuesto deseado

50 MS (M+1): 537

Señales características de RMN 1H (400MHz, dDMSO): 9,2 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (m, 1H); 8,5 ppm (s, 1H); 4,3 ppm (s, 1H); 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 34: 3-Etil-6-fenil-5-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

5 **Paso 1:** 4-(6-Fenil-3-vinilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido

Se suspendieron 400mg de 4-(3-bromo-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido (que se preparó como se describe en el ejemplo 31), 504mg de tributil(vinil)stanano, 176mg de tetraetilcloruro de amonio, 147mg de K₂CO₃ y 19mg de Pd(PPh₃)₂Cl₂ en 10ml de THF bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó (irradiación por microondas) a 110°C durante 45min. Esta mezcla se trabajó diluyendo con agua y extrayendo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo / diclorometano).

MS (M+1): 326

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 10,0 ppm (s, 1H); 9,2 ppm (s, 1H); 8,5 ppm (s, 1H); 7,8 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H); 6,9 ppm (q, 1H); 6,1 ppm (d, 1H), 5,3 ppm (d, 1H)

15 **Paso 2:** 4-(3-Etil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido

Se disolvieron 275mg de 4-(6-fenil-3-vinilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido en 10ml de THF y 10ml de etanol. Pd/C (10% p/p) se agregó y se agitó bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 1,5h. La mezcla se filtró sobre kieselgur. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) para dar el compuesto deseado.

20 MS (M+1): 328

Señales características de RMN 1H (400MHz, dDMSO): 10,0 ppm (s, 1H); 9,1 ppm (s, 1H); 8,2 ppm (s, 1H); 7,8 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H); 2,8 ppm (q, 2H); 1,3 ppm (t, 3H)

Paso 3: 3-Etil-6-fenil-5-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

25 Se agregaron 0,19 ml de trietilamina a una solución de 0,22g de 2-(5-piperidin-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 5ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 0,20g de 4-(3-Etil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido en 5 ml de DMF, seguido por 0,09 ml de ácido acético glacial y 0,26g de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ después de 1, 2, 3, 5 y 8 horas. El solvente se eliminó por evaporación después de 9h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 541

Señales características de RMN 1H (400MHz, dDMSO): 9,0 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (s, 1H); 3,5 ppm (s, 2H); 1,3 ppm (t, 3H)

35 **Paso 4:** 3-Etil-6-fenil-5-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina con ácido (E)-butenodioico

El butenoato se puede obtener agregando a una solución de 3-Etil-6-fenil-5-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina en acetona una cantidad adecuada de ácido (E)-butenodioico. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 5-24h el producto se puede filtrar y secar.

40 **Ejemplo 35:** 7-[4-({[4-[5-(4-Metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il]metil}fenil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

45 El Ejemplo 35 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 usando 4-metil-2-(3-piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)piridina en lugar de 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina, que se sintetizó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-metilpiridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344.

MS (M+1): 527

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 9,0 ppm (s, 1H); 8,5 ppm (m, 1H); 7,8 ppm (d, 1H); 3,5 ppm (s, 2H); 2,4 ppm (s, 3H)

50 **Ejemplo 36:** 7-[4-({[4-[5-(6-Metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il]metil}fenil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

El Ejemplo 36 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 usando 2-metil-6-(5-piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina en lugar de 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina, que se sintetizó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y 6-metilpiridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344.

5 MS (M+1): 527

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 9,0 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (d, 1H); 3,5 ppm (s, 2H); 2,6 ppm (s, 3H)

Ejemplo 37: 2-Metil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

10 **Paso 1:** 2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol

Una solución de 25,0g de 3-amino-5-metiltriazol y 66,0ml de fenilmalonato de dietilo en 100ml de N,N-dibutilbutan-1-amina se agitó a 185°C durante 20h. La mezcla de reacción consistía de dos capas después de enfriar a temperatura ambiente. La capa superior se eliminó y la capa inferior se diluyó con solución de NaOH al 10% p/p y agua. La capa acuosa se extrajo con dietiléter y se acidificó con HCl concentrado hasta finalizar la precipitación del producto. El precipitado se recolectó por filtración para dar el producto, que se usó sin purificación adicional.

15 MS (M+1): 243

Señales características de RMN 1H (200MHz, dDMSO) : 7,4 ppm (m, 2H); 7,3 ppm (m, 2H); 7,2 ppm (m, 1H); 2,4 ppm (s, 3H)

Paso 2: 5,7-dicloro-2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

20 Se suspendieron 35,0g de 2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol en 80ml de POCl₃. y se agregaron 27,47ml de N,N-dimetilanilina. La mezcla se agitó a 100°C durante 1h. El exceso de POCl₃ se eliminó y el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano, agua y hielo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

25 MS (M+1): 279

Paso 3: 5-cloro-2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Se disolvieron 34,5g de 5,7-dicloro-2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina en 500ml de diclorometano. Se agregaron 500ml de salmuera, 250ml de solución de amoníaco al 25% p/p y 34,0g de polvo de zinc y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se filtró sobre kieselgur y se lavó con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase combinada de diclorometano se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ acetato de etilo) para dar el compuesto deseado.

30 MS (M+1): 245

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 9,45 ppm (s, 1H); 2,6 ppm (s, 3H)

35 **Paso 4:** 4-(2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido

A una mezcla de 6,90g de 5-cloro-2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y 4,65g de ácido 4-formilfenilborónico en 100 ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 55 ml de una solución de carbonato de sodio al 10% p/p y 1,03g de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II). La mezcla resultante se calentó a 90°C bajo una atmósfera de gas inerte durante 18h. La purificación se efectuó diluyendo la mezcla de reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol) para dar el producto deseado.

40 MS (M+1): 315

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 10,0 ppm (s, 1H); 9,4 ppm (s, 1H); 7,8 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H); 2,6 ppm (s, 3H)

45 **Paso 5:** 2-Metil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Se agregó 8,03 ml de trietilamina a una solución de 9,13g de 2-(5-piperidin-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 150ml metanol. A esta solución se agregó una solución de 7,90g de 4-(2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido en 150 ml de DMF, seguido por 4,14 ml

50

de ácido acético glacial y 10,65g de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron cinco porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ después de 1,5, 2,5, 3,5, 4,5 y 6 horas. El solvente se eliminó por evaporación después de 8 horas y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / [diclorometano + 7M NH₃ en metanol]). El residuo sólido se suspendió en dietiléter / metanol (9:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El producto deseado se recolectó por filtración y se secó.

MS (M+1): 528

Señales características de RMN 1H (400MHz, dDMSO): 9,3 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (m, 1H) 3,5 ppm (s, 2H); 2,6 ppm (s, 3H)

Paso6: 2-Metil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina con ácido (E)-butenodioico

A 2,0g de 2-metil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina en 40ml de acetona se agregaron 0,484g de ácido (E)-butenodioico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18h. El compuesto deseado se recolectó por filtración y se secó .

Señales características de NMR 1H (dDMSO, 400MHz): 9,3 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (m, 1H); 6,6 ppm (s, 2H); 3,5 ppm (s, 2H); 2,6 ppm (s, 3H)

Paso 7: En forma análoga se puede obtener 2-Metil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina con ácido (Z)-butenodioico.

Paso 8: 2-Metil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina con ácido propanodioico

A 3,0g de 2-metil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (que se preparó como se describe en el ejemplo 37) en 50ml de acetona se agregó una solución de 0,725g de ácido propanodioico en 10ml de acetona por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18h. El compuesto deseado se recolectó por filtración y se secó.

Señales características de NMR 1H (dDMSO, 400MHz): 9,4 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (m, 1H); 6,0 ppm (s, 2H); 2,6 ppm (s, 3H)

Ejemplo 38: 3-Metil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

Paso 1: 4-(3-Metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido

A una mezcla de 0,50g de 4-(3-bromo-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido (que se preparó como se describe en el ejemplo 31) y 0,12g de ácido metilborónico en 17ml tolueno se agregaron 0,83g de fosfato de potasio tribásico, 0,029g de acetato de paladio y 0,11g de S-PHOS. La mezcla de reacción se calentó durante 1h bajo irradiación de microondas a 120°C. Esta mezcla se trabajó diluyendo con agua y extrayendo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo / diclorometano).

MS (M+1): 314

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 10,0 ppm (s, 1H); 9,1 ppm (s, 1H); 7,8 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H); 2,4 ppm (s, 3H)

Paso 2: 3-Metil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

Se agregó 0,36 ml de trietilamina a una solución de 0,41g de 2-(5-piperidin-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 10ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 0,35g de 4-(3-metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido en 10 ml de DMF, seguido por 0,17 ml de ácido acético glacial y 0,48g de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ después de 1, 2, 4, 5, 8 y 24 horas. El solvente se eliminó por evaporación después de 27h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / [diclorometano + 7M NH₃ en metanol]) para dar el compuesto deseado, que precipitó por la adición de metanol.

MS (M+1): 527

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 9,0 ppm (s, 1H); 8,6 ppm (m, 1H); 8,1 ppm (s, 1H); 3,5 ppm (s, 2H); 2,4 ppm (s, 3H)

Ejemplo 39: 2,7-Dimetil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-

il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina**Paso 1:** 2,7-Dimetil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-ol

Una solución de 1,5g de 3-amino-5-metiltriazol y 3,3g de 3-oxo-2-fenilbutanoato de etilo se disolvió en una mezcla de 21 ml de DMF y 21ml de N,N-dibutilbutan-1-amina y se calentó por irradiación de microondas a 180°C durante 6h. La mezcla de reacción formó dos fases. La fase de DMF se separó y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano / metanol).

MS (M+1): 241

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 13,0 ppm (m, 1H); 2,3 ppm (m, 6H)

Paso 2: 5-Cloro-2,7-dimetil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Se suspendieron 1,34g del producto del paso 1 en 20ml de POCl₃. Se agregó 1,06ml de N,N-dimetilanilina y la mezcla se calentó a 100°C durante 45min. El exceso de POCl₃ se eliminó por destilación y el residuo se trató con hielo. El producto deseado precipitó y se recolectó por filtración.

MS (M+1): 259

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 7,6 ppm (m, 3H); 7,4 ppm (m, 2H); 2,6 ppm (s, 3H); 2,6 ppm (s, 3H)

Paso 3: 4-(2,7-Dimetil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido

A una mezcla de 1,25g de 5-cloro-2,7-dimetil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y 0,87g de ácido 4-formilfenilborónico en 25ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 0,18g de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano y 9,30 ml de una solución de carbonato de sodio al 10% p/p. La mezcla resultante se calentó a 110°C por irradiación de microondas bajo una atmósfera de gas inerte durante 45min. La purificación se efectuó diluyendo la mezcla de reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol). El producto deseado se suspendió en acetato de etilo / éter de petróleo y se aisló por filtración.

MS (M+1): 329

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 10,0 ppm (s, 1H); 7,8 ppm (m, 2H); 7,5 ppm (m, 2H); 2,6 ppm (s, 3H); 2,6 ppm (s, 3H)

Paso 4: 2,7-Dimetil-6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Se agregó 0,49 ml de trietilamina a una solución de 0,55g de 2-(5-piperidin-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 15ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 0,50g de 4-(2,7-dimetil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido en 15 ml de DMF, seguido por 0,23 ml de ácido acético glacial y 0,64g de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ después de 1, 2, 3, 5 y 7h. El solvente se eliminó por evaporación después de 20h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / [diclorometano + 7M NH₃ en metanol]) para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 542

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 8,7 ppm (m,1H); 3,5 ppm (m, 1H); 2,6 ppm (s, 3H); 2,6 ppm (s, 3H)

Ejemplo 40: 2-Etil-6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina**Paso 1:** 2-Etil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol

Una solución de 5,00g de 3-amino-5-etil-1,2,4-triazol y 15,00g de fenilmalonato de dietilo en 18ml N,N-dibutilbutan-1-amina se agitó a 185°C durante la noche. La solución se diluyó con solución de NaOH 5N, la mezcla resultante se agitó durante 30min. La capa acuosa se lavó con dietiléter, se acidificó a 0°C con HCl concentrado hasta finalizar la precipitación del producto. El precipitado se recolectó por filtración para dar el producto, que se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 257

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 7,4 ppm (m, 2H); 7,3 ppm (m, 2H); 7,1 ppm (m, 1H); 2,8 ppm (q, 2H); 1,3 ppm (t, 3H)

Paso 2: 5,7-Dicloro-2-etil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

5 Se suspendieron 5,7g de 2-etil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol en 12 ml de POCl₃. Se agregaron 4,30 ml de N,N-dimetilanilín y la mezcla se agitó a 100°C durante 20h. El solvente se eliminó, el residuo se trató con hielo y agua hasta la precipitación del producto. El precipitado se recolectó por filtración para dar el producto, que se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 293

Señales características de RMN 1H (300 MHz, dDMSO): 2,9 ppm (q, 2H); 1,4 ppm (t, 3H)

10 **Paso 3:** 5-Cloro-2-etil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

15 Se disolvieron 6,00g de 5,7-dicloro-2-etil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina en 180 ml diclorometano. Se agregaron 180ml de salmuera saturada, 120ml de solución de amoníaco 25% p/p y 6,00g de polvo de zinc y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se filtró sobre kieselgur y se lavó con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El residuo contenía 2-etil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina. Esta mezcla se usó sin purificación adicional para la reacción siguiente.

MS (M+1): 259

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 9,5 ppm (s, 1H); 2,9 ppm (q, 2H); 1,4 ppm (t, 3H)

Paso 4: 4-(2-Etil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído

20 A una mezcla de 3,90g del producto crudo obtenida en el Paso 3 y 3,00g de ácido 4-formilfenilborónico en 180 ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 0,55g de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y 25 ml de una solución de carbonato de sodio al 10% p/p. La mezcla resultante se calentó a 90°C bajo una atmósfera de gas inerte durante 20h. La purificación se efectuó diluyendo la mezcla de reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, el solvente se evaporó y el residuo se suspendió en acetato de etilo. El producto crudo se aisló por filtración, que se purificó sobre gel de sílice (diclorometano / metanol).

25 MS (M+1): 329

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 10,0 ppm (s, 1H); 9,5 ppm (s, 1H); 2,9 ppm (q, 2H); 1,4 ppm (t, 3H)

30 **Paso 5:** 2-Etil-6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

35 Se agregaron 3,5 ml de trietilamina a una solución de 3,51g de 2-(5-piperidin-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 100ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 2,30g de 4-(2-etil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído en 100 ml de DMF, seguido por 1,44 ml de ácido acético glacial y 4,1g de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron cuatro porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ después de 2, 4,5 y 8 horas. El solvente se eliminó por evaporación después de 20h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / [diclorometano + 7M NH₃ en metanol]) para dar el producto.

MS (M+1): 542

40 Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 9,3 ppm (s, 1H); 8,6 ppm (m, 1H); 3,5 ppm (s, 2H); 1,4 ppm (t, 3H)

Paso 6: 2-Etil-6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina con ácido (E)-butenodioico

45 El producto se puede obtener agregando a una solución de 2-Etil-6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina en acetona una cantidad adecuada de ácido (E)-butenodioico. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 5-24h el producto se puede filtrar y secar.

Ejemplo 41: Clorhidrato de 2-Ciclopropil-6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

50 A 8.08g de 2-Ciclopropil-6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (que se preparó como se describe en el ejemplo 4) en 77ml de metanol se agregaron 2,50ml de solución

de hidrocloreuro (5,84N en metanol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Se eliminó el solvente para dar el producto deseado.

