

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 804**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2010 E 10703022 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 2396331**

54 Título: **Pirimidinas condensadas como inhibidores de Akt**

30 Prioridad:

**13.02.2009 EP 09152805**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.12.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**VENNEMANN, MATTHIAS;  
BÄR, THOMAS;  
MAIER, THOMAS;  
HÖLDER, SWEN;  
BENEKE, GERRIT;  
DEHMEL, FLORIAN;  
ZÜLCH, ARMIN;  
STRUB, ANDREAS;  
BECKERS, THOMAS;  
INCE, STUART;  
REHWINKEL, HARTMUT;  
LIU, NINGSHU y  
BÖMER, ULF**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 435 804 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 condensadas como inhibidores de Akt.

**Campo de aplicación de la invención**

5 La invención se refiere a compuestos de pirimidina condensada que se usan en la industria farmacéutica para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

**Antecedentes técnicos conocidos**

10 El cáncer es la segunda causa más prevalente de muerte en Estados Unidos, provocando 450.000 muertes por año. Aunque se han realizado progresos sustanciales en la identificación de algunas de las causas ambientales y hereditarias más probables de cáncer, existe la necesidad de modalidades terapéuticas adicionales dirigidas contra el cáncer y enfermedades relacionadas. En particular, existe la necesidad de procedimientos 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 células con capacidades funcionales adquiridas como supervivencia/resistencia potenciada frente a la apoptosis y un potencial de proliferación ilimitado. Por lo tanto, es preferente desarrollar fármacos para el tratamiento contra el cáncer que posean características distintas de tumores establecidos.

20 Una ruta que se ha demostrado que media señales de supervivencia importantes para células de mamífero comprende tirosina quinasas receptoras 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 mismos por ligandos, estos receptores activan la ruta de fosfatidilinositol-3-quinasa (Pi3K)/Akt. La ruta de proteína quinasa de fosfatidilinositol-3-quinasa (Pi3K)/Akt es fundamental para el control del crecimiento, la proliferación y la supervivencia celular, dirigiendo la progresión de tumores. Por lo tanto, dentro de la clase de las quinasas de señalización específicas para serina-treonina, Akt (proteína quinasa B; PKB) con las isoenzimas Akt1 (PKB $\alpha$ ), Akt2 (PKB $\beta$ ) y Akt3 (PKB $\gamma$ ) es de gran interés para la intervención terapéutica. Akt se activa principalmente de un modo dependiente de una Pi3-quinasa y la activación se regula mediante el supresor tumoral PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina), que actúa esencialmente como el antagonista funcional de Pi3K.

30 La ruta Pi3K/Akt regula funciones celulares fundamentales (por ejemplo, transcripción, traducción, crecimiento y supervivencia) y está implicada en enfermedades humanas que incluyen la diabetes y el cáncer. La ruta está frecuentemente sobreactivada en una amplia gama de entidades tumorales tales como carcinomas de mama y de próstata. La regulación al alza puede ser debida a la sobreexpresión o activación constitutiva de tirosina quinasas receptoras (por ejemplo, EGFR, HER2/3), que se encuentran en etapas anteriores de la ruta y están implicadas en su activación directa, o mutantes de ganancia o de pérdida de función de algunos de los componentes como pérdida de PTEN. La ruta está afectada por alteraciones genómicas que incluyen mutación, amplificación y reagrupamiento más frecuentemente que cualquier otra ruta en el cáncer humano, con la posible excepción de las rutas de p53 y retinoblastoma. Las alteraciones de la ruta Pi3K/Akt desencadenan una cascada de eventos biológicos, que dirigen la progresión, la supervivencia, la angiogénesis y la metástasis tumoral.

40 La activación de quinasas Akt promueve una absorción de nutrientes aumentada, confiriendo a las células un metabolismo dependiente de glucosa que redirige precursores de lípidos y aminoácidos a procesos anabólicos que contribuyen al crecimiento y a la proliferación celular. Este fenotipo metabólico con Akt sobreactivado es responsable de la formación de tumores malignos que muestran una conversión metabólica a la glicólisis aeróbica (el efecto Warburg). A este respecto, se discute si la ruta Pi3K/Akt es fundamental para la supervivencia a pesar de condiciones de crecimiento favorables tales como agotamiento de glucosa o hipoxia.

45 Otro aspecto de la ruta de Pi3K/Akt es proteger células de la muerte celular programada ("apoptosis") y se considera, por lo tanto, que transduce una señal de supervivencia. Actuando como modulador de señalización antiapoptótica en células tumorales, la ruta Pi3K/Akt, la misma Akt, en particular, es una diana para el tratamiento contra el cáncer. La Akt activada fosforila y regula diversas dianas, por ejemplo BAD, GSK3 o FKHL1, que afectan a diferentes rutas de señalización como supervivencia celular, síntesis de proteínas o movimiento celular. Esta ruta de Pi3K/Akt también tiene un papel principal en la resistencia de células tumorales a tratamientos contra el cáncer convencionales. El bloqueo de la ruta Pi3K/Akt, por lo tanto, podría inhibir simultáneamente la proliferación de células tumorales (por ejemplo, mediante la inhibición del efecto metabólico) y sensibilizarlas frente a agentes proapoptóticos.

50 La inhibición de Akt sensibilizó selectivamente células tumorales a estímulos apoptóticos como Trail, Camptotecina y Doxorubicina. Dependiente de antecedentes genéticos/factores moleculares de tumores, los inhibidores de Akt pueden inducir la muerte celular por apoptosis también en monoterapia.

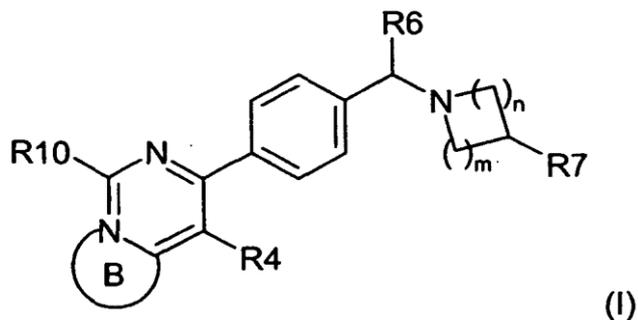
55 En las solicitudes de patente internacionales WO2004096131, WO2005100344, WO2006036395, WO2006065601, WO2006091395 y WO2006135627 se describen inhibidores de Akt. En una divulgación reciente, Y. Li y col. (Bioorg.

Med. Chem. Lett. 2009, 19, 834-836 y referencias citadas en la misma) detallan la dificultad de encontrar inhibidores de Akt óptimos. La aplicación potencial de inhibidores de Akt en múltiples marcos de enfermedad, tales como, por ejemplo, cáncer, proporciona nuevos inhibidores de Akt alternativos a los disponibles actualmente muy deseables.