MS (M+1): 554

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,3ppm (s, 1H); 8,7ppm (m, 1H)

5 **Ejemplo 42: Clorhidrato de 2-Metil-6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina**

10 A 8.79g de 2-metil-6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (que se preparó como se describe en el ejemplo 37) en 88ml de metanol se agregaron 2,85ml de solución de ácido clorhídrico (5,84N in metanol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Se eliminó el solvente para dar el producto deseado.

MS (M+1): 528

Señales características de NMR 1H (dDMSO, 300MHz): 9,4ppm (s, 1H); 8,7ppm (m, 1H); 2,6ppm (s, 3H)

15 **Ejemplo 43: 2-Metil-6-fenil-5-[4-([5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il]metil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina**

15 **Paso 1: 2-Trimetilsilanil-tiazol**

20 A una mezcla de 40,6ml de n-butil litio (1,6M en hexano) y 18ml de dietiléter se agregó por goteo a -70°C una solución de 5,03g de tiazol disuelto en 59ml de dietiléter. Después de 30min se agregaron 6,41g de trimetilsililcloruro disuelto en 59ml de dietiléter a -70°C. La mezcla de reacción se agitó a -70°C durante 1h y se dejó calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El residuo se destiló, para dar el producto deseado.

Paso 2: Tiazol-2-il-iminocarbonilhidrazina

25 Se agitaron 10,0g de 2-trimetilsilanil-tiazol y 11,5g de cianuro de totilsulfonilo a 70°C durante 5h. La mezcla se diluyó con THF y se agregaron 9,83g de hidrato de hidrazina a 10°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol) para dar el producto deseado.

Paso 3: éster tert-butílico del ácido 4-[N'-(imino-tiazol-2-il-metil)-hidrazinocarbonil]-piperidin-1-carboxílico

30 Se disolvieron 8,65g de éster mono-tertbutílico del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico en diclorometano, se agregaron 6,12g de 1,1-carbonil-diimidazol por porciones. Se agregó lentamente 5,45g de tiazol-2-il-iminocarbonilhidrazina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se eliminó por evaporación y el residuo se lavó con agua. El producto crudo se secó y se usó sin purificación adicional.

Paso 4: Éster tert-butílico del ácido 4-(5-tiazol-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico

35 Se calentaron a 220°C 8,00g de éster tert-butílico del ácido 4-[N'-(imino-tiazol-2-il-metil)-hidrazinocarbonil]-piperidin-1-carboxílico. La fusión límpida se agitó a esta temperatura durante 15 min. El fundido se enfrió a 80°C y se agregaron cuidadosamente 42ml de etanol. El solvente se eliminó para obtener el producto crudo, una mezcla del producto deseado y 4-(5-tiazol-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidina. Esta mezcla se utilizó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

Paso 5: Clorhidrato de 4-(5-tiazol-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidina

40 La mezcla de 7,59g del producto crudo obtenido en el Paso 4 se disolvió en dioxano y se agregaron lentamente 68ml de solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano. El producto apareció como un aceite. Después de la adición de 542ml de metanol el aceite se disolvió. La solución se agitó durante la noche hasta la precipitación del producto cristalino.

Paso 6: 2-Metil-6-fenil-5-[4-([5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il]metil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

45 Se agregó 0,25ml de trietilamina a una solución de 225mg de clorhidrato de 4-(5-tiazol-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidina en 7,6ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 250mg de 4-(2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido (que se preparó como se describe en el ejemplo 37) en 7,6 ml de DMF, seguido por 0,11 ml de ácido acético glacial y 337 mg de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron seis porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ durante 3 días. El solvente se eliminó por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / [diclorometano + 7M NH₃ en metanol]) para dar el compuesto deseado.

50

MS (M+1): 534

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 9,3 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (m, 1H); 7,8 ppm (m, 1H); 3,5 ppm (s, 2H); 2,6 ppm (s, 3H)

5 **Paso 7:** Clorhidrato de 2-metil-6-fenil-5-[4-({4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

El clorhidrato se puede obtener agregando a una solución de 2-Metil-6-fenil-5-[4-({4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil][1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina en metanol una cantidad adecuada de solución de ácido clorhídrico (5,84N en metanol). Después de agitar durante 1h el clorhidrato se puede filtrar y secar.

10 **Ejemplo 44: 2-Metil-6-fenil-5-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina**

Paso 1: 2-Metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol

15 Una solución de 4,5g de 5-amino-3-metilo pirazol y 12,2ml de fenilmalonato de dietilo en N,N-dibutilbutan-1-amina se agitó a 185°C durante la noche. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla de reacción formó dos capas. La capa superior se eliminó y la capa inferior se diluyó con diclorometano y metanol. La solución resultante se concentró y se extrajo con una mezcla de dietiléter y solución de NaOH al 10% p/p. La capa orgánica se descartó y la capa acuosa se acidificó con HCl concentrado. El producto precipitado se recolectó por filtración.

MS (M-1): 240

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz) : 5,9 ppm (s, 1H); 2,3 ppm (s, 3H)

Paso 2: 5,7-Dicloro-2-metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina

20 Se suspendieron 6,1g de 2-metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol en 15ml de POCl₃. Se agregaron 5,00ml de N,N-dimetilanilina y la mezcla se agitó a 100°C durante 3h. El exceso de POCl₃ se eliminó y el residuo se trató con hielo y agua hasta la precipitación del producto. El precipitado se recolectó por filtración y se purificó sobre gel de sílice (diclorometano / acetato de etilo) para dar el producto deseado.

MS (M+1): 278

25 Señales características de RMN 1H (300 MHz, dDMSO): 7,5 ppm (m, 5H); 6,7 ppm (s, 1H)

Paso 3: 5-Cloro-2-metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina

30 Se disolvieron 2,47g de 5,7-dicloro-2-metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina en 80ml de diclorometano. Se agregaron 80ml de salmuera, 40ml de solución de amoníaco 25% p/p y 2,47g de polvo de zinc y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se agregaron cuatro porciones adicionales de 4,2 equivalentes de polvo de zinc durante 4 días.

La mezcla de reacción se filtró sobre kieselgur y se lavó con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase combinada de diclorometano se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) para dar el producto deseado.

MS (M+1): 244

35 Señales características de RMN 1H (300 MHz, dDMSO): 9,1 ppm (s, 1H); 6,6 ppm (s, 1H); 2,4 ppm (s, 3H)

Paso 4: 4-(2-Metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido

40 A una mezcla de 1,35g de 5-cloro-2-metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina y 1,04g de ácido 4-formilfenilborónico en 20ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 10,8 ml de una solución de carbonato de sodio al 10% p/p y 120mg de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II). La mezcla resultante se calentó a 100°C por irradiación de microondas bajo una atmósfera de gas inerte durante 75min. La purificación se efectuó diluyendo la mezcla de reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar el producto deseado.

MS (M+1): 314

45 Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 10,0 ppm (s, 1H); 9,1 ppm (s, 1H); 7,8 ppm (m, 2H); 7,5 ppm (m, 2H);

Paso 5: 6-Fenil-5-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

Se agregó 0,51ml de trietilamina a una solución de 581mg de 2-(5-piperidin-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 15ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 500mg de 4-(2-metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído en 15 ml de DMF, seguido por 0,23 ml de ácido acético glacial y 676 mg de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron cinco porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ a lo largo de 8h. El solvente se eliminó por evaporación después de 24h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / [diclorometano + 7M NH₃ en metanol]) para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 527

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,0 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (m, 1H); 6,6 ppm (s, 1H); 3,5 ppm (s, 2H); 2,4 ppm (s, 3H)

Paso 6: Clorhidrato de 6-fenil-5-(4-{{4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

El clorhidrato se puede obtener agregando a una solución de 6-Fenil-5-(4-{{4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina en metanol una solución de ácido clorhídrico (5,84N en metanol). Luego de agitar la mezcla durante 1h el clorhidrato se puede filtrar y secar.

Ejemplo 45: 2-Metil-6-fenil-5-(4-{{4-(5-pirimidin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

El Ejemplo 45 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 37 usando 2-(3-piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)pirimidina en lugar de 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina, que se sintetizó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y pirimidin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344.

MS (M+1): 529

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,3 ppm (s, 1H); 8,9 ppm (m, 1H); 3,5 ppm (s, 2H); 2,6 ppm (s, 3H)

Ejemplo 46: 2-Metil-6-fenil-5-(4-{{4-(3-piridin-2-il-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

El Ejemplo 45 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 37 usando 2-(3-piperidin-4-il-pirazol-3-il)piridina *HCl en lugar de 2-(3-Piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina en el último paso que se preparó como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett.; EN; 12; 3; 2002; 383-386.

MS (M+1): 527

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 9,3 ppm (s, 1H); 8,5 ppm (m, 1H); 6,6 ppm (m, 1H); 3,5 ppm (s, 2H); 2,6 ppm (s, 3H)

Ejemplo 47: 2-Metil-6-fenil-5-(4-{{4-(5-piridin-4-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

El Ejemplo 47 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 37 usando 4-(5-piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina en lugar de 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina, que se sintetizó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344.

MS (M+1): 528

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 9,3 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (d, 2H); 7,9 ppm (d, 2H); 3,5 ppm (s, 2H); 2,6 ppm (s, 3H)

Ejemplo 48: 2-Ciclopropil-6-fenil-5-(4-{{4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 45 usando 3-ciclopropil-1H-pirazol-5 amina en el primer paso.

MS (M+1): 553

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,0 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (m, 1H); 6,5 ppm (s, 1H); 3,5 ppm (s, 2H); 1,1 ppm (m, 2H); 0,9 ppm (m, 2H)

Ejemplo 49: 2,7-Dimetil-6-fenil-5-(4-{{4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 40 usando 3-amino-5-metilo pirazol en el primer paso.

MS (M+1): 541

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 8,7 ppm (m, 1H); 6,6 ppm (s, 1H); 2,6 ppm (s, 3H); 2,6 ppm (s, 3H)

5 **Ejemplo 50: 5-(4-{{4-(5-Piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)}piperidin-1-il}metil}fenil)-6-(3-tienil)pirazolo[1,5-a]pirimidina**

Paso 1: 5,7-Dicloro-6-tiofen-3-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina

10 A 3,80g de 3-aminopirazol y 8,50g de ácido 3-tienilo malónico se agregaron por goteo durante 2 minutos 106ml de POCl₃ y se agitó a 90°C durante 48 horas. La mezcla se volcó sobre hielo y se agitó durante 1 hora. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se disolvió en etanol tibio. El licor madre se agregó con hidróxido de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó.

Paso 2: 5-Cloro-6-tiofen-3-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina

15 Se disolvieron 2,450g de 5,7-dicloro-2-metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina en 79ml de diclorometano. Se agregaron 79ml de salmuera, 40ml de solución de amoníaco al 25% p/p y 2,54g de polvo de zinc y la mezcla se agitó a 60°C durante 1,5h. La mezcla de reacción se filtró sobre arena y se lavó con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase combinada de diclorometano se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) para dar el producto deseado.

20 **Paso 3:** 4-[6-(3-Tienil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]benzaldehido

25 A una mezcla de 276mg de 5-cloro-6-tiofen-3-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina y 228mg de ácido 4-formilfenilborónico en 13ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 1,8 ml de una solución de carbonato de sodio al 10% p/p y 48mg de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II). La mezcla resultante se calentó a 80°C bajo una atmósfera de gas inerte durante 7h. Se agregó una porción adicional de 228mg de ácido 4-formilfenilborónico y 48mg de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y la mezcla se calentó a 80°C durante 2h. La purificación se efectuó diluyendo la mezcla de reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El residuo sólido se agitó en dietiléter, se filtró y se secó para dar el producto deseado.

Paso 4: 2,7-Dimetil-6-fenil-5-(4-{{4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)}piperidin-1-il}metil}fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

30 Se agitaron 175mg de 2-(5-piperidin-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344), 0,19ml de trietilamina, 148mg de 4-[6-(3-tienil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]benzaldehido y 0,038 ml isopropilato de titanio(IV) en 12ml de THF abs. durante la noche. Se agregaron a esta solución 62mg de cianoborohidruro de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó sobre gel de sílice (cloroformo / metanol) para dar el producto deseado.

MS (M+1): 519

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,1 ppm (s, 1H); 8,6 ppm (m, 1H); 6,8 ppm (m, 1H); 3,5 ppm (s, 2H)

40 **Paso 5:** 2,7-Dimetil-6-fenil-5-(4-{{4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)}piperidin-1-il}metil}fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina con ácido (E)-butenodioico

Este producto se puede obtener agregando a una solución de 2,7-Dimetil-6-fenil-5-(4-{{4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)}piperidin-1-il}metil}fenil)pirazolo-[1,5-a]pirimidina en acetona una cantidad adecuada de ácido (E)-butenodioico. Después de agitar durante 5-24h se puede aislar el producto.

45 **Ejemplo 51: 7-(4-{{4-(5-Piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)}piperidin-1-il}metil}fenil)-6-(3-tienil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 50 usando 2-aminoimidazol en el primer paso.

MS (M+1): 519

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,2 ppm (s, 1H); 8,6 ppm (m, 1H); 6,8 ppm (m, 1H); 3,5 ppm (s, 2H)

50 **Ejemplo 52: 2-Bromo-6-fenil-5-(4-{{4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)}piperidin-1-**

il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina**Paso 1:** 2-Amino-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol

Una solución de 9,0g de 3,5-diamino-1,2,4-triazol y 22,4ml de fenilmalonato de dietilo en N,N-dibutilbutan-1-amina se calentó bajo irradiación de microondas a 180°C durante 8h. La mezcla de reacción formó dos capas después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente. La capa superior se eliminó y el solvente de la capa inferior se evaporó. El residuo se trató con agua y se acidificó con HCl 5N. El producto precipitado se recolectó por filtración y se secó. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 244

Paso 2: 5,7-Dicloro-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-amina

Se suspendió 29g de 2-amino-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol en 150ml de POCl₃. Se agregaron 17,14ml de N,N-dimetilanilina y la mezcla se agitó a 100°C durante 2h. El exceso de POCl₃ se eliminó por evaporación y el residuo se trató con hielo y una mezcla de agua / etanol (9:1) hasta la precipitación del producto. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto deseado.

MS (M+1): 280

Señales características de RMN 1H (200 MHz, dDMSO): 7,6 ppm (m, 3H); 7,4 ppm (m, 2H)

Paso 3: 2,7-Dibromo-5-cloro-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Se suspendieron 25,0g de 5,7-dicloro-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-amina en 250ml de ácido bromhídrico (48% p/p). Se agregó por goteo una solución de 18,4g de nitrito de sodio en 60ml de agua por goteo a lo largo de 20min. La mezcla resultante se calentó a 65°C. Después de 1 y 2,5h se agregaron porciones adicionales de 3,1g de nitrito de sodio disuelto en 10ml de agua. La mezcla de reacción se diluyó con 500ml de agua y 1l de acetato de etilo después de 3h. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaOH 1N, con solución saturada de Na₂CO₃ y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El residuo sólido se agitó en etanol por 2h. El producto crudo se filtró, se secó y se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 389

Señales características de RMN 1H (300 MHz, dDMSO): 7,6 ppm (m, 3H); 7,4 ppm (m, 2H)

Paso 4: 2-Bromo-5-cloro-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Una mezcla de 29,4g de 2,7-dibromo-5-cloro-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, 125ml de metanol, 500ml de THF, 12,9 ml de ácido acético glacial y 14,7g de Zn/Cu se agitaron a 45°C. Después de 3 y 5 horas se agregaron porciones adicionales de 7,3g de Zn/Cu. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se diluyó con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de Na₂CO₃, se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El residuo sólido se agitó en una mezcla de 2-propanol/etanol (3:1) durante 2h. El producto crudo se filtró y se secó y se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 355

Señales características de RMN 1H (300 MHz, dDMSO): 9,6 ppm (s, 1H); 7,6 ppm (m, 1H)

Paso 5: 4-(2-Bromo-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido

A una mezcla de 1,0g de 2-bromo-5-cloro-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y 0,48g de ácido 4-formilfenilborónico en 10ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 6,2 ml de una solución de carbonato de sodio al 10% p/p y 118mg de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y la mezcla resultante se calentó a 100°C por irradiación de microondas bajo una atmósfera de gas inerte por 50min. La purificación se efectuó diluyendo la mezcla de reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / acetato de etilo) para dar el producto deseado.

MS (M+1): 379 / 380

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 10,0 ppm (s, 1H); 9,6 ppm (s; 1H); 7,9 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H)

Paso 6: 2-Bromo-6-fenil-5-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

5 Se agregó 0,84ml de trietilamina a una solución de 960mg de 2-(5-piperidin-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 20ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 1g de 4-(2-bromo-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido en 20 ml de DMF, seguido por 0,40 ml de ácido acético glacial y 1,12g de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron dos porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ después de 1 y 2 horas. El solvente se eliminó por evaporación después de 3h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / [diclorometano + 7M NH₃ en metanol]) para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 592 / 594

10 Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,4 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (m, 1H); 3,5 ppm (s, 2H);

Ejemplo 53: 2-Etilil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Paso 1: 4-{6-Fenil-2-[(trimetilsilil)etnil]}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il}benzaldehido

15 Se suspendieron 300mg de 4-(2-bromo-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido (que se preparó como se describe en el ejemplo 53), 613mg de trimetil[(tributilstannil)etnil]silano y 46mg de Pd(PPh₃)₄ en 12ml de tolueno bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó (irradiación por microondas) a 120°C durante 1h. Esta mezcla se trabajó diluyendo con agua y extrayendo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo / diclorometano).

20 MS (M+1): 397

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 10,0 ppm (s, 1H); 9,5 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H); 0,3 ppm (s, 9H)

Paso 2: 2-Etilil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

25 Se agregaron 0,12 ml de trietilamina a una solución de 137mg de 2-(5-piperidin-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 5ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 150mg de 4-{6-fenil-2-[(trimetilsilil)etnil]}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il}benzaldehido en 5 ml de DMF, seguido por 0,057 ml de ácido acético glacial y 161 mg de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ después de 1, 2, 4 y 6 horas. El solvente se eliminó por evaporación después de 22 h. El residuo se disolvió en metanol y se agregó carbonato de potasio. La mezcla se agitó durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / [diclorometano + 7M NH₃ en metanol]) para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 538

35 Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 9,4 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (m, 1H); 4,7 ppm (s, 1H); 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 54: 2-Metil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)-6-(3-tienil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 51 usando 5-metil-1,2,4-triazol-3-amina en el primer paso.

40 MS (M+1): 534

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 9,4 ppm (s, 1H); 8,6 ppm (m, 1H); 6,8 ppm (s, 1H); 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 55: 2-Metil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina con ácido 4-metilbencenosulfónico

45 A 0.20g de 2-metil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (que se preparó como se describe en el ejemplo 37) en 4ml de acetona se agregaron 0,079g de ácido 4-metilbencenosulfónico monohidratado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18h. El compuesto deseado se recolectó por filtración y se secó .

MS (M+1): 528

50 Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 9,4ppm (s, 1H); 8,7ppm (m, 1H); 2,5ppm (s, 3H); 2,3ppm (s,

3H)

pf:175°C-185°C

Ejemplo 56: 2-Metil-6-fenil-5-(4-{{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina con ácido 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxílico

5 Método A:

A 0,20g de 2-metil-6-fenil-5-(4-{{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (que se preparó como se describe en el ejemplo 37) en 4ml de acetona se agregaron 0,080g de ácido 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxílico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18h. El compuesto deseado se recolectó por filtración y se secó .

10 MS (M+1): 528

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,4ppm (s, 1H); 8,7ppm (m, 1H); 2,6ppm (s, 3H)

pf:240°C-250°C

Método B:

15 A 0.20g de 2-metil-6-fenil-5-(4-{{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (que se preparó como se describe en el ejemplo 37) en 8ml de THF se agregaron 0,080g de ácido 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxílico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18h. El compuesto deseado se recolectó por filtración y se secó .

MS (M+1): 528

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,4ppm (s, 1H); 8,7ppm (m, 1H); 2,6ppm (s, 3H)

20 pf:235°C-240°C

Ejemplo 57: 2-Ciclopropil-6-fenil-5-(4-{{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina con ácido (E)-butenodioico

25 A 0,20g de 2-Ciclopropil-6-fenil-5-(4-{{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (que se preparó como se describe en el ejemplo 4) en 4ml de acetona se agregaron 0.046g de ácido (E)-butenodioico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18h. El compuesto deseado se recolectó por filtración y se secó .

MS (M+1): 554

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,3ppm (s, 1H); 8,7ppm (m, 1H); 6,6ppm (s, 2H); 3,6ppm (s, 2H)

30 pf:215°C-225°C

Ejemplo 58: 2-Ciclopropil-6-fenil-5-(4-{{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina con ácido metanosulfónico

35 A 0,20g de 2-Ciclopropil-6-fenil-5-(4-{{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (que se preparó como se describe en el ejemplo 4) en 4ml de acetona se agregaron 0.038g de ácido metanosulfónico . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18h. El compuesto deseado se recolectó por filtración y se secó .

MS (M+1): 554

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,3ppm (s, 1H); 8,7ppm (m, 1H); 3,6ppm (s, 2H); 2,3ppm (s, 3H)

40 pf:180°C-190°C

Ejemplo 59: 2-Ciclopropil-6-fenil-5-(4-{{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina con ácido 2,3-dihidroxiбутanodioico

45 A 0,20g de 2-Ciclopropil-6-fenil-5-(4-{{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (que se preparó como se describe en el ejemplo 4) en 4ml de acetona se agregaron 0,060g de ácido 2,3-dihidroxiбутanodioico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18h. El compuesto deseado se recolectó por filtración y se secó .

MS (M+1): 554

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,3ppm (s, 1H); 8,7ppm (m, 1H); 4,2ppm (s, 2H); 3,6ppm (s, 2H)

pf:180°C-190°C

5 **Ejemplo 60: 2-Ciclopropil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina con ácido 4-metilbencenosulfónico**

10 A 0,206g de 2-Ciclopropil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (que se preparó como se describe en el ejemplo 4) en 4.12ml de acetona se agregaron 0,078g de ácido 4-metilbencenosulfónico monohidratado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18h. El compuesto deseado se recolectó por filtración y se secó.

MS (M+1): 554

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,3ppm (s, 1H); 8,7ppm (m, 1H); 2,3ppm (s, 3H)

pf:170°C-180°C

15 **Ejemplo 61: 2-Ciclopropil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina con 2-ácido hidroxipropan-1,2,3-tricarbóxico**

A 0,206g de 2-Ciclopropil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (que se preparó como se describe en el ejemplo 4) en 4,12ml de acetona se agregaron 0,078g de ácido cítrico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18h. El compuesto deseado se recolectó por filtración y se secó .

20 MS (M+1): 554

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,3ppm (s, 1H); 8,7ppm (m, 1H)

pf:180°C-190°C

Ejemplo 62: N,N-Dimetil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-amina

25 **Paso 1: 4-[2-(dimetilamino)-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]benzaldehido**

30 A 200mg de 4-(2-bromo-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehido (que se preparó como se describe en el ejemplo 52) en 6 ml de DMF se agregaron 0,24 ml de una solución de dimetilamina (60% en agua). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 100°C durante 2,5 horas. El solvente se eliminó y el residuo sólido se trató con acetato de etilo / éter de petróleo (1:1) y se agitó durante 2 horas. El producto deseado se filtró, se secó y se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 344

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 10,0 ppm (s, 1H); 9,2 ppm (s, 1H); 7,8 ppm (m, 2H); 7,5 ppm (m, 2H); 3,1 (s, 6H); 2,6 ppm (s, 3H)

35 **Paso 2: N,N-dimetil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-amina**

40 Se agregaron 0,138ml de trietilamina a una solución de 207mg de 2-(5-piperidin-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 10ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 196mg de 4-[2-(dimetilamino)-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]benzaldehido en 10 ml de DMF, seguido por 0,09 ml de ácido acético glacial y 242 mg de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron dos porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ después de 1 y 2 horas. El solvente se eliminó por evaporación después de 3h y el residuo se disolvió en diclorometano y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por RP HPLC (agua, NH₄COOH 10mM, pH 3,7 / ACN) para dar el compuesto deseado.

45 MS (M+1): 557

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz) : 9,1 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (m, 1H); 3,5 ppm (s, 2H); 3,1 ppm (s, 6H)

Ejemplo 63: 6-Fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)-2-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 usando 5-trifluorometil-4H-2-aminotriazol en el primer paso.

MS (M+1): 582

5 Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz) : 9,6 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (m, 1H); 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 64: N,N,2-Trimetil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

Paso 1: 5-Cloro-N,N,2-trimetil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

10 A 500mg de 5,7-dicloro-2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (que se preparó como se describe en el ejemplo 37) en 25 ml de DMF se agregaron 0,8 ml de una solución de dimetilamina (60% en agua). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y diclorometano. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó por evaporación. El residuo se suspendió en dietiléter y se agitó durante 5 horas. El producto deseado se filtró, se secó y se usó sin purificación adicional para el paso siguiente.

15 MS (M+1): 288

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 2,8 ppm (s, 6H); 2,4 ppm (s, 3H)

Paso 2: 4-[7-(Dimetilamino)-2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]benzaldehido

20 A una mezcla de 370mg de 5-cloro-N,N,2-trimetil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina y 231mg de ácido 4-formilfenilborónico en 7ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 2,5 ml de una solución de carbonato de sodio al 10% p/p y 47mg de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II). La mezcla resultante se calentó a 130°C por irradiación de microondas bajo una atmósfera de gas inerte durante 1 hora. La purificación se efectuó diluyendo la mezcla de reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol) para dar el producto deseado.

25 MS (M+1): 358

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 10,0 ppm (s, 1H); 7,7 ppm (m, 2H); 7,4 ppm (m, 2H); 2,8 ppm (s, 6H)

Paso 3: N,N,2-trimetil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

30 Se agregaron 0,28ml de trietilamina a una solución de 317mg de 2-(5-piperidin-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 5ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 390mg de 4-[7-(dimetilamino)-2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]benzaldehido en 5 ml de DMF, seguido por 0,13 ml de ácido acético glacial y 445 mg de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ después de 1 y 2 horas. El solvente se eliminó por evaporación después de 3h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / [diclorometano + 7M NH₃ en metanol]) para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 571

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 8,7 ppm (m, 1H); 3,5 ppm (s, 2H); 2,8 ppm (s, 6H);

Ejemplo 65: N-Metil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-amina

40 Se disolvieron 150mg de 2-bromo-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (que se preparó como se describe en el ejemplo 52) en 8 ml de una solución de metilamina (2M en THF). La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 110°C durante 8 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por RP HPLC (agua, NH₄COOH 10mM, pH 3,7 / ACN) para dar el compuesto deseado.

45 MS (M+1): 543

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 9,0 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (m, 1H); 6,9 ppm (q, 1H); 3,5 ppm (s, 2H); 2,9 ppm (d, 3H);

Ejemplo 66: 2-Metoxi-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

5 A 110mg de 2-bromo-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (que se preparó como se describe en el ejemplo 53) en 5ml de metanol se agregaron 1,11 ml de una solución de metóxido de sodio (25% en metanol). La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 3,5 horas y se diluyó con agua y diclorometano. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó por evaporación. El residuo se purificó por RP HPLC (agua, NH₄COOH 10mM, pH 3,7 / ACN) para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 544

10 Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 9,3 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (s, 1H); 4,1 ppm (s, 1H); 3,5 ppm (s, 2H);

Ejemplo 67: 6-Fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-amina

15 A 500mg de 2-bromo-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (que se preparó como se describe en el ejemplo 53) en 3ml de THF y 5ml de etanol se agregaron 8 ml de una solución de amoníaco (25% en agua). La mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 22 horas. El solvente se evaporó y el residuo sólido se agitó en dietiléter/ etanol (9:1). El producto se filtró, se secó y se volvió a purificar por RP HPLC (agua, NH₄COOH 10mM, pH 3,7 / ACN) para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 529

20 Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,1 ppm (s, 1H); 8,7 (m, 1H);

Ejemplo 68: 6-Fenil-7-[4-((4-[3-(1H-pirrol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il])piperidin-1-il]metil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina

Paso 1: 1H-pirrol-2-carbohidrazonamida

25 Se agitó durante 10 min una solución de 10g de 1H-pirrol-2-carbonitrilo y 1 eq de metóxido de sodio en 20ml de etanol. Luego se agregó hidrato de hidrazina (3 eq.) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo vacío para dar el compuesto deseado.

Paso 3 a 5: 4-[5-(1H-pirrol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidina

30 La síntesis posterior es similar al ejemplo 43 del paso 3 al paso 5 usando 1H-pirrol-2-carbohidrazonamida en lugar de tiazol-2-il-iminocarbonilhidrazina.

Paso 6: 6-Fenil-7-[4-((4-[3-(1H-pirrol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il])piperidin-1-il]metil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina

El Ejemplo 68 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 2 usando 4-[5-(1H-pirrol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidina en lugar de 2-(3-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

MS (M+1): 501

35 Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz) : 9,0 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (d, 1H); 7,8 ppm (d, 1H); 6,1 ppm (m, 1H); 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 69: 6-Fenil-5-(4-[[4-(3-pirimidin-2-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)]piperidin-1-il]metil)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidina

40 El Ejemplo 69 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 19 usando 2-(3-piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)pirimidina en lugar de 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina, que se sintetizó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y pirimidin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344.

MS (M+1): 514

45 Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,1 ppm (s, 1H); 8,9 (m, 2H); 8,3 ppm (d, 1H); 6,8 ppm (d, 1H); 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 70: 6-Fenil-5-[4-((4-[3-(1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il])piperidin-1-il]metil)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidina

El Ejemplo 70 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 19 usando clorhidrato de 4-(5-Tiazol-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-

piperidina en lugar de 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina, cuya síntesis se describe en el ejemplo 41.

MS (M+1): 519

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,1 ppm (s, 1H); 8,3 ppm (d, 1H); 8,0 ppm (d, 1H); 7,8 ppm (d, 1H); 6,8 ppm (d, 1H); 3,5 ppm (s, 2H)

5 **Ejemplo 71: 6-Fenil-5-(4-([4-(3-piridin-4-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]metil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina**

El Ejemplo 71 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 19 usando 4-(5-piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina en lugar de 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina, que se sintetizó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344.