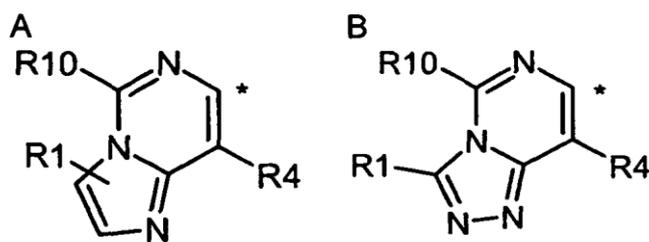
**Descripción de la invención**

- 5 Una solución a los problemas anteriores consiste en proporcionar inhibidores de Akt alternativos. Se ha hallado ahora que los nuevos compuestos de pirimidina condensada, que se describen con detalle más adelante, tienen actividad como inhibidores de AKT.

Según un primer aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



- 10 en la que el anillo B condensado con el resto de pirimidina se selecciona de entre



\* indica el punto de unión

- R1 es hidrógeno, alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino), halógeno, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo 3-7C, alqueno 2-4C, alquino 2-4C, C(O)NR11R12, -C(O)OR2, o un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno y azufre,
- R2 es hidrógeno, alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino) o cicloalquilo 3-7C,
- 20 R4 es fenilo, tienilo, piridinilo, oxazolilo o tiazolilo, y en la que R4 está opcionalmente sustituido con R5,
- R5 es alquilo 1-4C, halógeno o alcoxi 1-4C o NR11R12,
- R6 es hidrógeno o alquilo 1-4C,
- n es 1 o 2;
- m es 1 o 2;
- 25 R7 es -W-Y,
- W es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre, o un heteroarileno bicíclico de 9 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre y en el que el heteroarileno bicíclico está sustituido opcionalmente con R8,
- 30

- R8 es hidrógeno, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, cicloalquilo 3-7C, alcoxi 1-4C, halógeno, ciano o NR11R12,
- 5 Y es hidrógeno, arilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con R9 y opcionalmente sustituido adicionalmente con R9A,
- R9 es alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C, halógeno, hidroxilo, haloalquilo 1-4C, NR11R12, ciano o C(O)NH<sub>2</sub>,
- R9A es alquilo 1-4C o halógeno,
- 10 R10 es hidrógeno o alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino),
- R11, R12 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino) o cicloalquilo 3-7C,
- o un N-óxido o una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.
- 15 Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos según la reivindicación 1, en los que
- R1 es hidrógeno o alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino), halógeno, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo 3-7C, C(O)NR11R12, -C(O)OR<sub>2</sub>,
- R2 es hidrógeno o alquilo 1-4C,
- R4 es fenilo, tienilo, piridinilo, oxazolilo o tiazolilo y en la que R4 está opcionalmente sustituido con R5,
- 20 R5 es alquilo 1-4C, halógeno o alcoxi 1-4C o NR11R12,
- R6 es hidrógeno o alquilo 1-4C,
- n es 1 o 2;
- m es 1 o 2;
- R7 es -W-Y,
- 25 W es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre, o un heteroarileno bicíclico de 9 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre y en el que el heteroarileno bicíclico está sustituido opcionalmente con R8,
- 30 R8 es hidrógeno, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, cicloalquilo 3-7C, alcoxi 1-4C, halógeno, ciano o NR11R12,
- Y es hidrógeno, arilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con R9 y opcionalmente sustituido adicionalmente con R9A,
- 35 R9 es alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C, halógeno, hidroxilo, haloalquilo 1-4C, NR11R12, ciano o C(O)NH<sub>2</sub>,
- R9A es alquilo 1-4C o halógeno,
- R10 es hidrógeno o alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino),
- 40 R11, R12 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo 1-4C,
- o un N-óxido o una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.
- Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos según la reivindicación 1, en los que
- R1 es hidrógeno o alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino), halógeno, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo 3-7C, C(O)NR11R12, -C(O)OR<sub>2</sub>,
- 45

- R2 es hidrógeno o alquilo 1-4C,
- R4 es fenilo, tienilo, piridinilo, oxazolilo o tiazolilo,
- R6 es hidrógeno o alquilo 1-4C,
- n es 1 o 2;
- 5 m es 1 o 2;
- R7 es -W-Y,
- W es 1,2,4-triazolileno,
- Y es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con R9 y opcionalmente sustituido adicionalmente con R9A,
- 10 R9 es alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C o halógeno, hidroxilo, haloalquilo 1-4C, NR11R12, ciano o C(O)NH<sub>2</sub>,
- R9A es alquilo 1-4C,
- R10 es hidrógeno o alquilo 1-4C,
- 15 R11, R12 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino) o cicloalquilo 3-7C,
- o un N-óxido o una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.
- Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que
- 20 R1 es hidrógeno, alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino), halógeno, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo 3-7C, alqueno 2-4C, alquino 2-4C, C(O)NR11R12, -C(O)OR2, o un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre,
- 25 R2 es hidrógeno, alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino) o cicloalquilo 3-7C,
- R4 es fenilo, tienilo, piridinilo, oxazolilo o tiazolilo y en la que R4 está opcionalmente sustituido con R5,
- R5 es alquilo 1-4C, halógeno o alcoxi 1-4C o NR11R12,
- R6 es hidrógeno o alquilo 1-4C,
- 30 n es 1 o 2;
- m es 1 o 2;
- R7 es -W-Y,
- W es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre, o un heteroarileno bicíclico de 9 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre y en el que el heteroarileno bicíclico está sustituido opcionalmente con R8,
- 35 R8 es hidrógeno, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, cicloalquilo 3-7C, alcoxi 1-4C, halógeno, ciano o NR11R12,
- 40 Y es hidrógeno, arilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con R9,
- R9 es alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C, halógeno, hidroxilo, haloalquilo 1-4C, NR11R12, ciano o C(O)NH<sub>2</sub>,
- 45 R10 es hidrógeno o alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino),

R11, R12 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino) o cicloalquilo 3-7C,

o un N-óxido o una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

5 Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que

R1 es hidrógeno o alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino), halógeno, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo 3-7C, C(O)NR11R12, -C(O)OR2,

R2 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

R4 es fenilo, tienilo, piridinilo, oxazolilo o tiazolilo y en la que R4 está opcionalmente sustituido con R5,

10 R5 es alquilo 1-4C, halógeno o alcoxi 1-4C o NR11R12,

R6 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

n es 1 o 2;

m es 1 o 2;

R7 es -W-Y,

15 W es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre, o un heteroarileno bicíclico de 9 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre y en el que el heteroarileno bicíclico está sustituido opcionalmente con R8,

20 R8 es hidrógeno, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, cicloalquilo 3-7C, alcoxi 1-4C, halógeno, ciano o NR11R12,

Y es hidrógeno, arilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con R9,

25 R9 es alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C, halógeno, hidroxilo, haloalquilo 1-4C, NR11R12, ciano o C(O)NH2,

R10 es hidrógeno o alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino),

R11, R12 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo 1-4C,

30 o un N-óxido o una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que

R1 es hidrógeno o alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino), halógeno, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo 3-7C, C(O)NR11R12, -C(O)OR2,