MS (M+1): 513

10 Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 9,1 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (m, 2H); 8,3 ppm (d, 1H); 7,9 ppm (m, 2H); 6,8 ppm (d, 1H)

Ejemplo 72: 6-Fenil-5-[4-([4-(3-(1H-pirrol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]metil)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidina

15 El Ejemplo 72 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 19 usando 4-[5-(1H-pirrol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidina (que se preparó como se describe en el ejemplo 69) en lugar de 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina.

MS (M+1): 501

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,1 ppm (s, 1H); 8,3 ppm (d, 1H); 7,8 ppm (m, 2H); 6,1 (m, 1H); 3,5 ppm (s, 2H)

20 **Ejemplo 73: 2-Metil-6-fenil-5-[4-([4-(3-(1H-pirrol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]metil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina**

El Ejemplo 73 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 37 usando 4-[5-(1H-pirrol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidina (que se preparó como se describe en el ejemplo 68) en lugar de 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina.

MS (M+1): 516

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,3 ppm (s, 1H); 6,8 ppm (m, 1H); 6,1 ppm (m, 1H)

25 **Ejemplo 74: 2-Metil-5-[4-([4-(3-(6-metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]metil)fenil]-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina**

30 El Ejemplo 74 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 37 usando 2-metil-6-(5-piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina en lugar de 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina, que se sintetizó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y 6-metilpiridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344.

MS (M+1): 542

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,3 ppm (s, 1H); 7,8 ppm (m, 2H); 3,5 ppm (s, 2H); 2,6 ppm (m, 6H)

35 **Ejemplo 75: 5-[4-([4-(3-(6-Metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]metil)fenil]-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina**

El Ejemplo 75 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 19 usando 2-metil-6-(5-piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina en lugar de 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina, que se sintetizó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y 6-metilpiridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344.

40 MS (M+1): 527

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 400MHz): 9,1 ppm (s, 1H); 8,3 ppm (d, 1H); 6,8 ppm (d, 1H)

Ejemplo 76: 6-Fenil-5-(4-([4-(3-piridin-2-il-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]metil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

45 El Ejemplo 76 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 19 usando 2-(3-piperidin-4-il-pirazol-3-il)piridina *HCl en lugar de 2-(3-Piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina en el último paso que se preparó como se describe en *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **2002**, *12*, 383-386.

MS (M+1): 512

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 9,1 ppm (s, 1H); 8,6 ppm (m, 1H); 8,3 ppm (d, 1H); 6,8 ppm (d, 1H); 6,6 ppm (m, 1H); 3,5 ppm (s, 2H)

5 **Ejemplo 77: 6-fenil-5-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil}fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo**

Paso 1: 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

Se disolvieron 9,0g de ácido 5-nitro-3-pirazolo carboxílico en metanol absoluto y se agregaron 7,6ml de cloruro de tionilo por goteo a -10°C . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se reflujo durante 4h. El solvente se evaporó y el producto crudo se usó sin purificación adicional para el paso siguiente.

10 MS (M+1): 171

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 7,5 ppm (s, 1H); 3,9 ppm (s, 3H)

Paso 2: 3-amino-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

15 A 14,0g de 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo en 200ml de metanol se agregaron 1,2g de Pd/C (10% p/p). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 18h. La mezcla se filtró sobre kieselgur. El filtrado se concentró y el producto crudo se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 141

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 5,7 ppm (s, 1H); 3,8 ppm (s, 3H)

Paso 3: 5,7-dihidroxi-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo

20 Una solución de 5,0g de 3-amino-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo, 8,3ml de dietilfenilmalonato y 50ml de diisopropiltilamina en 50 ml de DMF se calentó a 150°C durante 40h. El solvente se eliminó, el residuo sólido se disolvió en 2-propanol y la mezcla se agitó durante 3 horas. El producto deseado se filtró, se secó y se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 286

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 6,0 (s, 1H); 3,8 (s, 3H)

25 **Paso 4:** 5,7-dicloro-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo

Se suspendieron 6,4g de 5,7-dihidroxi-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo en 60ml de POCl_3 . La mezcla se calentó a 100°C durante 30min. El solvente se eliminó, el residuo se trató con hielo y agua hasta la precipitación del producto. El precipitado se recolectó por filtración, que se purificó por recristalización a partir de etanol.

MS (M+1) 322

30 Señales características de RMN 1H (300 MHz, dDMSO): 7,4 ppm (s, 1H); 3,9 ppm (s, 3H)

Paso 5: 5-cloro-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo

35 Se disolvieron 2,00g de 5,7-dicloro-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo en 40ml de diclorometano. Se agregaron 40ml de salmuera, 20ml de solución de amoníaco 25% p/p y 1,22g de polvo de zinc y la mezcla se agitó a 60°C durante 3h. La mezcla de reacción se filtró sobre kieselgur y se lavó con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase combinada de diclorometano se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto crudo contenía 5,7-dicloro-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo. El producto crudo se disolvió nuevamente en 20ml de diclorometano. Se agregaron 20ml de salmuera, 10ml de solución de amoníaco 25% p/p y 0,60g de polvo de zinc y la mezcla se agitó a 60°C durante 45min. La mezcla de reacción se filtró sobre kieselgur y se lavó con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase combinada de diclorometano se secó sobre Na_2SO_4 , el solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / acetato de etilo) para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 287

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 9,4 ppm (s, 1H); 7,2 ppm (s, 1H); 3,9 ppm (s, 3H)

45 **Paso 6:** 5-(4-formilfenil)-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo y ácido 5-(4-formilfenil)-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico

A una mezcla de 1,0g de 5-cloro-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo y 670mg de ácido 4-formilfenilborónico en 14ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 6,7 ml de una solución de carbonato de sodio al 10% p/p y 130mg de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio (II). La mezcla resultante se calentó a 110°C por irradiación de microondas bajo una atmósfera de gas inerte durante 1 hora. La purificación se efectuó diluyendo la mezcla de reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / acetato de etilo) para dar el producto deseado (5-(4-formilfenil)-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo). La fase acuosa contenía el ácido libre del producto deseado (ácido 5-(4-formilfenil)-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico), que se aisló por acidificación de la capa acuosa y extrayendo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El residuo se suspendió en acetato de etilo y éter de petróleo (1:1) por 2 horas. El producto se recolectó por filtración y se usó sin purificación adicional.

5-(4-formilfenil)-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo:

MS (M+1): 358

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 10,0 ppm (s, 1H); 9,4 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H); 3,9 ppm (s, 3H)

Ácido 5-(4-formilfenil)-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico:

MS (M+1): 344

Señales características de RMN 1H (300MHz, dDMSO): 10,0 ppm (s, 1H); 9,3 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H)

Paso 7: 6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo

Se agregó 0,36ml de trietilamina a una solución de 406mg de 2-(5-piperidin-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 15ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 400mg de 5-(4-formilfenil)-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo en 15 ml de DMF, seguido por 0,17 ml de ácido acético glacial y 473 mg de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ después de 1 y 2 horas. El solvente se eliminó por evaporación después de 3h y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / [diclorometano + 7M NH₃ en metanol]) para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 571

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,3 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (m, 1H); 3,9 ppm (s, 3H); 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 78: 6-Fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida

Se disolvieron 100mg de 6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo (que se preparó como se describe en el ejemplo 78) en 5ml de solución de amoníaco 7N en metanol y se calentó bajo irradiación de microondas a 120°C durante 50 minutos. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por RP HPLC (agua, NH₄COOH 10mM, pH 3,7 / ACN) para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 556

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,1 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (m, 1H); 7,1 ppm (s, 1H); 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 79: Ácido 6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico

Se agregaron 0,14ml de trietilamina a una solución de 101mg de 2-(5-piperidin-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (que se preparó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344) en 5ml de metanol. A esta solución se agregó una solución de 150mg de ácido 5-(4-formilfenil)-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico (que se preparó como se describe en el ejemplo 78) en 15 ml de DMF, seguido por 0,07 ml de ácido acético glacial y 186 mg de NaBH(OAc)₃. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ después de 1, 2 y 3 horas. El solvente se eliminó por evaporación después de 20h y el residuo se purificó por RP HPLC (agua, NH₄COOH 10mM, pH 3,7 / ACN) para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 557

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,2 ppm (s, 1H); 8,7 ppm (m, 1H); 7,1 ppm (s, 1H); 3,5 ppm (s, 2H);

5 **Ejemplo 80: 5-[4-({4-[3-(2-furil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina**

El Ejemplo 80 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 37 usando 4-[5-(furan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidina en lugar de 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina, que se sintetizó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y 2-furonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344.

MS (M+1): 517

10 Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,3 ppm (s, 1H); 7,8 ppm (m, 1H); 6,9 ppm (m, 1H); 6,6 ppm (m, 1H); 3,5 ppm (s, 2H); 2,6 ppm (s, 3H)

Ejemplo 81: 5-[4-({4-[3-(2-furil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina

15 El Ejemplo 81 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 19 usando 4-[5-(furan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidina en lugar de 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina, que se sintetizó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y 2-furonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344.

MS (M+1): 502

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,1 ppm (s, 1H); 8,3 ppm (d, 1H); 7,8 ppm (m, 1H); 6,9 ppm (m, 1H); 6,7 ppm (d, 1H); 6,6 ppm (m, 1H); 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 82: 7-[4-({4-[3-(2-furil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

20 El Ejemplo 82 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 usando 4-[5-(furan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidina en lugar de 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina, que se sintetizó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y 2-furonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344.

MS (M+1): 502

25 Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz) : 9,0 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (m, 1H); 6,9 ppm (m, 1H); 6,6 ppm (m, 1H)

Ejemplo 83: 2-metil-6-fenil-5-(4-({4-[3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il]piperidin-1-il}metil)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

30 El Ejemplo 75 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 37 usando 4-(5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina en lugar de 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina, que se preparó en forma similar al ejemplo 69 paso 1 al paso 5 usando benzonitrilo en lugar de 1H-pirrol-2-carbonitrilo

MS (M+1): 527

Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,3 ppm (s, 1H); 3,5 ppm (s, 2H); 2,6 ppm (s, 3H)

Ejemplo 84: 7-[4-({4-[5-(4-metoxipiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

35 El Ejemplo 84 se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 usando 4-metoxi-2-(3-piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)piridina en lugar de 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina, que se sintetizó a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-metoxipiridin-2-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento descrito en US4011218 o WO2005100344.

MS (M+1): 543

40 Señales características de RMN 1H (dDMSO, 300MHz): 9,0 ppm (s, 1H); 8,5 ppm (m, 1H); 7,9 ppm (d, 1H); 7,8 ppm (d, 1H); 3,9 ppm (s, 3H); 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 85: 6-fenil-7-[4-[4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-imidazo[1,2-a]pirimidina

El Ejemplo 85 se preparó por analogía.

45 ms (m+1): 513,1

Señales características de RMN 1H (400MHz, dDMSO): 9,0 (s,1H), 8,65 ppm (s, 1H)

UTILIDAD COMERCIAL

5 Los compuestos de fórmula (I) y los estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se mencionarán de aquí en adelante como compuestos de la invención. En particular, los compuestos de la invención son aceptables para el uso farmacéutico. Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacéuticas valiosas que favorecen su uso comercial. En particular, inhiben la vía Pi3K/Akt y presentan actividad celular. Se espera que tengan aplicación comercial en la terapia de enfermedades (por ejemplo, enfermedades dependientes de la sobreactivación de Pi3K/Akt).

10 Actividad celular y los términos análogos en la presente invención se usan de una manera conocida por aquellos entrenados en la técnica, tal como, por ejemplo, la inducción de la apoptosis o la quimiosensibilización.

15 Quimiosensibilización y los términos análogos en la presente invención se usan de una manera conocida por aquellos entrenados en la técnica. Estos estímulos incluyen, por ejemplo, efectores del receptor de muerte y las vías de supervivencia, y también agentes citotóxicos/quimioterapéuticos y dirigidos, y finalmente radiación. Inducción de la apoptosis y los términos análogos en la presente invención se usan para identificar un compuesto que ejecuta una muerte celular programada en las células en contacto con dicho compuesto, o en combinación con otros compuestos de uso rutinario en terapia.

20 En la presente invención, apoptosis se usa de una manera conocida por aquellos entrenados en la técnica. La inducción de la apoptosis en las células en contacto con el compuesto de esta invención puede no estar ligada necesariamente a la inhibición de la proliferación celular. Preferiblemente, la inhibición de la proliferación y/o la inducción de la apoptosis son específicas para las células con crecimiento celular aberrante.

25 Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben la actividad de la proteína quinasa en las células y los tejidos, ya que provocan una desviación hacia las proteínas sustrato desfosforiladas, y como consecuencia funcional, por ejemplo, causan la inducción de la apoptosis, la detención del ciclo celular y/o la sensibilización por fármacos quimioterapéuticos o fármacos contra el cáncer con especificidad por el blanco. En una realización preferida, la inhibición de la vía Pi3K/Akt induce efectos celulares como los mencionados en la presente documentación, sola o en combinación con fármacos citotóxicos o fármacos contra el cáncer dirigidos convencionales.

30 Los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan propiedades antiproliferativas, proapoptóticas y/o de quimiosensibilización. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, en particular, el cáncer. Entonces, los compuestos de la presente invención se usan en la producción de un efecto antiproliferativo, proapoptótico y/o de quimiosensibilización en mamíferos, tales como seres humanos, que sufren trastornos hiperproliferativos tales como el cáncer.

35 Los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan propiedades antiproliferativas y/o proapoptóticas en mamíferos, tales como seres humanos, debido a la inhibición otro tipo de las células cancerosas que pueden sobrevivir a pesar de la actividad metabólica desfavorables para el desarrollo, tales como el agotamiento de la glucosa, la hipoxia, u las condiciones estrés.

Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la presente invención sirven para tratar, mejorar o prevenir enfermedades de comportamiento benigno o maligno como se describe en la presente documentación, tal como, por ejemplo, para inhibir la neoplasia celular.

40 En la presente invención, neoplasia se usa de una manera conocida por aquellos entrenados en la técnica. Una neoplasia benigna se describe como la hiperproliferación de células incapaces de formar un tumor metastásico agresivo in vivo. Por el contrario, una neoplasia maligna se describe como células con múltiples anomalías celulares y bioquímicas, capaces de formar una enfermedad sistémica, p.ej., capaces de formar metástasis tumorales en órganos distantes.

45 Los compuestos de acuerdo con la presente invención preferiblemente pueden usarse para el tratamiento de las neoplasias malignas. Los ejemplos de neoplasias malignas que pueden tratarse con los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen tumores sólidos y hematológicos. Los tumores sólidos pueden ser, por ejemplo, tumores de mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas (por ejemplo, la tiroides y la corteza adrenal), esófago, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesoteliomas, tumores de ovario, páncreas, próstata, recto, tumores renales, tumores de intestino delgado, tejido blando, testículos, estómago, piel, uréter, vagina y vulva. Las neoplasias malignas incluyen los cánceres hereditarios, por ejemplo, el retinoblastoma y el tumor de Wilms. Además, las neoplasias malignas incluyen los tumores primarios en dichos órganos y los tumores secundarios correspondientes en órganos distantes ("metástasis tumorales"). Los tumores hematológicos pueden ser, por ejemplo, formas agresivas e indoloras de leucemia y linfoma, a saber, el linfoma no Hodgkin, la leucemia mieloide crónica y aguda (CML/AML), la leucemia linfoblástica aguda (ALL), la enfermedad de Hodgkin, el mieloma múltiple y el linfoma de linfocitos T. También se incluye el síndrome mielodisplástico, la neoplasia de células plasmáticas, los síndromes paraneoplásicos y los cánceres de origen primario desconocido, y también los tumores malignos relacionados con el SIDA.

Vale destacar que una neoplasia maligna no requiere necesariamente la formación de metástasis en órganos distantes. Determinados tumores ejercen efectos devastadores sobre el órgano mismo debido a sus propiedades de crecimiento agresivas. Esto puede provocar la destrucción del tejido y la estructura del órgano, lo que finalmente resulta en la insuficiencia de la función de dicho órgano y la muerte.

5 La resistencia a los fármacos es particularmente importante con relación a la falla frecuente de las terapias contra el cáncer convencionales. Esta resistencia a los fármacos es causada por diversos mecanismos celulares y moleculares. Un aspecto de la resistencia a los fármacos es provocado por la activación constitutiva de señales de supervivencia antiapoptóticas con PKB/Akt como quinasa de señalización clave. La inhibición de la vía Pi3K/Akt resulta en una resensibilización por agentes quimioterapéuticos convencionales o agentes terapéuticos contra el cáncer con especificidad por el blanco. Como consecuencia, la aplicación comercial de los compuestos de acuerdo con la presente invención no se limita al tratamiento de primera línea de los pacientes con cáncer. En una realización preferida, los pacientes con cáncer con resistencia a agentes quimioterapéuticos contra el cáncer o fármacos específicos contra el cáncer con especificidad por el blanco también pueden someterse a un tratamiento con estos compuestos, por ejemplo, ciclos de tratamiento de segunda o tercera línea. En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían usarse en combinación con fármacos quimioterapéuticos o dirigidos convencionales para resensibilizar los tumores a estos agentes.

En el contexto de sus propiedades, funciones y utilidades mencionadas en la presente documentación, los compuestos de acuerdo con la presente invención se distinguen por los efectos inesperadamente valiosos y deseables relacionados con ellos, tales como, por ejemplo, una ventana terapéutica superior, una biodisponibilidad superior (tal como, por ejemplo, una buena absorción oral), una toxicidad baja, y/u otros efectos beneficiosos relacionados con sus cualidades terapéuticas y farmacéuticas.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención sirven para el tratamiento, la prevención o la mejora de las enfermedades de comportamiento benigno y maligno descritas con anterioridad, tales como, por ejemplo, la neoplasia benigna o maligna, particularmente el cáncer, especialmente un cáncer que es sensible a la inhibición de la vía Pi3K/Akt.

Adicionalmente, en la presente invención se incluye un método para el tratamiento, la prevención o la mejora de mamíferos, incluyendo seres humanos, que sufren una de las afecciones, alteraciones, trastornos o enfermedades mencionadas con anterioridad. El método se caracteriza por que comprende administrarle una cantidad con actividad farmacológica, eficaz para el uso terapéutico y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención al sujeto que necesita el tratamiento.

Adicionalmente, en la presente invención se incluye un método para el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades que responden a la inhibición de la vía Pi3K/Akt en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrarle una cantidad con actividad farmacológica, eficaz para el uso terapéutico y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

Adicionalmente, en la presente invención se incluye un método para tratar enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno, y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo cáncer, en particular, cualquiera de las enfermedades cancerosas descritas con anterioridad, en un mamífero, que comprende administrarle una cantidad con actividad farmacológica, eficaz para el uso terapéutico y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

Adicionalmente, en la presente invención se incluye un método para inhibir la hiperproliferación celular o detener el crecimiento celular aberrante en un mamífero, que comprende administrarle una cantidad con actividad farmacológica, eficaz para el uso terapéutico y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

Adicionalmente, en la presente invención se incluye un método para inducir la apoptosis en la terapia de neoplasias benignas o malignas, particularmente cáncer, que comprende administrarle una cantidad con actividad farmacológica, eficaz para el uso terapéutico y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a un sujeto que necesita dicha terapia.

Adicionalmente, en la presente invención se incluye un método para inhibir la actividad de la proteína quinasa en células, que comprende administrarle una cantidad con actividad farmacológica, eficaz para el uso terapéutico y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a un paciente que necesita dicha terapia.

Adicionalmente, en la presente invención se incluye un método para sensibilizar un mamífero ante los agentes quimioterapéuticos o los agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco, que comprende administrarle una cantidad con actividad farmacológica, eficaz para el uso terapéutico y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

Adicionalmente, en la presente invención se incluye un método para tratar una neoplasia benigna y/o maligna, particularmente un cáncer, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrarle una cantidad con

actividad farmacológica, eficaz para el uso terapéutico y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

5 Además, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos para la producción de composiciones farmacéuticas que se emplean para el tratamiento, la profilaxis y/o mejora de una o más de las enfermedades mencionadas.

Además, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos para la fabricación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasias benignas o malignas, en particular, cáncer.

10 Además, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de acuerdo con esta invención para la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento, la prevención o la mejora de una neoplasia benigna o maligna, particularmente un cáncer, tal como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades cancerosas descritas con anterioridad.

15 Además, la invención se relaciona con un compuesto de acuerdo con la invención o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades (hiper)proliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, que incluyen neoplasia benigna y neoplasia maligna, incluyendo el cáncer.

20 Además, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades (hiper)proliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, que incluyen neoplasia benigna y neoplasia maligna, incluyendo el cáncer.

Además, la presente invención se relaciona con el uso de compuestos y sales aceptables para el uso farmacéutico de acuerdo con la presente invención, para la fabricación de composiciones farmacéuticas que pueden usarse para provocar sensibilización a agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco.

25 Además, la presente invención se relaciona con el uso de compuestos de acuerdo con la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas que pueden usarse para provocar sensibilización a la terapia con radiación de aquellas enfermedades mencionadas en la presente documentación, particularmente el cáncer.

30 Además, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de acuerdo con la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas que pueden usarse en el tratamiento de enfermedades sensibles a la terapia de inhibición de la proteína quinasa y distintas de la neoplasia celular. Estas enfermedades no malignas incluyen, sin limitaciones, hiperplasia prostática benigna, neurofibromatosis, dermatosis y síndromes mielodisplásicos.

Además, la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de acuerdo con esta invención y un vehículo o un diluyente aceptable para el uso farmacéutico.

35 Además, la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de acuerdo con esta invención y auxiliares y/o excipientes aceptables para el uso farmacéutico.

40 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención se preparan con procesos conocidos per se y con los que están familiarizados aquellos entrenados en la técnica. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos de la invención (= compuestos activos) se emplean solos o preferiblemente en combinación con auxiliares y/o excipientes farmacéuticos apropiados, por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, píldoras, pastillas, gránulos, cápsulas, cápsulas oblongas, supositorios, parches (por ejemplo, TTS), emulsiones (tales como, por ejemplo, microemulsiones o emulsiones lipídicas), suspensiones (tales como, por ejemplo, nano suspensiones), gels, solubilizados o soluciones (p.ej., soluciones estériles), o se encapsulan en liposomas o se preparan como complejos de inclusión de betaciclodextrina o derivados de beta-ciclodextrina, o semejantes, donde el contenido de compuesto activo ventajosamente es de entre 0,1 y 95%, y donde, mediante la selección apropiada de auxiliares y/o excipientes, es posible obtener una forma de administración farmacéutica (p.ej., una forma de liberación demorada o una forma entérica) adaptada exactamente al compuesto activo y/o al inicio de la acción deseado.

45 Aquellos entrenados en la técnica están familiarizados con los auxiliares, los vehículos, los excipientes, los diluyentes, los transportadores o los adyuvantes que son apropiados para las formulaciones, las preparaciones o las composiciones farmacéuticas deseadas, en virtud de su conocimiento experto. Además de los solventes, pueden usarse formadores de gel, bases de ungüentos y otros excipientes para compuestos activos, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes (tales como, p. ej., triclinoleato de polioxietilenglicerol 35, PEG 400, Tween 80, Captisol, Solutol HS15, o semejantes), colorantes, agentes formadores de complejos, promotores de la permeación, estabilizadores, rellenos, aglutinantes, espesantes, agentes desintegradores, amortiguadores, reguladores del pH (p. ej., para obtener formulaciones neutras, alcalinas o ácidas), polímeros, lubricantes, agentes de recubrimiento, propelentes, agentes para ajustar la tonicidad, agentes tensioactivos, saborizantes, edulcorantes o colorantes.

En particular, se usan auxiliares y/o excipientes de un tipo apropiado para la formulación deseada y el modo de administración deseado.

La administración de los compuestos, las composiciones farmacéuticas o las combinaciones de acuerdo con la invención puede realizarse de acuerdo con cualquiera de los modos de administración generalmente aceptados en la técnica. Los ejemplos ilustrativos de modos de administración incluyen la administración intravenosa, oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal. Se prefiere la administración oral e intravenosa.

En general, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden administrarse de modo que la dosis de compuesto activo se halle en el rango usual para los inhibidores de la vía Pi3K/Akt. En particular, se prefiere una dosis en el rango de entre 0,01 y 4000 mg de compuesto activo por día, para un paciente adulto que tiene un peso corporal de 70 kg. Con relación a esto, cabe destacar que la dosis depende, por ejemplo, del compuesto específico usado, las especies a tratar, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto a tratar, el modo y el cronograma de administración, la velocidad de excreción, la gravedad de la enfermedad a tratar, y la combinación de fármacos.

La composición farmacéutica puede administrarse en una sola dosis por día o en varias subdosis, por ejemplo, entre 2 y 4 dosis por día. Una sola dosis individual de la composición farmacéutica puede contener, por ejemplo, entre 0,01 mg y 4000 mg, preferiblemente entre 0,1 mg y 2000 mg, más preferiblemente entre 0,5 y 1000 mg, más preferiblemente entre 1 y 500 mg de compuesto activo. Además, la composición farmacéutica puede adaptarse para una administración semanal, mensual o aún más infrecuente, por ejemplo, usando un implante, por ejemplo, un implante subcutáneo o intramuscular, usando el compuesto activo en forma de una sal apenas soluble, o usando el compuesto activo unido a un polímero.

La elección del régimen de dosificación y la duración de la medicación óptimos, particularmente la dosis y el modo de administración óptimos de los compuestos activos necesarios en cada caso, puede ser determinada por aquellos entrenados en la técnica.

Además, la presente invención se relaciona con combinaciones que comprenden uno o más primeros ingredientes activos seleccionados entre los compuestos de la invención, y uno o más segundos ingredientes activos seleccionados entre agentes quimioterapéuticos contra el cáncer y agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco, por ejemplo, para el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades que responden o son sensibles a la inhibición de la vía Pi3K/Akt, tales como las enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno, y/o los trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, particularmente el cáncer, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades cancerosas descritas con anterioridad.

Además, la invención se relaciona con el uso de una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos de acuerdo con esta invención como único(s) ingrediente(s) activo(s) y un vehículo o un diluyente aceptable para el uso farmacéutico en la fabricación de productos farmacéuticos para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas con anterioridad.

Dependiendo de la enfermedad particular a tratar o prevenir, opcionalmente pueden coadministrarse agentes con actividad terapéutica adicionales que normalmente se administran para tratar o prevenir dicha enfermedad, con los compuestos de acuerdo con esta invención. Como se los usa en la presente documentación, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar o prevenir una enfermedad particular son conocidos como apropiados para la enfermedad a tratar.

El segundo ingrediente activo mencionado con anterioridad que es un agente quimioterapéutico contra el cáncer incluye, sin limitaciones, (i) agentes alquilantes/carbamilantes, tales como Ciclofosfamida (Endoxan®), Ifosfamida (Holoxan®), Tiotepa (Tiotepa Lederle®), Melfalán (Alkeran®) o cloroetilnitrosourea (BCNU); (ii) derivados de platino, tales como cisplatina (Platinex® BMS), oxaliplatina (Eloxatin®), satraplatina o carboplatina (Cabroplat® BMS); (iii) agentes antimetabólicos/inhibidores de la tubulina, tales como vinca alcaloides (vincristina, vinblastina, vinorelbina), taxanos, tales como Paclitaxel (Taxol®), Docetaxel (Taxotere®), y análogos, y también nuevas formulaciones y conjugados de éstos (tales como la formulación nanoparticulada Abraxane®, con paclitaxel unido a albúmina), epotilonas, tales como Epotilona B (Patupilone®), Azaepotilona (Ixabepilone®) o ZK-EPO, un análogo de epotilona B completamente sintético; (iv) inhibidores de la topoisomerasa, tales como antraciclinas (por ejemplo, Doxorubicina/Adriablastin®), epipodofilotoxinas (p. ej., Etopósido/Etopophos®) y camptotecina y análogos de camptotecina (p. ej., Irinotecano/Camptosar® o Topotecano/Hycamtin®); (v) antagonistas de pirimidina, tales como 5-fluorouracilo (5-FU), Capecitabina (Xeloda®), Arabinosilicitosina/Citarabina (Alexan®) o Gemcitabina (Gemzar®); (vi) antagonistas de purinas, tales como 6-mercaptopurina (Puri-Nethol®), 6-tioguanina o fludarabina (Fludara®), y (vii) antagonistas de ácido fólico, tales como metotrexato (Farmitrexat®) o premetrexed (Alimta®).

El segundo ingrediente activo mencionado con anterioridad que es un agente contra el cáncer con especificidad por el blanco incluye, sin limitaciones, (i) inhibidores de quinasa, tales como, por ejemplo, Imatinib (Glivec®), ZD-1839/Gefitinib (Iressa®), Bay43-9006 (Sorafenib, Nexavar®), SU11248/Sunitinib (Sutent®), OSI-774/Erlotinib (Tarceva®), Dasatinib (Sprycel®), Lapatinib (Tykerb®), o véase también más adelante, Vatalanib, Vandetanib (Zactima®) o Pazopanib; (ii) inhibidores de proteasomas, tales como PS-341/Bortezomib (Velcade®); (iii) inhibidores de

hista desacetilasa, tales como SAHA (Zolinza®), PXD101, MS275, MGCD0103, Depsipeptide/FK228, NVP-LBH589, ácido valproico (VPA), CRA/PCI 24781, ITF2357, SB939 y butiratos, (iv) inhibidores de la proteína de shock calórico 90, tales como 17-alilaminogeldanamicina (17-AAG) o 17-dimetilaminogeldanamicina (17-DMAG); (v) agentes de direccionamiento vascular (VTAs), tales como fosfato de combretastina A4 o AVE8062/AC7700, y fármacos antiangiogénicos, tales como anticuerpos contra el VEGF, tales como Bevacizumab (Avastin®), o inhibidores de la KDR tirosina quinasa, tales como PTK787/ZK222584 (Vatalanib®) o Vandetanib (Zactima®) o Pazopanib; (vi) anticuerpos monoclonales, tales como Trastuzumab (Herceptin®), Rituximab (MabThera/Rituxan®), Alemtuzumab (Campath®), Tositumomab (Bexxar®), C225/Cetuximab (Erbix®), Avastina (véase la descripción anterior) o Panitumumab (Vectibix®), y también mutantes y conjugados de anticuerpos monoclonales, por ejemplo, Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®) o lbritumomab tiuxetan (Zevalin®), y fragmentos de anticuerpos; (vii) agentes terapéuticos basados en oligonucleótidos, tales como G-3139/Oblimersen (Genasense®) o el inhibidor de DNMT1 MG98; (viii) agonistas del receptor activable/TLR 9, tales como Promune®, agonistas de TLR 7, tales como Imiquimod (Aldara®) o Isatoribine, y análogos de éstos, o agonistas de TLR 7/8, tales como Resiquimod, y también ARN inmunoestimulador usado como agonista de TLR 7/8; (ix) inhibidores de proteasas; (x) agentes terapéuticos hormonales, tales como antiestrógenos (por ejemplo Tamoxifeno o Raloxifeno), antiandrógenos (por ejemplo, Flutamida o Casodex), análogos de LHRH (por ejemplo, Leuprolida, Goserelina o Triptorelina), e inhibidores de aromatasa (por ejemplo, Femara, Arimedex o Aromasina).