R2 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

35 R4 es fenilo, tienilo, piridinilo, oxazolilo o tiazolilo,

R6 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

n es 1 o 2;

m es 1 o 2;

R7 es -W-Y,

40 W es 1,2,4-triazolileno,

Y es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con R9,

R9 es alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C o halógeno, hidroxilo, haloalquilo 1-4C, NR11R12, ciano o C(O)NH<sub>2</sub>,

R10 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

R11, R12 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino) o cicloalquilo 3-7C,

5 o un N-óxido o una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos según la reivindicación 1, en la que

R1 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

R4 es fenilo,

10 R6 es hidrógeno,

n es 1 o 2;

m es 1 o 2;

R7 es -W-Y,

W es 1,2,4-triazolileno,

15 Y es piridin-2-ilo, 2-pirazinilo o 2-pirimidinilo que está opcionalmente sustituido con R9 y opcionalmente sustituido adicionalmente con R9A,

R9 es hidrógeno, alquilo 1-4C, halógeno, haloalquilo 1-4C

R9A es alquilo 1-4C,

R10 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

20 o un N-óxido o una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que

R1 es hidrógeno, alquilo 1-4C,

R4 es fenilo,

25 R6 es hidrógeno,

n es 1 o 2;

m es 1 o 2;

R7 es -W-Y,

W es 1,2,4-triazolileno,

30 Y es piridin-2-ilo,

R10 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

o un N-óxido o una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos según la reivindicación 1, en la que

35 R1 es hidrógeno o metilo,

R4 es fenilo,

R6 es hidrógeno,

n es 1 o 2;

m es 1 o 2;

- R7 es -W-Y,  
W es 1,2,4-triazolileno,  
Y es piridin-2-ilo, 2-pirazinilo o 2-pirimidinilo que está opcionalmente sustituido con R9 y opcionalmente sustituido adicionalmente con R9A,
- 5 R9 es hidrógeno, metilo, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>,  
R9A es metilo  
R10 es hidrógeno o metilo,
- o un N-óxido o una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.
- 10 Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que  
R1 es hidrógeno o metilo,  
R4 es fenilo,  
R6 es hidrógeno,  
n es 2.
- 15 m es 2;  
R7 es -W-Y,  
W es 1,2,4-triazolileno,  
Y es piridin-2-ilo,  
R10 es hidrógeno o metilo,
- 20 o un N-óxido o una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.
- Un aspecto preferente de la invención son compuestos según la reivindicación 1 seleccionados del grupo que consiste en
- 5-metil-8-fenil-7-{4-[4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-c]pirimidina,  
25 8-fenil-7-{4-[4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-c]pirimidina,  
8-fenil-7-{4-[4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina,  
3-metil-8-fenil-7-{4-[4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina,  
7-(4-{4-[5-(5,6-dimetil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-8-fenilimidazo[1,2-c]pirimidina,  
5-metil-8-fenil-7-{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-c]pirimidina,  
30 5-metil-8-fenil-7-{4-[4-(5-pirazin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-c]pirimidina,  
5-metil-8-fenil-7-{4-[4-(5-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-c]pirimidina,  
7-(4-{4-[5-(5-bromo-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-8-fenilimidazo[1,2-c]pirimidina,  
7-(4-{4-[5-(5,6-dimetil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-8-fenilimidazo[1,2-c]pirimidina,  
8-fenil-7-{4-[4-(5-pirazin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-c]pirimidina,  
35 7-(4-{4-[5-(5-fluoro-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-8-fenilimidazo[1,2-c]pirimidina,  
7-(4-{4-[5-(5-metil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-8-fenilimidazo[1,2-c]pirimidina,  
7-(4-{4-[5-(6-cloro-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-8-fenilimidazo[1,2-c]pirimidina,  
7-(4-{4-[5-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-8-fenilimidazo[1,2-c]pirimidina,

8-fenil-7-(4-{4-[5-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-imidazo[1,2-c]pirimidina,

8-fenil-7-(4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil)-imidazo[1,2-c]pirimidina,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero. ,

5 Un aspecto de la invención son compuestos según la reivindicación 1 seleccionados del grupo que consiste en

5-metil-8-fenil-7-(4-[4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil)-imidazo[1,2-c]pirimidina,

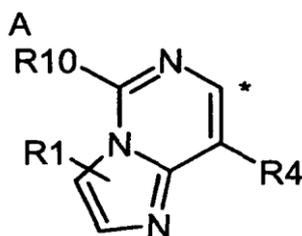
8-fenil-7-(4-[4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil)-imidazo[1,2-c]pirimidina,

8-fenil-7-(4-[4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina,

3-metil-8-fenil-7-(4-[4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina,

10 o un N-óxido o una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

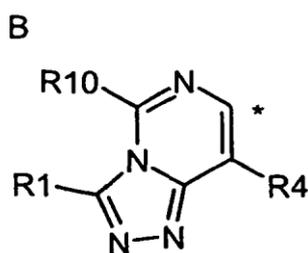
Una realización de los aspectos de la invención mencionados anteriormente se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B condensado con el anillo de pirimidina es el sistema anular siguiente



15 R1, R4 y R10 se definen tal como se ha descrito anteriormente

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otra realización de los aspectos de la invención mencionados anteriormente se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B condensado con el anillo de pirimidina es el sistema anular siguiente



20 R1, R4 y R10 se definen tal como se ha descrito anteriormente

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

25 En otra realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que m es 1 y n es 1.

En otra realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que m es 1 y n es 2.

En otra realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que m es 2 y n es 2.

- En otra realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que m es 1 y n es 1 o m es 2 y n es 2.
- 5 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R1 es hidrógeno, alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino), halógeno, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo 3-7C, alqueno 2-4C, alquino 2-4C, -C(O)NR11R12, -C(O)OR2.
- En otra realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R1 es hidrógeno, alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino), halógeno, trifluorometilo, ciano o -C(O)NR11R12.
- 10 En otra realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R1 es hidrógeno, alquilo 1-4C, halógeno, trifluorometilo, ciano o -C(O)NR11R12.
- En otra realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R1 es hidrógeno o alquilo 1-4C, especialmente hidrógeno o metilo.
- En otra realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R4 es fenilo.
- 15 En otra realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R6 es hidrógeno.
- En otra realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R8 es hidrógeno, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, cicloalquilo 3-7C, alcoxi 1-4C, halógeno, ciano o NR11R12.
- 20 En otra realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R8 es hidrógeno, haloalquilo 1-4C, halógeno, ciano o amino, especialmente R8 es hidrógeno.
- En otra realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que W es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros, especialmente un heteroarileno de 5 miembros.
- 25 En otra realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que W es 1,2,4-triazolileno.
- En otra realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que W es un heteroarileno bicíclico que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarileno bicíclico está opcionalmente sustituido con R8 e Y es hidrógeno.
- 30 En otra realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Y es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con R9 y R9 se define como en cualquiera de las reivindicaciones.
- 35 En otra realización, Y es un heteroarilo de 6 miembros que comprende 1 un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 átomos de nitrógeno adicionales, especialmente piridilo, pirimidinilo o pirazinilo, más específicamente 2-piridilo, 2-pirimidinilo o 2-pirazinilo.
- En otra realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Y es piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo o pirazin-2-ilo opcionalmente sustituidos con R9 y opcionalmente sustituidos adicionalmente con R9A y R9 es alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C, halógeno, hidroxilo, haloalquilo 1-4C, NR11R12, ciano o -C(O)NH2 y R9A es alquilo 1-4C o halógeno.
- 40 En otra realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Y es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con R9 y R9 es alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C, halógeno, hidroxilo, haloalquilo 1-4C, NR11R12, ciano o C(O)NH2.
- 45 En otra realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R9 es alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C, halógeno, hidroxilo, haloalquilo 1-4C, NR11R12, ciano o -C(O)NH2, especialmente alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C o halógeno, más específicamente CH3, F, Cl, Br, CF3.
- En otra realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R9A es alquilo 1-4C o halógeno, especialmente alquilo 1-4C, más específicamente CH3.
- 50 En otra realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R10 es hidrógeno, alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino), especialmente hidrógeno o alquilo 1-4C, más específicamente hidrógeno o CH3.

En otra realización de lo aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R11, R12, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino) o cicloalquilo 3-7C.

5 En otra realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R11, R12, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo 1-4C.

### Definiciones

Alquilo 1-4C es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo.

10 Los radicales mono-o di-alquil 1-4C-amino contienen además del átomo de nitrógeno uno o dos de los radicales alquilo 1-4C mencionados anteriormente. Ejemplos son el metilamino, el etilamino, el isopropilamino, el dimetilamino, el dietilamino y el resto diisopropilamino.

15 Los radicales mono-o di-alquil 1-4C-aminocarbonilo contienen además del átomo del grupo carbonilo uno de los radicales alquil 1-4C-amino mencionados anteriormente. Ejemplos son el N-metilaminocarbonilo, el N,N-dimetilaminocarbonilo, el N-etilaminocarbonilo, el N-propilaminocarbonilo, el N,N-dietilaminocarbonilo y el N-isopropilaminocarbonilo.

Halógeno, en el sentido de la presente invención, es yodo, bromo, cloro o flúor, preferentemente bromo, cloro o flúor, en caso de usarlo como grupo saliente son preferentes bromo o yodo.

20 Haloalquilo 1-4C es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono en el que al menos un hidrógeno está sustituido por un átomo de halógeno. Ejemplos son clorometilo o 2-bromoetilo. Para un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> parcial o completamente fluorado que está incluido en el término "haloalquilo", se consideran los grupos parcial o completamente fluorados siguientes, por ejemplo: fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo y pentafluoroetilo, siendo preferente el trifluorometilo.

25 Alcoxi 1-4C representa radicales que además del átomo de oxígeno contienen un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden mencionarse son los radicales butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, propoxi, isopropoxi, epoxi y metoxi, siendo preferente el metoxi.

Cicloalquilo 3-7C representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

Cicloalquiloxi 3-7C representa ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi o cicloheptiloxi.

30 Alquenilo 2-4C es un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos son el but-2-enilo, but-3-enilo (homoalilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (alilo) y los radicales etenil(vinilo).

Alquinilo 2-4C es un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos son el but-2-inilo, but-3-inilo (homopropargilo), prop-1-inilo, 1-metiloprop-2-inilo (1-metilopropargilo), prop-2-inilo (propargilo) y los radicales etinilo.

35 La expresión "heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros" comprende, sin limitación, 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. Radicales heteroarilo de 5 o 6 miembros preferentes son furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo. Radicales heteroarilo de 5 o 6 miembros más preferentes son furan-2-ilo, tien-2-ilo, pirrol-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.

45 La expresión "heteroarileno monocíclico de 5 miembros" es un resto divalente en el que arbitrariamente un átomo de hidrógeno está eliminado del "heteroarilo" descrito anteriormente y puede incluir, sin limitación, los radicales heteroarilo 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). Radicales heteroarileno de 5 miembros preferentes son triazolileno, pirazolileno o imidazolileno. Radicales heteroarilo de 5 miembros más preferentes son 1,2,4-triazolileno, pirazolileno o imidazolileno, siendo el más preferente el 1,2,4-triazolileno.

El grupo NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> incluye amino (NH<sub>2</sub>), mono-alquilamino, di-alquilamino, especialmente amino (NH<sub>2</sub>), mono-alquil 1-4C-amino, di-alquil 1-4C-amino, por ejemplo, NH, N(H)CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

5 En general y a menos que se indique lo contrario, los radicales heteroarílicos o heteroarilénicos incluyen todos las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo, los isómeros posicionales de los mismos. Por lo tanto, para algunos ejemplos ilustrativos no limitantes, 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.

10 Los constituyentes que están opcionalmente sustituidos, tal como se indica en el presente documento, pueden estar sustituidos, a menos que se indique lo contrario, una o más veces, independientemente uno de otro, en cualquier posición posible. De forma análoga se entiende que es posible para cualquier grupo heteroarilo, si es químicamente adecuado, que dicho grupo heteroarilo pueda estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo adecuado. Si no se indica lo contrario, son preferentes los sustituyentes siguientes: metilo, etilo, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino.

Los grupos heteroarílicos o heteroarilénicos mencionados en el presente documento pueden estar sustituidos con los sustituyentes o grupos moleculares parentales dados, a menos que se indique lo contrario, en cualquier posición posible, tal como, por ejemplo, en cualquier átomo de carbono de anillo o de nitrógeno de anillo sustituible.

15 A menos que se indique lo contrario, los anillos que contienen átomos de nitrógeno de anillo de tipo amino o imino cuaternizables (-N=) pueden estar preferentemente no cuaternizados en estos átomos de nitrógeno de tipo amino o imino con los sustituyentes o grupos moleculares parentales mencionados.

20 A menos que se indique lo contrario, cualquier heteroátomo de un anillo heteroarílico o heteroarilénico con valencias no satisfechas mencionado en el presente documento se asume que tiene un átomo o átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente. A menos que se indique lo contrario, la expresión "grupo saliente adecuado" significa, por ejemplo, un sulfonato, tal como, a saber, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato o para-toluenosulfonato, o halógeno, por ejemplo yodo, bromo o cloro.

25 Las sales de los compuestos según la invención incluyen todas las sales de adición de ácidos inorgánicas y orgánicas y sales con bases, especialmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicas y orgánicas y sales con bases farmacéuticamente aceptables, particularmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicas y orgánicas y sales con bases farmacéuticamente aceptables de uso habitual en farmacia.

30 Ejemplos de sales de adición de ácidos, pero sin limitación, incluyen clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, nitratos, sulfatos, sales de ácido sulfámico, formiatos, acetatos, propionatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidrobenzoil)-benzoatos, butiratos, salicilatos, sulfosalicilatos, lactatos, maleatos, lauratos, malatos, fumaratos, succionatos, oxalatos, malonatos, piruvatos, acetoacetatos, tartaratos, estearatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, 3-hidroxi-2-naftoatos, bencenosulfonatos, naftalinadisulfonatos y trifluoroacetatos.