Otros agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco incluyen bleomicina, retinoides, tales como el ácido retinoico completamente trans (ATRA), inhibidores de la ADN metiltransferasa, tales como la 5-Aza-2'-deoxicitidina (Decitabina, Dacogen®) y la 5-azacitidina (Vidaza®), alanosina, citoquinas, tales como la interleuquina 2, interferones, tales como el interferón α 2 o el interferón γ , antagonistas de bcl2 (por ejemplo, ABT-737 o análogos), agonistas del receptor de muerte, tales como TRAIL, anticuerpos agonistas de DR4/5, agonistas de FasL y TNF-R (por ejemplo, agonistas del receptor TRAIL, tales como mapatumumab o lexatumumab).

Los ejemplos específicos del segundo ingrediente activo incluyen, sin limitaciones, 5 FU, actinomicina D, ABARELIX, ABCIXIMAB, ACLARRUBICINA, ADAPALENO, ALEMTUZUMAB, ALTRETAMINA, AMINOGLUTETIMIDA, AMIPRILOSA, AMRUBICINA, ANASTROZOL, ANCITABINA, ARTEMISININA, AZATIOPRINA, BASILIXIMAB, BENDAMUSTINA, BEVACIZUMAB, BEXXAR, BICALUTAMIDA, BLEOMICINA, BORTEZOMIB, BROXURIDINA, BUSULFÁN, CAMPAT, CAPECITABINA, CARBOPLATINA, CARBOQUONA, CARMUSTINA, CETRORELIX, CLORAMBUCIL, CLORMETINA, CISPLATINA, CLADRIBINA, CLOMIFENO, CICLOFOSFAMIDA, DACARBAZINA, DACLIZUMAB, DACTINOMICINA, DASATINIB, DAUNORRUBICINA, DECITABINA, DESLORELINA, DEXRAZOXANO, DOCE-TAXEL, DOXIFLURIDINA, DOXORRUBICINA, DROLOXIFENO, DROSTANOLONA, EDELFOFINA, EFLORNITINA, EMITEFUR, EPIRRUBICINA, EPITIOSTANOL, EPTAPLATINA, ERBITUX, ERLOTINIB, ESTRAMUSTINA, ETOPÓSIDO, EXEMESTANO, FADROZOL, FINASTERIDE, FLOXURIDINA, FLUCITOSINA, FLUDARABINA, FLUOROURACILO, FLUTAMIDA, FORMESTANO, FOSCARNET, FOSFESTROL, FOTEMUSTINA, FULVESTRANT, GEFITINIB, GENASENSE, GEMCITABINA, GLIVEC, GOSERELINA, GUSPERIMUS, HERCEPTINA, IDARRUBICINA, IDOXURIDINA, IFOSFAMIDA, IMATINIB, IMPROSULFAN, INFLIXIMAB, IRINOTECANIO, IXABEPILONA, LANREOTIDE, LAPATINIB, LETROZOL, LEUPRORELINA, LOBAPLATINA, LOMUSTINA, LUPROLIDE, MELFALÁN, MERCAPTOPURINA, METOTREXATO, METUREDEPA, MIBOPLATINA, MIFEPRISTONA, MILTEFOSINA, MIRIMOSTIM, MITOGUAZONA, MITOLACTOL, MITOMICINA, MITOXANTRONA, MIZORIBINA, MOTEXAFINA, MILOTARG, NARTOGRASTIM, NEBAZUMAB, NEDAPLATINA, NILUTAMIDA, NIMUSTINA, OCTREOTIDE, ORMELOXIFENO, OXALIPLATINA, PACLITAXEL, PALIVIZUMAB, PANITUMUMAB, PATUPILONA, PAZOPANIB, PEGASPARGASE, PEGFILGRASTIM, PEMETREXED, PENTETREOTIDA, PENTOSTATINA, PERFOFOSFAMIDA, PIPOSULFÁN, PIRARRUBICINA, PLICAMICINA, PREDNIMUSTINA, PROCARBAZINA, PROPAGERMANIO, CLORURO DE PROSPIDIO, RALOXIFENO, RALTITREXED, RANIMUSTINA, RANPIRNASA, RASBURICASA, RAZOXANO, RITUXIMAB, RIFAMPICINA, RITROSULFÁN, ROMURTIDE, RUBOXISTAURINA, SARGRAMOSTIM, SATRAPLATINA, SIROLIMUS, SOBUZOXANO, SORAFENIB, ESPIROMUSTINA, ESTREPTOZOCINA, SUNITINIB, TAMOXIFENO, TASONERMINA, TEGAFUR, TEMOPORFINA, TEMOZOLOMIDA, TENIPÓSIDO, TESTOLACTONA, TIOTEPA, TIMALFASINA, TIAMIPIRINA, TOPOTECANO, TOREMIFENO, TRAIL, TRASTUZUMAB, TREOSULFÁN, TRIAZIQUONA, TRIMETREXATO, TRIPTORELINA, TROFOSFAMIDA, UREDEPA, VALRUBICINA, VATALANIB, VANDETANIB, VERTEPORFINA, VINBLASTINA, VINCRISTINA, VINDESINA, VINOELBINA, VOROZOL, ZEVALINA y ZOLINZA.

Los agentes contra el cáncer mencionados con anterioridad como asociados de combinación de los compuestos de acuerdo con esta invención han de incluir los derivados aceptables para el uso farmacéutico, tales como, por ejemplo, sus sales aceptables para el uso farmacéutico.

Aquellos entrenados en la técnica han de conocer la o las dosificaciones diarias totales y la o las formas de administración del o los agentes terapéuticos adicionales coadministrados. Dichas dosificaciones diarias totales pueden variar dentro de un rango amplio.

Al poner en práctica la presente invención, los compuestos de acuerdo con esta invención pueden administrarse en combinación con otra terapia, de manera separada, consecutiva, simultánea, concurrente o escalonada cronológicamente (tal como, por ejemplo, como formas de dosificación individuales combinadas, formas de dosificación individuales separadas, formas de dosificación individuales discretas adyacentes, combinaciones fijas o no fijas, conjuntos de partes, o mezclas), con uno o más agentes terapéuticos convencionales (agentes quimioterapéuticos y/o

agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco), en particular, agentes contra el cáncer conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados con anterioridad.

5 En este contexto, adicionalmente, la presente invención se relaciona con una combinación que comprende un primer ingrediente activo, que es al menos un compuesto de acuerdo con esta invención, y un segundo ingrediente activo, que es al menos uno contra el cáncer conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los agentes mencionados con anterioridad, para una administración separada, consecutiva, simultánea, concurrente o escalonada cronológicamente en una terapia, tal como, por ejemplo, la terapia de cualquiera de las enfermedades mencionadas en la presente documentación.

10 En la presente invención, el término “combinación” se usa de una manera conocida por aquellos entrenados en la técnica, y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o un conjunto de partes.

15 En la presente invención, una “combinación fija” se usa de una manera conocida por aquellos entrenados en la técnica, y se define como una combinación donde dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes juntos en una dosificación individual o una sola entidad. Un ejemplo de una “combinación fija” es una composición farmacéutica donde están presentes dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo combinados para una administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una “combinación fija” es una combinación farmacéutica donde dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en una unidad, pero no combinados.

20 En la presente invención, una combinación no fija o un “conjunto de partes” se usa de una manera conocida por aquellos entrenados en la técnica, y se define como una combinación donde dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o un conjunto de partes es una combinación donde dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes separados. Los componentes de la combinación no fija o el conjunto de partes pueden administrarse de manera separada, consecutiva, simultánea, concurrente o escalonada cronológicamente.

25 Además, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un primer ingrediente activo, que es al menos un compuesto de acuerdo con esta invención, y un segundo ingrediente activo, que es al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los mencionados con anterioridad, y opcionalmente, un vehículo o un diluyente aceptable para el uso farmacéutico, para una administración separada, consecutiva, simultánea, concurrente o escalonada cronológicamente en una terapia.

Además, la presente invención se relaciona con un producto de combinación que comprende

30 a) al menos un compuesto de acuerdo con esta invención formulado con un vehículo o un diluyente aceptable para el uso farmacéutico, y

b) al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los mencionados con anterioridad, formulados con un vehículo o un diluyente aceptable para el uso farmacéutico.

35 Además, la presente invención se relaciona con un conjunto de partes que comprende una preparación de un primer ingrediente activo, que es un compuesto de acuerdo con esta invención, y un vehículo o un diluyente aceptable para el uso farmacéutico, y una preparación de un segundo ingrediente activo, que es un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como uno de los mencionados con anterioridad, y un vehículo o un diluyente aceptable para el uso farmacéutico; para un uso separado, consecutivo, simultáneo, concurrente o escalonado cronológicamente en una terapia. Opcionalmente, dicho conjunto de partes comprende instrucciones para su uso en terapia, por ejemplo, para tratar enfermedades hiperproliferativas y enfermedades que responden o son sensibles a la inhibición de la vía Pi3K/Akt, tales como, por ejemplo, neoplasias benignas o malignas, particularmente cáncer, más precisamente, cualquiera de las enfermedades cancerosas descritas con anterioridad.

45 Además, la presente invención se relaciona con una preparación combinada que comprende al menos un compuesto de acuerdo con esta invención y al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, para una administración simultánea, concurrente, consecutiva o separada.

Además, la presente invención se relaciona con combinaciones, composiciones, formulaciones, preparaciones o conjuntos de partes de acuerdo con la presente invención que tienen actividad de inhibición de la vía Pi3K/Akt.

50 Además, la presente invención se relaciona con un método para tratar en una terapia de combinación enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, cáncer, en un paciente, que comprende administrarle una combinación, una composición, una formulación, una preparación o un conjunto de partes como se describe en la presente documentación a dicho paciente que lo necesita.

55 Además, la presente invención se relaciona con un método para tratar enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno, y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, p.ej., cáncer, en un paciente, que comprende administrarle en una terapia de combinación de manera separada, simultánea, concurrente, consecutiva o escalonada cronológicamente una cantidad con actividad farmacéutica, eficaz para el uso te-

rapéutico y tolerable de una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con esta invención y un vehículo o un diluyente aceptable para el uso farmacéutico, y una cantidad con actividad farmacéutica, eficaz para el uso terapéutico y tolerable de uno o más agentes contra el cáncer conocidos en la técnica, tales como, p. ej., uno o más de los mencionados en la presente documentación, a dicho paciente que lo necesita.

5 Adicionalmente, la presente invención se relaciona con un método para el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, una neoplasia benigna o maligna, por ejemplo, un cáncer, en particular, cualquiera de las enfermedades cancerosas mencionadas en la presente documentación, en un paciente, que comprende administrar de manera separada, simultánea, concurrente, consecutiva o escalonada cronológicamente a dicho paciente que lo necesita, una cantidad de un primer compuesto activo que es un compuesto de acuerdo con la presente invención, y una cantidad de al menos un segundo compuesto activo, donde dicho al menos un segundo compuesto activo es un agente terapéutico convencional, particularmente al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como, p. ej., uno o más de los agentes quimioterapéuticos y los agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco mencionados en la presente documentación, donde las cantidades del primer compuesto activo y dicho segundo compuesto activo resultan en un efecto terapéutico.

Además, la presente invención se relaciona con un método para el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, p. ej., una neoplasia benigna o maligna, p. ej., un cáncer, en particular, cualquiera de las enfermedades cancerosas mencionadas en la presente documentación, en un paciente, que comprende administrar una combinación de acuerdo con la presente invención.

Además, la presente invención se relaciona con el uso de una composición, una combinación, una formulación, una preparación o un conjunto de partes de acuerdo con esta invención en la fabricación de un producto farmacéutico, tal como, por ejemplo, un envase comercial o un medicamento, para el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades hiperproliferativas, tales como, por ejemplo, el cáncer, y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, en particular, aquellas enfermedades mencionadas en la presente documentación, tales como, por ejemplo, la neoplasia maligna o benigna.

Además, la presente invención se relaciona con un envase comercial que comprende uno o más compuestos de la presente invención, junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, consecutivo o separado con uno o más agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco, tales como, p. ej., cualquiera de los mencionados en la presente documentación.

Además, la presente invención se relaciona con un envase comercial que consiste esencialmente en uno o más compuestos de la presente invención como único ingrediente activo, junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, consecutivo o separado con uno o más agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados en la presente documentación.

Además, la presente invención se relaciona con un envase comercial que comprende uno o más agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados en la presente documentación, junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, consecutivo o separado con uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención.

Las composiciones, las combinaciones, las preparaciones, las formulaciones, los conjuntos de partes o los envases mencionados en el contexto de la terapia de combinación de acuerdo con esta invención también pueden incluir más de uno de los compuestos de acuerdo con esta invención y/o más de uno de los agentes contra el cáncer conocidos en la técnica que han sido mencionados.

El primer y el segundo ingrediente activo de una combinación o un conjunto de partes de acuerdo con esta invención pueden proporcionarse como formulaciones separadas (es decir, una independientemente de la otra) que se combinan para un uso simultáneo, concurrente, consecutivo, separado o escalonado cronológicamente en una terapia de combinación; o se envasan y se presentan juntos como componentes separados de una envase de combinación, para un uso simultáneo, concurrente, consecutivo, separado o escalonado cronológicamente en una terapia de combinación.

El tipo de formulación farmacéutica del primer y el segundo ingrediente activo de una combinación o un conjunto de partes de acuerdo con esta invención puede coincidir, es decir, ambos ingredientes están formulados en tabletas o cápsulas separadas, o puede tratarse de tipos de formulaciones diferentes, es decir, apropiados para distintas formas de administración, tales como, por ejemplo, un ingrediente activo formulado como una tableta o una cápsula, y otro formulado, por ejemplo, para una administración intravenosa.

Las cantidades del primer y el segundo ingrediente activo de las combinaciones, las composiciones o los conjuntos de partes de acuerdo con esta invención pueden constituir juntas una cantidad eficaz para el uso terapéutico para el tratamiento, la profilaxis o la mejora de una enfermedad hiperproliferativa y/o un trastorno que responde a la inducción de la apoptosis, particularmente una de las enfermedades mencionadas en la presente documentación, tales como, por ejemplo, una neoplasia maligna o benigna, especialmente un cáncer, tal como cualquiera de las enferme-

dades cancerosas mencionadas en la presente documentación.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden usarse en el tratamiento pre o postquirúrgico del cáncer.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con terapia con radiación.

- 5 Una combinación de acuerdo con esta invención puede hacer referencia a una composición que comprende el o los compuestos de acuerdo con esta invención y el o los otros agentes activos contra el cáncer en una combinación fija (forma de dosificación individual fija), o un medicamento envasado que comprende los dos o más ingredientes activos como formas de dosificación discretas separadas (combinación no fija). En el caso de un medicamento envasado que comprende los dos o más ingredientes activos, los ingredientes activos preferiblemente están envasados en
10 tarjetas con ampollas, las cuales son apropiadas para mejorar el seguimiento por parte del paciente.

Cada tarjeta con ampollas preferiblemente contiene los medicamentos que han de ser tomados el día del tratamiento. Si los medicamentos han de ser tomados en distintos momentos del día, los medicamentos pueden hallarse en distintas secciones de la tarjeta con ampollas, de acuerdo con los distintos rangos de horas del día en los que deben tomarse los medicamentos (por ejemplo, la mañana y la tarde, o la mañana, el mediodía y la tarde). Las cavidades
15 en forma de ampolla para los medicamentos que han de ser tomados juntos en un momento particular del día están acomodadas en función de los rangos de horas del día respectivos. Por supuesto, las diversas horas del día también se hallan en la ampolla de una manera claramente visible. Evidentemente, también es posible, indicar un período en el que han de tomarse los medicamentos, por ejemplo, indicando las horas.

Las secciones diarias pueden representar una línea de la tarjeta con ampollas, y entonces, las horas del día se identifican en una secuencia cronológica en esta columna.
20

Los medicamentos que han de tomarse en un momento del día en particular están colocados juntos bajo la hora apropiada en la tarjeta con ampollas, preferiblemente separados por una distancia pequeña, lo que permite sacarlos a presión de la ampolla con facilidad, con el efecto adicional de que se evita que el paciente olvide retirar la forma de dosificación de la ampolla.

25 **INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS**

Ensayo celular de la vía PI3K/Akt

Con el fin de estudiar la actividad celular de los compuestos de acuerdo con la presente invención, se usó una evaluación basada en un ensayo inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA) específico para fosfo-AKT. La evaluación se basa en un conjunto de elementos para ELISA sándwich (PathScan™ Fosfo-Akt1 (Ser473); Cell Signaling, EE. UU.;
30 #7160).

El conjunto de elementos para ELISA permite detectar niveles endógenos de proteína Akt fosforilada. Se ha aplicado un anticuerpo fosfo-Akt (Ser473) (Cell Signaling, EE. UU.; #9271) como recubrimiento sobre las microcavidades. Después de incubar con los lisados celulares, el anticuerpo aplicado como recubrimiento captura la proteína Akt fosforilada. Después de un lavado extenso, se agrega un anticuerpo monoclonal contra Akt1 (Cell Signaling, EE. UU.;
35 #2967) para detectar la proteína fosfo-Akt1 capturada. Luego se usa un anticuerpo antiratón unido a HRP (HRP: peroxidasa de rábano picante; Cell Signaling, EE. UU.; #7076) para reconocer la detección del anticuerpo unido. Después se agrega el sustrato HRP (= 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB); Cell Signaling, EE. UU.; #7160) para revelar el color. La magnitud de la densidad óptica para este color revelado es proporcional a la cantidad de proteína Akt fosforilada.

40 Se siembran células MCF7 (ATCC HTB-22) en placas de 96 cavidades de fondo plano a una densidad de 10000 células/cavidad. 24 horas después de la siembra, las células se hambreadan en suero usando un medio pobre en suero (medio IMEM que incluye 0,1% de FCS tratado con carbón (FCS: suero fetal bovino). Después de 24 horas, se agrega 1 µl de cada una de las diluciones de compuesto (los compuestos de prueba se disolvieron como soluciones 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y luego se diluyeron) en cada cavidad de las placas de 96 cavidades, y se incuban por 48 horas a 37°C en una atmósfera humidificada que contiene 5% de CO₂. Para estimular la fosforilación de Akt, se agrega β-herregulina (20 ng/ml β-HRG) en paralelo a los compuestos. Las cavidades que contienen las células control no estimuladas (sin estimulación con β-herregulina) se incuban con o sin el compuesto diluido. Las cavidades que contienen las células control sin tratar (sin compuesto) se rellenan con un medio que contiene 0,5% v.v. de DMSO y se estimulan o no con β-herregulina.

50 Las células se cosechan y se lisan con una sonicación breve en amortiguador de lisis celular 1x (Tris 20 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, diaminotetraacetato de etileno (EDTA) 1 mM, ácido etilen glicolbis(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) 1 mM, 1% en volumen de Triton X-100, pirofosfato de sodio 2,5 mM, β-glicerolfosfato 1 mM, Na₂VO₄ 1 mM, 1 µg/ml de leupeptina). El lisado se centrifuga por 10 minutos a 4°C, y el sobrenadante se transfiere a un nuevo tubo. Se agregan 100 µl de diluyente de muestra (0,1% en volumen de Tween-20, 0,1% en volumen de azida de sodio en solución salina amortiguada con fosfato (PBS)) a un tubo de microcentrifugación, se transfieren
55 100 µl de lisado celular al tubo y se agita. Se agregan 100 µl de cada lisado celular diluido a la cavidad del ELISA

apropiada, y se incubaba durante la noche a 4°C. Las placas se lavan 4 veces con amortiguador de lavado 1x (1% en volumen de tween-20, 0,33% en volumen de timol en PBS). Después, se agregan 100 µl de anticuerpo de detección (anticuerpo de detección monoclonal Akt1 (2H10); Cell Signaling, EE. UU.; #2967) a cada cavidad, y se continúa incubando durante 1 hora a 37°C. Se repite el procedimiento de lavado entre cada paso. Se agregan 100 µl de un anticuerpo secundario (anticuerpo anti IgG de ratón unido a HRP; Cell Signaling, EE. UU.; #7076) a cada cavidad, y se incubaba por 30 minutos a 37°C. Luego se agregan 100 µl de sustrato TMB (0,05% de 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina, 0,1% de peróxido de hidrógeno, polipéptidos complejos en una solución amortiguada; Cell Signaling, EE. UU.; #7160) a cada cavidad, y se incubaba por 30 minutos a 25°C. Finalmente, se agregan 100 µl de solución de detención (0,05% en volumen de compuesto con insaturaciones en los carbonilos α y β) a cada cavidad y se agita suavemente la placa. La absorbancia se mide con $\lambda = 450$ nm (Wallac Victor2; Perkin Elmer, EE. UU.) 30 minutos después de agregar la solución de detención.

El análisis de los datos se realiza usando un programa estadístico (Excel; Microsoft, EE. UU.). Los compuestos preferidos presentan una actividad de inhibición sobre la fosforilación de Akt inferior a 10 µM.

Ensayo celular de pGSK3

Con el fin de estudiar la actividad celular de los compuestos de acuerdo con la presente invención, se ha establecido un ensayo basado en ELISA para la proteína glucógeno sintetasa quinasa 3 fosforilada (GSK3). El ensayo se basa en un ELISA sándwich en fase sólida que permite detectar los niveles endógenos de GSK3 fosforilado usando un anticuerpo específico para fosfo-GSK3 (Ser9) (BioSource International, Inc.; Catálogo #KHO0461). Después de incubarse con los lisados celulares, el anticuerpo aplicado como recubrimiento captura la proteína GSK3 fosforilada. Después de un lavado extenso, se agrega un anticuerpo policlonal contra GSK3 para detectar la proteína fosfo-GSK3 capturada. Luego se usa un anticuerpo secundario (anti-IgG de conejo-HRP) para reconocer el anticuerpo de detección unido. Después de la segunda incubación y un lavado para eliminar el exceso de anti-IgG de conejo-HRP, se agrega una solución sustrato, que es empleada por la enzima unida para producir color. La intensidad de este producto coloreado es directamente proporcional a la concentración de GSK-3 β [pS9] presente en el espécimen original.

Se sembraron células MCF7 (ATCC HTB-22) en placas de 96 cavidades de fondo plano a una densidad de 10000 células/cavidad. Después de 24 horas, se agregó 1 µl de cada una de las diluciones del compuesto (los compuestos de prueba se disolvieron como soluciones 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO), y luego se diluyeron) a cada cavidad de las placas de 96 cavidades, y se incubó durante 48 horas a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía 5% de CO₂.

Las células se cosecharon y se lisaron en amortiguador de extracción (Tris 10 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, NaF 1 mM, Na₄P₂O₇ 20 mM, Na₃VO₄ 2 mM, 1% de Triton X-100, 10% en volumen de glicerol, 0,1% en volumen de SDS, 0,5% en volumen de desoxicolato, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM (PMSF)). El lisado se centrifugó por 10 minutos a 4°C, y el sobrenadante se transfirió a un nuevo tubo. Se agregaron 50 µl de diluyente de muestra (amortiguador diluyente convencional, Biosource), se transfirieron 100 µl de lisado celular al tubo y se agitó. Se agregaron 100 µl de cada lisado celular diluido a la placa de cavidades de ELISA apropiada y se incubó 3 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 4 veces con amortiguador de lavado 1x (Biosource). Se agregaron 50 µl de anticuerpo de detección (anticuerpo de detección GSK3 (Ser9); BioSource) a cada cavidad, y se incubó por 30 minutos a temperatura ambiente. Se repitió el procedimiento de lavado entre cada paso. Se agregaron 100 µl de anticuerpo secundario unido a HRP (anticuerpo anti IgG de ratón unido a HRP) a cada cavidad, y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregaron 100 µl de sustrato TMB (0,05% en volumen de 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina, 0,1% en volumen de peróxido de hidrógeno, polipéptidos complejos en una solución amortiguada; Biosource) a cada cavidad, y se incubó por 30 minutos a temperatura ambiente. Finalmente, se agregaron 100 µl de solución de detención (0,05% en volumen de compuesto con insaturaciones en los carbonilos α y β) a cada cavidad y se agitó suavemente la placa unos pocos segundos. La absorbancia se midió con $\lambda = 450$ nm (Wallac Victor2; Perkin Elmer, EE. UU.) dentro de los 30 minutos después de agregar la solución de detención.

El análisis de los datos se realizó usando un programa estadístico (Excel; Microsoft, EE. UU.), y se determinó la IC₅₀ de la inhibición de pGSK3.

Tabla:

50 Inhibición celular de la vía PI3K/Akt – ensayo celular de pGSK3

Ejemplo Nº	Ensayo celular de la vía PI3K/Akt	Ensayo celular de la vía pGSK3	Ejemplo Nº	Ensayo celular de la vía PI3K/Akt	Ensayo celular de la vía pGSK3	Ejemplo Nº	Ensayo celular de la vía PI3K/Akt	Ensayo celular de la vía pGSK3
1	+++	+++	30	+++	+++	58		
2	+++	++	31	+++	+++	59		
3	+++	++	32	+++	+++	60		
4	+++	++	33	+++	++	61		
5	+++	++	34	+++	++	62		
6	+++	++	35	+++	++	63		
7	+++	+++	36	+++	+++	64		
8	+++	++	37			65		
9	+++	++	38			66		
10	++	+++	39	+++		67		
11	+++	+++	40	+++	+++	68		
12	+++	++	41			69		
13	+++	++	42			70		
14	+++	++	43			71		
15	+++	++	44			72		
16	+++	+++	45	+++		73		
17	+++	++	46			74		
18	++	++	47			75		
19	+++	++	48			76		
20	+++	++	49	+++		77		
21	+++	++	50	+++		78		
22	+++	++	51			79		
23	+++	+	52			80		
24	+++	++	53			81		
25	+++	+	54			82		
26	+++		55			83		
27	+	++	56			84		
28		++	57			85		
29		++						

IC50 > 10 µM +

10 µM > IC50 > 1 µM ++

1 µM > IC50 +++

5 **Ensayo de proliferación celular/citotoxicidad**

La actividad antiproliferativa de los compuestos descritos en la presente documentación se evalúa usando las líneas celulares OvCAR3, HCT116 y A549, y el ensayo de viabilidad celular Alamar Blue (resazurina) (O'Brien et al. Eur J Biochem 267, 5421-5426, 2000). La resazurina se reduce para proporcionar la resorufina fluorescente merced a la actividad de la deshidrogenasa celular, lo que se correlaciona con células viables en proliferación. Los compuestos de prueba se disuelven como soluciones 10 mM en DMSO y luego se diluyen. Se sembraron células, tales como células HCT116 o A549, en placas de 96 cavidades de fondo plano a una densidad de 10000 células/cavidad (células OvCAR3), 1000 células/cavidad (células HCT116) o 2000 células/cavidad (células A549) en un volumen de 200 µl/cavidad. 24 horas después de la siembra, se siembra 1 µl de cada una de las diluciones de compuesto en cada cavidad de las placas de 96 cavidades. Cada dilución de compuesto se evalúa al menos por duplicado. Las cavidades que contienen las células control sin tratar se llenaron con 200 µl de DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco) que contiene 0,5% en volumen de DMSO. Después, las células se incuban con las sustancias durante 72 horas a 37°C en una atmósfera humidificada que contiene 5% en volumen de CO2. Para determinar la viabilidad de las células, se agregan 20 µl de una solución de resazurina (90 mg/l). Después de incubar 4 horas a 37°C, se mide la fluorescencia por extinción a λ= 544 nm y emisión a λ= 590 nm (Wallac Victor2; Perkin Elmer, EE. UU.). Para calcular la viabilidad celular, el valor de emisión de las células tratadas se fija como 100% de viabilidad, y la intensidad de la fluorescencia de las células sin tratar se fija con relación a los valores de las células sin tratar. Las viabilidades se expresan como valores porcentuales. Los valores de IC50 para la actividad citotóxica correspondientes a los compuestos se determinan a partir de las curvas de concentración-efecto por medio de una regresión no lineal. El análisis de los datos se realiza usando un programa bioestadístico (GraphPad Prism, EE. UU.).

25 Los valores de IC50 representativos para la potencia antiproliferativa/citotóxica determinados en el ensayo mencionado con anterioridad se indican en la siguiente tabla, donde los números de los compuestos corresponden a los números en los ejemplos.

Tabla:

Actividad antiproliferativa/citotóxica (células OvCAR3 y células A549)

Ejempl o N°	Actividad anti-proliferat iva/citotóxica (células A549)	Actividad anti-proliferat iva/citotóxica (células OvCAR3)
1	+	++
2	+	++
3	++	++
4	++	++
5	++	++
6	++	++
7	+	++
8	+	++
9	+	++
10	+	++
11	+	++
12	++	++
13	++	++
14	++	++
15	+	++
16	+	++
17	++	++
18	+	++
19	+	++
20	+	++
21	+	++
22	+	++
23	+	
24	+	
25	+	
26	++	
27		
28	++	
29	+	

Ejempl o N°	Actividad anti-proliferat iva/citotóxica (células A549)	Actividad anti-proliferat iva/citotóxica (células OvCAR3)
30	++	
31	++	
32	+	
33	++	
34	++	
35	++	
36	++	
37	++	
38		
39	++	
40	++	
41	++	
42	++	
43	++	
44	+	
45	+	
46	+	
47	++	
48	++	
49	++	
50	++	
51	++	
52	++	
53	++	
54	++	
55	++	
56	++	
57	++	

Ejempl o N°	Actividad anti-proliferat iva/citotóxica (células A549)	Actividad anti-proliferat iva/citotóxica (células OvCAR3)
58	++	
59	++	
60	++	
61	++	
62	++	
63	+	
64	++	
65	++	
66	++	
67	++	
68	++	
69	+	
70	+	
71	+	
72	++	
73	++	
74	++	
75	++	
76	+	
77	++	
78	+	
79	++	
80	+	
81	++	
82	+	
83	+	
84	++	
85	+	

IC50 > 10 µM +
10 µM > IC50 ++

Ensayo de quimiosensibilización

- 5 Se evalúa la capacidad de los compuestos descritos en la presente documentación de sensibilizar células cancerosas ante estímulos apoptóticos. Se evalúan inhibidores de Akt solos y en combinación con agentes quimioterapéuticos y agentes terapéuticos contra el cáncer dirigidos para determinar el efecto sobre la inducción de la apoptosis.