35 Ejemplos de sales con bases incluyen, pero sin limitación, sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, meglumina, amonio, opcionalmente derivadas de NH<sub>3</sub> o aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de carbono tales como, por ejemplo, sales de etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina y guanidinio.

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

45 Según el experto en la técnica los compuestos de fórmula (I) según la presente invención, así como sus sales, pueden contener, por ejemplo cuando se aislan en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Dentro del ámbito de la invención, por lo tanto, están incluidos todos los solvatos y, en particular, todos los hidratos de los compuestos de fórmula (I) según la presente invención, así como todos los solvatos y, en particular, todos los hidratos de las sales de los compuestos de fórmula (I) según la presente invención.

El término "combinación", en la presente invención, se usa como conoce el experto en la técnica y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o un kit de partes.

50 Una "combinación fija", en la presente invención, se usa como conoce un experto en la técnica y se define como una combinación en la que el dicho primer ingrediente activo y el dicho segundo ingrediente activo están presentes juntos en una monodosis o en una única entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que el dicho primer ingrediente activo y el dicho segundo ingrediente activo están presentes en mezcla para su administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que el dicho primer ingrediente activo y el dicho segundo ingrediente activo están presentes en una unidad sin estar en mezcla.

Una combinación no fija o "kit de partes", en la presente invención, se usa de manera conocida por un experto en la técnica y se define como una combinación en la que el dicho primer ingrediente activo y el dicho segundo ingrediente activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o kit de partes es una combinación en la que el dicho primer ingrediente activo y el dicho segundo ingrediente activo están presentes de forma separada. Los componentes de la combinación no fija o kit de partes pueden administrarse por separado, secuencialmente, simultáneamente, de forma concurrente o de forma cronológicamente escalonada.

La expresión "antineoplásicos (quimioterapéuticos)" incluye, pero sin limitación, (i) agentes alquilantes/carbamilantes tales como ciclofosfamida (Endoxan®), ifosfamida (Holoxan®), tiotepa (Thiotepa Lederle®), melfalán (Alkeran®) o cloroetilnitrosourea (BCNU); (ii) derivados de platino como cisplatino (Platinex® BMS), oxaliplatino (Eloxatin®), satraplatino o carboplatino (Cabroplat® BMS); (iii) agentes antimetabólicos/inhibidores de la tubulina tales como alcaloides de vinca (vincristina, vinblastina, vinorelbina), taxanos tales como paclitaxel (Taxol®), docetaxel (Taxotere®) y análogos, así como nuevas formulaciones y conjugados de los mismos (como la formulación nanoparticulada Abraxane® con paclitaxel unido a albúmina), epotilonas tales como epotilona B (Patupilone®), azaepotilon (Ixabepilone®) o ZK-EPO, un análogo de epotilona B totalmente sintético; (iv) inhibidores de la topoisomerasa tales como antraciclinas (ejemplificados por doxorubicina/Adriablastin®), epipodofilotoxinas (ejemplificadas por etopósido/Etopophos®) y camptotecina y análogos de camptotecina (ejemplificados por irinotecano/Camptosar® o topotecano/Hycamtin®); (v) antagonistas de pirimidina tales como 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina (Xeloda®), arabinosilcitosina/citarabina (Alexan®) o gemcitabina (Gemzar®); (vi) antagonistas de purina tales como 6-mercaptopurina (Puri-Nethol®), 6-tioguanina o fludarabina (Fludara®) y (vii) antagonistas de ácido fólico tales como metotrexato (Farmitrexat®) o premetrexed (Alimta®).

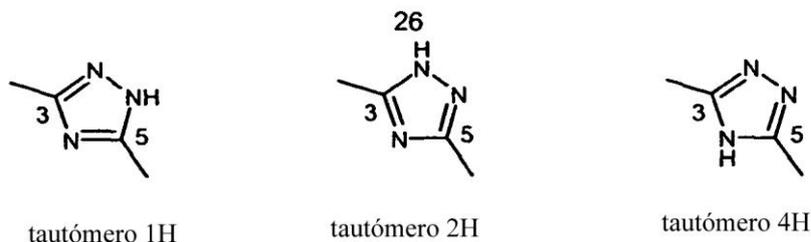
La expresión "antineoplásico específico de la diana", incluye, pero sin limitación, (i) inhibidores de quinasa tales como, por ejemplo, imatinib (Glivec®), ZD-1839/gefitinib (Iressa®), Bay43-9006 (sorafenib, Nexavar®), SU11248/sunitinib (Sutent®), OSI-774/erlotinib (Tarceva®), Dasatinib (Sprycel®), lapatinib (Tykerb®), o, véase también más adelante, Vatalanib, Vandetanib (Zactima®) o Pazopanib; (ii) inhibidores de proteasoma tales como PS-341/Bortezomib (Velcade®); (iii) inhibidores de histona deacetilasa tales como SAHA (Zolinza®), PXD101, MS275, MGCD0103, depsipéptido/FK228, NVP-LBH589, ácido valproico (VPA), CRA/PCI 24781, ITF2357, SB939 y butiratos (iv) inhibidores de proteína de choque térmico 90 como 17-alilaminogeldanamicina (17-AAG) o 17-dimetilaminogeldanamicina (17-DMAG); (v) agentes dirigidos vasculares (VTA) como fosfato de combretastina A4 o AVE8062/AC7700 y fármacos anti-angiogénicos como los anticuerpos VEGF, tales como bevacizumab (Avastin®), o inhibidores de 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 anteriormente) o panitumumab (Vectibix®), así como mutantes y conjugados de anticuerpos monoclonales, por ejemplo gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®) o ibritumomab tiuxetano (Zevalin®), y fragmentos de anticuerpos; (vii) oligonucleótidos a base de productos terapéuticos como G-3139/Oblimersen (Genasense®) o el inhibidor de DNMT1 MG98; (viii) agonistas del receptor similar a Toll/TLR 9 como Promune®, agonistas de TLR 7 como imiquimod (Aldara®) o Isatoribina y análogos de los mismos, o agonistas de TLR 7/8 como resiquimod, así como ARN inmunoestimulante como agonistas de TLR 7/8; (ix) inhibidores de proteasa; (x) compuestos 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 aromatasas (por ejemplo femara, arimedex o aromasin).

Otros "antineoplásicos específicos de la diana" incluyen bleomicina, retinoides tales como ácido retinoico todo-trans (ATRA), inhibidores de ADN metiltransferasa tales como 5-aza-2'-desoxicitidina (Decitabine, Dacogen®) y 5-azacitidina (Vidaza®), alanosina, citocinas tales como interleucina-2, interferones tales como interferón  $\alpha$ 2 o interferón- $\gamma$ , antagonistas de bcl2 (por ejemplo ABT-737 o análogos), agonistas del receptor de muerte, tales como TRAIL, anticuerpos agonísticos de DR4/5, agonistas de FasL y TNF-R (por ejemplo, agonistas del receptor de TRAIL como mapatumumab o lexatumumab).

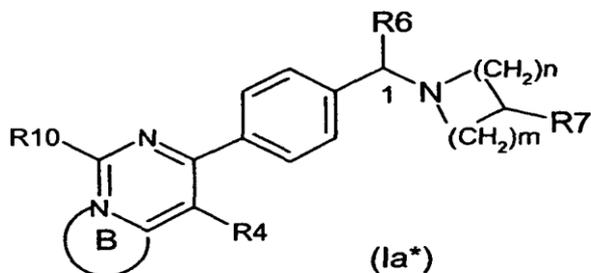
Ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, 5 FU, actinomicina D, ABARELIX, ABCIXIMAB, ACLARUBICINA, ADAPALENO, ALEMTUZUMAB, ALTRETAMINA, AMINOGLUTETIMIDA, AMIPRILOSA, AMRUBICINA, ANASTROZOL, ANCITABINA, ARTEMISININA, AZATIOPRINA, BASILIXIMAB, BENDAMUSTINA, BEVACIZUMAB, BEXXAR, BICALUTAMIDA, BLEOMICINA, BORTEZOMIB, BROXURIDINA, BUSULFÁN, CAMPAT, CAPECITABINA, CARBOPLATINO, CARBOCUONA, CARMUSTINA, CETRORELIX, CLORAMBUCILO, CLORMETINA, CISPLATINO, CLADRIBINA, CLOMIFENO, CICLOFOSFAMIDA, DACARBAZINA, DACLIZUMAB, DACTINOMICINA, DASATINIB, DAUNORUBICINA, DECITABINA, DESLORELINA, DEXRAZOXANO, DOCETAXEL, DOXIFLURIDINA, DOXORUBICINA, DROLOXIFENO, DROSTANOLONA, EDELFSINA, EFLORNITINA, EMITEFUR, EPIRUBICINA, EPITIOSTANOL, EPTAPLATINO, ERBITUX, ERLOTINIB, ESTRAMUSTINA, ETOPÓSIDO, EXEMESTANO, FADROZOL, FINASTERIDA, FLOXURIDINA, FLUCITOSINA, FLUDARABINA, FLUOROURACILO, FLUTAMIDA, FORMESTANO, FOSCARNET, FOSFESTROL, FOTEMUSTINA, FULVESTRANT, GEFITINIB, GENASENSE, GEMCITABINA, GLIVEC, GOSERELINA, GUSPERIMUS, HERCEPTINA, IDARUBICINA, IDOXURIDINA, IFOSFAMIDA, IMATINIB, IMPROSULFÁN, INFlixIMAB, IRINOTECÁN, IXABEPILONA, LANREOTIDA, LAPATINIB, LETROZOL, LEUPRORELINA, LOBAPLATINO, LOMUSTINA, LUPROLIDA, MELFALÁN, MERCAPTOPURINA, METOTREXATO, METUREDEPA, MIBOPLATINO, MIFEPRISTONA, MILTEFOSINA, MIRIMOSTIM, MITOGUAZONA, MITOLACTOL, MITOMICINA, MITOX ANTRONA,

MIZORIBINA, MOTEXAFINA, MILOTARG, NARTOGRASTIM, NEBAZUMAB, NEDAPLATINO, NILUTAMIDA, NIMUSTINA, OCTREOTIDA, ORMELOXIFENO, OXALIPLATINO, PACLITAXEL, PALIVIZUMAB, PANITUMUMAB, PATUPILONA, PAZOPANIB, PEGASPARGASA, PEGFILGRASTIM, PEMETREXED, PENTETREOTIDA, PENTOSTATINA, PERFOSFAMIDA, PIPOSULFÁN, PIRARUBICINA, PLICAMICINA, PREDNIMUSTINA, PROCARBAZINA, PROPAGERMANIO, CLORURO DE PROSPIDIO, RALOXIFEN, RALTITREXED, RANIMUSTINA, RANPIRNASA, RASBURICASA, RAZOXANO, RITUXIMAB, RIFAMPICINA, RITROSULFAN, ROMURTIDA, RUBOXISTAURINA, SARGRAMOSTIM, SATRAPLATINO, SIROLIMUS, SOBUZOXANO, SORAFENIB, ESPIROMUSTINA, ESTREPTOZOCINA, SUNITINIB, TAMOXIFENO, TASONERMINA, TEGAFUR, TEMOPORFINA, TEMOZOLOMIDA, TENIPÓSIDO, TESTOLACTONA, TIOTEPA, TIMALFASINA, TIAMIPRINA, TOPOTECAN, TOREMIFENO, TRAIL, TRASTUZUMAB, TREOSULFÁN, TRIAZICUONA, TRIMETREXATO, TRIPTORELINA, TROFOSFAMIDA, UREDEPA, VALRUBICINA, VATALANIB, VANDETANIB, VERTEPORFINA, VINBLASTINA, VINCRISTINA, VINDESINA, VINOELBINA, VOROZOL, ZEVALINA y ZOLINZA.

Los compuestos según la invención y sus sales pueden existir en forma de tautómeros, que están incluidos en las realizaciones de la invención. En particular, esos compuestos de la invención que contienen un resto de pirazol, por ejemplo, pueden existir como un tautómero 1H o un tautómero 2H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros, o un resto de triazol puede existir, por ejemplo, como un tautómero 1H, un tautómero 2H o un tautómero 4H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de dichos tautómero 1H, 2H y 4H:



Los compuestos según la invención y las sales de los mismos incluyen estereoisómero. Cada uno de los centros estereogénicos de dichos estereoisómeros puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S (según las normas de Cahn, Ingold y Prelog). En consecuencia, los estereoisómeros (1S) y (1R) en caso de un compuesto de fórmula (Ia\*)



y las sales de los mismos son parte de la invención.

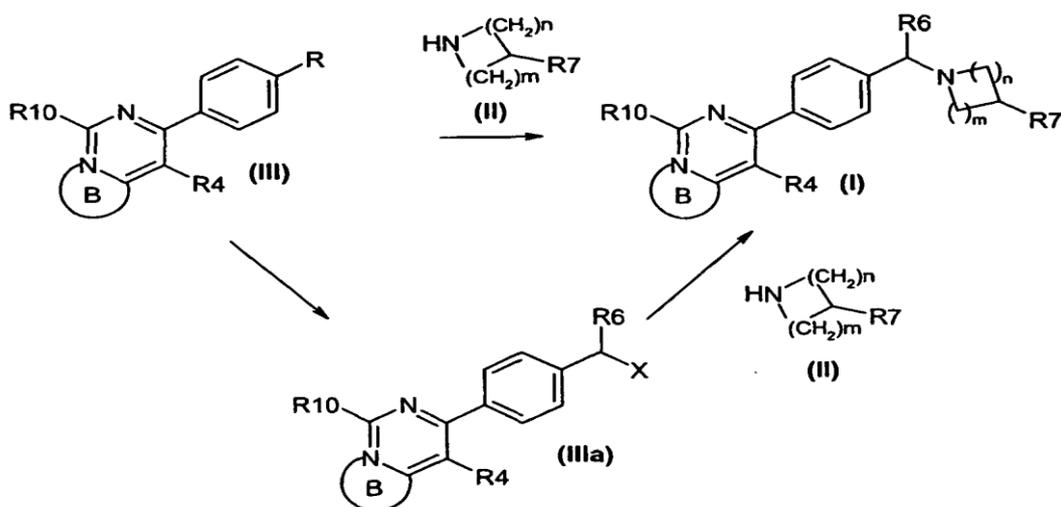
La invención también incluye todas las mezclas de los estereoisómeros mencionados anteriormente independientemente de la relación, incluidos los racematos.

Algunos de los compuestos y sales según la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas (polimorfismo) que están dentro del ámbito de la invención.

Además, están abarcados por la invención derivados de los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos que se convierten en compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos en un sistema biológico (bioprecursores o profármacos). Dichos sistema biológico es, por ejemplo, un organismo mamífero, particularmente un sujeto humano. El bioprecursor se convierte, por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo mediante procesos metabólicos.

Los intermedios usados para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-4 se describen más adelante, así como su uso para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-4 son un aspecto adicional de la presente invención.

Los compuestos según la invención pueden prepararse del modo siguiente:



### Esquema de reacción 1

Tal como se muestra en el esquema de reacción 1, los compuestos de fórmula (I), en la que B, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, m, n y R<sub>10</sub> tienen el significado mencionado anteriormente y R<sub>6</sub> es hidrógeno o alquilo 1-4C, pueden obtenerse mediante una reacción de aminación reductora de un compuesto correspondiente de fórmula (III), en la que R tiene el significado C(O)R<sub>6</sub>, con un derivado de amina de fórmula (II), en la que R<sub>7</sub> tiene los significados mencionados anteriormente. La aminación reductora puede llevarse a cabo según procedimientos estándar, por ejemplo mediante el uso de NaBH(OAc)<sub>3</sub> o NaBH<sub>3</sub>CN en un disolvente adecuado ejemplificado por 1,2-dicloroetano (DCE), tetrahidrofurano (THF), N-metilpirrolidina (NMP), dimetilformamida (DMF) o metanol o mezclas apropiadas de los disolventes anteriores.

Los derivados de amina de fórmula (II), en la que R<sub>7</sub>, m y n tienen los significados mencionados anteriormente, son conocidos o pueden prepararse según procedimientos conocidos (pueden contener un grupo o grupos de protección en determinados casos para proteger otras funcionalidades tales como, pero sin limitación, funciones NH). Los derivados de amina de fórmula (III) pueden prepararse como una sal adecuada, tal como, por ejemplo una sal clorhidrato, por lo que la sal clorhidrato puede ser un monoclorhidrato o un diclorhidrato. Las reacciones que usan sales de derivados de amina de fórmula (II) requieren la adición de bases adecuadas, tales como, por ejemplo, trietilamina. A menos que se indique lo contrario, para fines de calcular las cantidades de base necesarias para reacciones con las sales de derivados de amina de fórmula (I), se asume que la sal del derivado de amina de fórmula (II) es una sal divalente, tal como, por ejemplo la sal clorhidrato.

El uso de los compuestos de fórmula (II), o las sales de los mismos, para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-4 es un aspecto de la presente invención.

Pueden obtenerse compuestos de fórmula (III), en la que R tiene el significado -C(O)H a partir de compuestos correspondientes de fórmula (III), en la que R tiene el significado -C(O)O(alquilo 1-4C), en un procedimiento de una o dos etapas. El grupo éster se reduce selectivamente al grupo aldehído mediante procedimientos conocidos por el experto, por ejemplo con el uso de DIBALH a baja temperatura, por ejemplo -80 a -60 °C en el procedimiento de una etapa. Alternativamente, el grupo éster se reduce a grupo alcohol (-CH<sub>2</sub>OH) según procedimientos conocidos, por ejemplo con el uso de LiAlH<sub>4</sub> o NaBH<sub>4</sub>, y después, el alcohol resultante se oxida selectivamente dando el grupo -C(O)H mediante procedimientos conocidos por el experto, por ejemplo con complejo SO<sub>3</sub>-piridina o periodinano de Dess-Martin, en el procedimiento de dos etapas.

Alternativamente a la secuencia de reacciones descrita anteriormente, los compuestos de fórmula (I), en la que B, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, m, n y R<sub>10</sub> tienen los significados mencionados anteriormente y R<sub>6</sub> es hidrógeno o alquilo 1-4C, pueden obtenerse mediante reacción de un compuesto correspondiente de fórmula (IIIa), en la que X es un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, un átomo de halógeno o un sulfonato, con derivados de amina de fórmula (II), en la que R<sub>7</sub>, m y n tienen los significados mencionados anteriormente. La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, DMF, a una temperatura de 60 a 100 °C en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trimetilamina.

Pueden obtenerse compuestos de fórmula (IIIa), en la que X es un grupo saliente adecuado, por ejemplo un átomo de halógeno, a partir de compuestos correspondientes de fórmula (III), en la que R es -CH(R<sub>6</sub>)OH y R<sub>6</sub> es hidrógeno o alquilo 1-4C, mediante una reacción de halogenación. Dicha reacción de halogenación puede realizarse, por ejemplo, usando PBr<sub>3</sub> en diclorometano.

Alternativamente, pueden obtenerse compuestos de fórmula (IIIa), en la que X es un grupo saliente adecuado, por ejemplo un átomo de halógeno, a partir de compuestos correspondientes de fórmula (III), en la que R es -CH<sub>2</sub>R<sub>6</sub> y R<sub>6</sub> es hidrógeno o alquilo 1-4C, mediante halogenación bencílica. La halogenación bencílica puede realizarse, por ejemplo, usando N-bromosuccinimida (NBS).

5 Alternativamente, pueden obtenerse compuestos de fórmula (IIIa), en la que X es un grupo saliente adecuado, por ejemplo un sulfonato, tal como, a saber, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato o para-toluenosulfonato, a partir de compuestos correspondientes de fórmula (III), en la que R es -CH(R<sub>6</sub>)OH y R<sub>6</sub> es hidrógeno o alquilo 1-4C, mediante una reacción de sulfonilación. Dicha reacción de sulfonilación puede lograrse, por ejemplo, usando el anhídrido de sulfonilo o haluro de sulfonilo apropiado tal como, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, en presencia  
10 de una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano o dimetilformamida, o mezclas de los mismos.

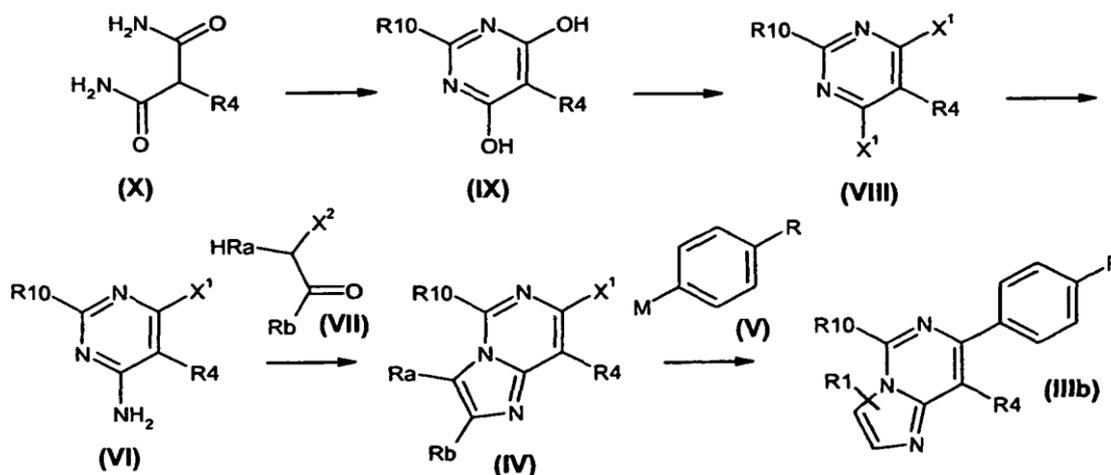
Pueden obtenerse compuestos de fórmula (III), en la que R es -CH(R<sub>6</sub>)OH y R<sub>6</sub> es hidrógeno o alquilo 1-4C, por ejemplo, a partir de compuestos correspondientes de fórmula (III), en la que R es -C(O)R<sub>6</sub>, mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo por reducción con NaBH<sub>4</sub> o LiAlH<sub>4</sub>.

15 Alternativamente, pueden obtenerse compuestos de fórmula (III), en la que R es -CH(R<sub>6</sub>)OH y R<sub>6</sub> es hidrógeno o alquilo 1-4C, a partir de compuestos correspondientes de fórmula (III), en la que R es -CH<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, por medio de oxidación bencílica, que puede lograrse, por ejemplo, usando cantidades catalíticas o equimolares de SeO<sub>2</sub>.

En otra alternativa, pueden obtenerse compuestos de fórmula (III), en la que R es -CH(alquilo 1-4C)OH a partir de compuestos correspondientes de fórmula (III), en la que R es -C(O)H mediante la adición de un reactivo orgánico metálico adecuado, tal como, pero sin limitación, reactivos de Grignard o de litio.  
20

Si es necesario para las reacciones del esquema de reacción 1, para la síntesis de compuestos de fórmula (III), en la que B, R<sub>4</sub> y R<sub>10</sub> tienen los significados mencionados anteriormente y R es -C(O)R<sub>6</sub> o -CH(R<sub>6</sub>)OH, estos grupos pueden protegerse en algunos o en todos los precursores con grupos protectores adecuados conocidos por el experto en la técnica. Pueden desprotegerse compuestos de fórmula (III), en la que B, R<sub>4</sub> y R<sub>10</sub> tienen los significados mencionados anteriormente y R es un grupo cetona, aldehído o alcohol protegido, mediante eliminación conocida en la técnica de los grupos protectores para generar los compuestos desprotegidos correspondientes.  
25

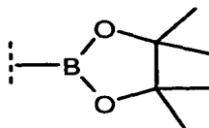
Pueden obtenerse compuestos de fórmula (IIIb), en la que R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>10</sub> tienen los significados mencionados anteriormente y R tiene los significados -C(O)O(alquilo 1-4C), -C(O)R<sub>6</sub>, -CH(R<sub>6</sub>)OH o -CH<sub>2</sub>R<sub>6</sub> y R<sub>6</sub> es hidrógeno o alquilo 1-4C, tal como se muestra en el esquema de reacción 2.



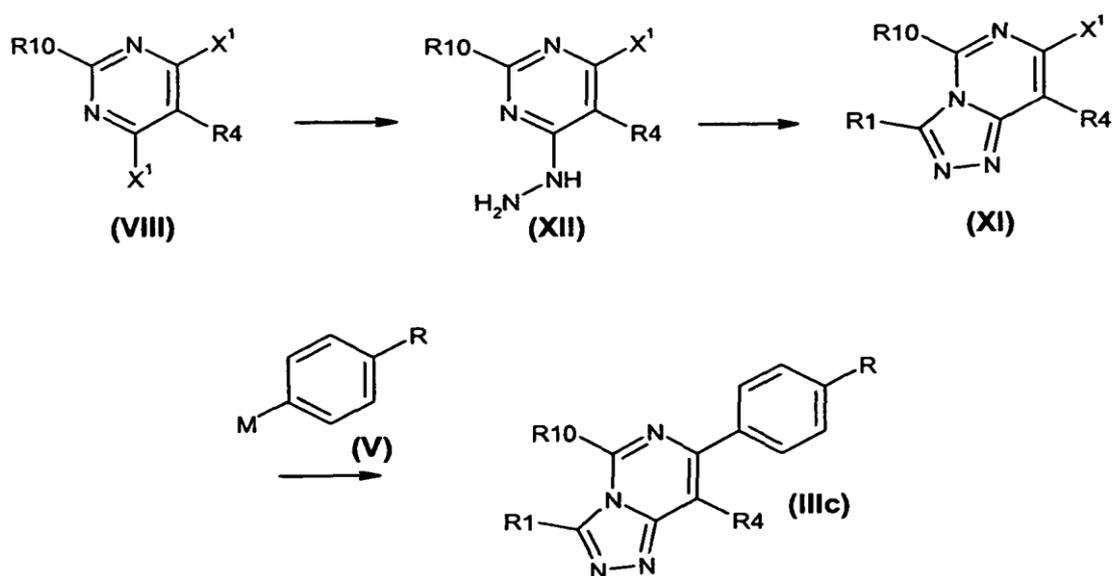
30

### Esquema de reacción 2

Pueden obtenerse compuestos de fórmula (III), en la que R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>10</sub> tienen los significados mencionados anteriormente y R tiene los significados -C(O)O(alquilo 1-4C), -C(O)R<sub>6</sub>, -CH(R<sub>6</sub>)OH o -CH<sub>2</sub>R<sub>6</sub> y R<sub>6</sub> es hidrógeno o alquilo 1-4C, mediante la formación de un enlace C-C catalizado por metal de transición de un compuestos correspondiente de fórmula (IV), en la que X<sub>1</sub> es Cl, Br, I, o -OS(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y Ra y Rb, independientemente, tienen los significados definidos para R<sub>1</sub> anteriormente, con un compuesto correspondiente de fórmula (V), en la que M, por ejemplo, es -B(OH)<sub>2</sub>, -Sn(alquilo 1-4C)<sub>3</sub>, -ZnCl, -ZnBr, -ZnI, o  
35

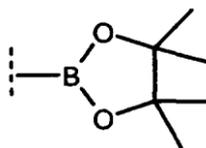


- Esta reacción de formación del enlace C-C catalizada con metal de transición puede lograrse, por ejemplo, si M tiene el significado de  $-B(OH)_2$  en una mezcla de dioxano y solución acuosa de  $