10 Las células cancerosas se siembran en placas de 96 cavidades en concentraciones que varían entre 2×10^3 y 1×10^4 células por cavidad en sus medios de cultivo respectivos. 48-72 horas después, el ensayo de apoptosis se prepara como se indica a continuación:

15 Para los ensayos de combinación con un agente quimioterapéutico especialmente preferido, se agregan inhibidores de la topoisomerasa (tales como doxorubicina, etopósido, camptotecina o mitoxantrona) o agentes antimitóticos/inhibidores de tubulina (tales como vincristina) y los compuestos a las concentraciones respectivas indicadas, y las placas se incuban a 37°C en una incubadora con CO₂ por 18 horas. Para los ensayos de combinación convencionales donde se utilizan tratamientos con agentes quimioterapéuticos, los compuestos se agregan al mismo tiempo a las concentraciones respectivas indicadas.

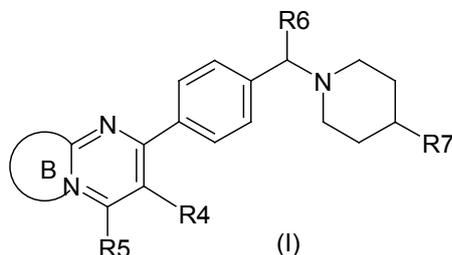
20 Para los ensayos de combinación que comprenden la adición de agentes proapoptóticos dirigidos, tales como el ligando del receptor de muerte TRAIL/Apo2L (Research Diagnostics), los compuestos se agregan 1,5 horas antes de la adición de TRAIL, y las placas se incuban otras 3 ó 4 horas después de la adición de TRAIL. En los casos de las evaluaciones del transcurso de tiempo, las placas se incuban por 2, 3, 4 y 6 horas con ligando TRAIL antes del final del ensayo.

25 Para ambos procedimientos, los volúmenes finales totales no exceden 250 µl. Al final del período de incubación, las células se precipitan por centrifugación (200 x G; 10 minutos a RT) y se descarta el sobrenadante. Las células se suspenden nuevamente y se incuban usando amortiguador de lisis durante 30 minutos a TA (Cell Death Detection ELISA^{PLUS}, Roche, Cat. N° 11774425001). Después de repetir la centrifugación (200 x G; 10 minutos a TA), se transfiere una alícuota del sobrenadante a una cavidad recubierta con estreptavidina de una microplaca, a lo que sigue la incubación (2 horas, TA) y la unión de los nucleosomas en el sobrenadante con un anticuerpo antihistona (marcado con biotina) y un anticuerpo anti-ADN (conjugado con peroxidasa; Cell Death Detection ELISA^{PLUS}, Roche, Cat. N° 11774425 001). Los complejos de anticuerpo-nucleosoma se unen a la microplaca. Los complejos de anticuerpo-

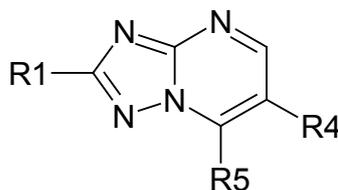
- 5 histona inmovilizados se lavan tres veces a RT para eliminar los componentes celulares que no son inmunorreactivos. Se agrega la solución sustrato (ácido 2,2'-AZINO-bis[3-etilbenziazolin-6-sulfónico] (ABTS); Cell Death Detection ELISA^{PLUS}, Roche, Cat. N° 11 774 425 001), y las muestras se incuban por 15 minutos a temperatura ambiente. La cantidad de producto coloreado se determina por espectrofotometría (absorbancia a $\lambda = 405$ nm). Los datos se expresan como la actividad porcentual respecto del control, con el uso de cisplatina como control positivo. La inducción de la apoptosis por cisplatina 50 μ M se define arbitrariamente como 100 unidades de cisplatina (100 CPU).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



5

en donde

R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, amino, 1-4C-alcoxi, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alquinilo, 2-4C-alquinilo, 3-7C-cicloalcoxi, mono- o di-1-4C-alquilamino, mono- o di-1-4C-alquilaminocarbonilo, -C(O)NH₂, -C(O)OR₂ o trifluorometilo,

10 R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R3 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno,

R4 es fenilo o tienilo,

R5 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, amino, mono- o di- 1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,

R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

15 R7 es -W-Y,

W es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre,

y en donde el heteroarileno está opcionalmente sustituido por R8,

R8 es 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,

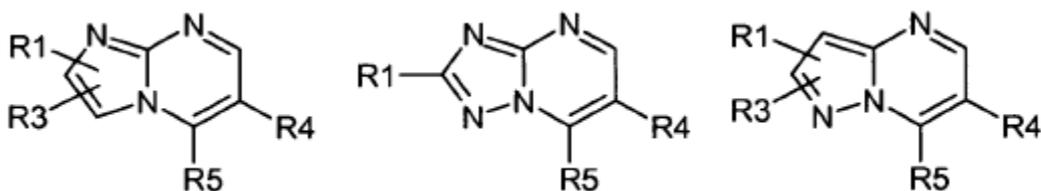
20 Y es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre,

y en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido por R9,

R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi o halógeno,

25 o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

2. El compuesto de acuerdo la reivindicación 1, donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre

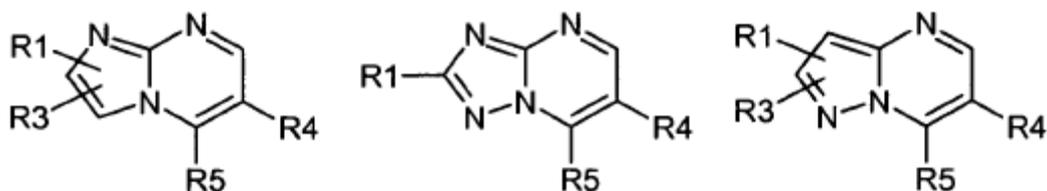


en donde

- 5 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, amino, 1-4C-alcoxi, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alqueni-
alquini-
lo, 3-7C-cicloalcoxi, mono- o di-1-4C-alquilamino, mono- o di-1-4C-alquilaminocarbonilo, -C(O)NH₂, -
C(O)OR₂ o trifluorometilo,
- R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,
- R3 es hidrógeno,
- R4 es fenilo o tienilo,
- R5 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,
- 10 R6 es hidrógeno o 1-4-C-alquilo,
- R7 es -W-Y,
- W es triazolileno, pirazolileno o imidazolileno,
cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por R8,
- R8 es 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,
- 15 Y es fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo
o piridazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por R9,
- R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi o halógeno,

o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho
20 compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho
estereoisómero.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado
forman un sistema de anillos seleccionado entre



en donde

- 25 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, amino, 1-4C-alcoxi, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alqueni-
alquini-
lo, 3-7C-cicloalcoxi, mono- o di-1-4C-alquilamino, mono- o di-1-4C-alquilaminocarbonilo, -C(O)NH₂, -
C(O)OR₂ o trifluorometilo,
- R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,
- R3 es hidrógeno,
- 30 R4 es fenilo o tienilo,
- R5 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,
- R6 es hidrógeno o metilo,
- R7 es -W-Y,

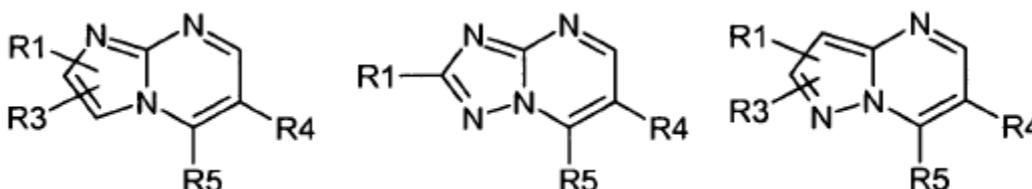
W es 1,2,4-triazolileno, pirazolileno o imidazolileno,

Y es fenilo, furan-2-ilo, pirrol-2-ilo, tien-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por R9,

5 R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi o halógeno,

o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

4 El compuesto de acuerdo la reivindicación 1, 2 ó 3 donde el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado
10 forman un sistema de anillos seleccionado entre



en donde

R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, amino, 1-4C-alcoxi, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alquenilo, 2-4C-alquinilo, mono- o di-1-4C-alquilamino, -C(O)OR2 o trifluorometilo,

15 R2 es 1-4C-alquilo,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo o tienilo,

R5 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, mono- o di-1-4C-alquilamino o 1-4C-alquilo,

R6 es hidrógeno o metilo,

20 R7 es -W-Y,

W es 1,2,4-triazolileno o pirazolileno,

Y es fenilo, furan-2-ilo, pirrol-2-ilo, piridin-4-ilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-4-ilo o piridazin-3-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por R9,

R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi o halógeno,

25 o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho isómero.

5. Un compuesto de acuerdo la reivindicación 1, 2, 3 ó 4 seleccionado entre el grupo que consiste en

6-fenil-7-(4-[[4-(3-piridin-2-il-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazol[1,2a]-pirimidina;

30 6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina;

2-metil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina;

2-ciclopropil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina;

6-fenil-7-(4-[[4-(3-piridin-2-il-pirazol-5-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazol[1,2-a]pirimidina;

6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-4-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina;

35 2-ciclobutil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina;

6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2a]-pirimidina-3-carbonitrilo;

3-fluoro-6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina;

- N-metil-6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)-imidazo[1,2-a]piridimin-5-amina;
- 3-bromo-6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2a]pirimidina;
- 3-cloro-6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2a]pirimidina;
- 3-etinil-6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2a]pirimidina;
- 5 3-metil-6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2a]pirimidina;
- 6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)-3-vinilimidazo[1,2a]pirimidina;
- etil-6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2a]pirimidina-2-carboxilato;
- 2-etil-6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2a]pirimidina;
- 6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2a]pirimidina;
- 10 6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5a]pirimidina;
- 6-fenil-7-(4-[[4-(4-piridin-2-il-imidazo-1-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2a]pirimidina;
- 6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2a]pirimidina;
- 3-etil-6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2a]pirimidina;
- 6-fenil-7-(4-[1-[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2a]pirimidina;
- 15 3-fluoro-6-fenil-7-(4-[[4-(5-pirazin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2a]pirimidina;
- 3-fluoro-6-fenil-7-(4-[[4-(5-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2a]pirimidina;
- 6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2a]pirimidina;
- 5-metil-6-fenil-7-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 2-isopropil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4] triazolo[1,5-a]pirimidina;
- 20 2-metoxi-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 2-cloro-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 2-bromo-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo;
- 3-etinil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 25 3-etil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 7-[4-([4-[5-metilpiridin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il]metil]fenil]6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina;
- 7-[4-([4-[6-metilpiridin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il]metil]fenil]6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina;
- 3-metil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 2,7-dimetil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
- 30 2-etil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
- 2-metil-6-fenil-5-(4-[[4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
- 2-metil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 2-metil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-pirimidin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
- 2-metil-6-fenil-5-(4-[[4-(3-piridin-2-il-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
- 35 2-metil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-4-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
- 2-ciclopropil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 2,7-dimetil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;

- 5-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-6-(3-tienil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 7-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-6-(3-tienil)pirazolo[1,2-a]pirimidina;
 2-bromo-6-fenil-5-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
 2-etinil-6-fenil-5-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
 5 2-metil-5-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-6-(3-tienil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
 N,N-dimetil-6-fenil-5-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-
 amina;
 6-fenil-5-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-2-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[1,5-
 a]pirimidina;
 10 N,N,2-trimetil-6-fenil-5-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-
 amina;
 N-metil-6-fenil-5-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-
 amina;
 2-metoxi-6-fenil-5-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
 15 6-fenil-5-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-amina;
 6-fenil-7-[4-({[4-(3-(1H-pirrol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina;
 6-fenil-5-(4-{[4-(3-pirimidin-2-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]metil}fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-fenil-5-[4-({[4-(3-(1,3-triazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]metil}fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-fenil-5-(4-{[4-(3-piridin-4-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]metil}fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 20 6-fenil-5-[4-({[4-(3-(1H-pirrol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]metil}fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 2-metil-6-fenil-5-[4-({[4-(1H-pirrol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
 2-metil-5-[4-({[4-(3-(6-metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-6-fenil][1,2,4]triazolo[1,5-
 a]pirimidina;
 5-[4-({[4-(3-(6-metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-6-fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 25 6-fenil-5-(4-{[4-(3-piridin-2-il-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]metil}fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 Metil 6-fenil-5-(4-{[4-(5-piridin-4-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato;
 6-fenil-5-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida;
 ácido 6-fenil-5-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxílico;
 5-[4-({[4-(3-(2-furil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-2-metil-6-fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
 30 5-[4-({[4-(3-(2-furil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-6-fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 7-[4-({[4-(3-(2-furil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-6-fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina;
 2-metil-6-fenil-5-(4-{[4-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
 7-[4-({[4-(5-(4-metoxipiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-6-fenil]imidazo[1,5-a]pirimidina; y
 6-fenil-7-[4-([4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina;
 35 o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, un tautómero, o un estereoisómero de dicho
 compuesto, o una sal, particularmente una sal aceptable para uso farmacéutico, de dicho tautómero o dicho
 isómero.
 6. Uso de un compuesto, un tautómero de éste o un estereoisómero de éste, o una sal farmacéuticamente
 aceptable de dicho compuesto, tautómero o estereoisómero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,
 40 para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades.
 7. Uso de un compuesto, un tautómero de éste o un estereoisómero de éste, o una sal farmacéuticamente

- 5 acceptable de dicho compuesto, tautómero o estereoisómero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto, un tautómero de dicho compuesto o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o estereoisómero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis.
- 10 8. Uso de un compuesto, un tautómero de éste o un estereoisómero de éste, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o estereoisómero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto, un tautómero de dicho compuesto o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o estereoisómero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para el tratamiento del cáncer.
- 15 9. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto, un tautómero de dicho compuesto o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o estereoisómero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
- 20 10. Una combinación que comprende uno o más primeros ingredientes activos seleccionados entre los compuestos, los tautómeros de dichos compuestos o los estereoisómeros de dichos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, tautómeros o estereoisómeros de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y uno o más segundos ingredientes activos seleccionados entre agentes quimioterapéuticos contra el cáncer y agentes contra el cáncer con especificidad contra el blanco.
- 25 11. El uso de un compuesto, o un tautómero de dicho compuesto, un estereoisómero de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o estereoisómero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento, la prevención o la mejora de una enfermedad mediada por una función desregulada de una proteína quinasa o varias proteínas quinasas, y/o trastornos que responden ante la inducción de la apoptosis.
- 30 12. El uso de un compuesto, o un tautómero de dicho compuesto, un estereoisómero de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o estereoisómero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento de la neoplasia benigna y/o maligna.
13. El uso de un compuesto, o un tautómero de dicho compuesto, un estereoisómero de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o estereoisómero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer.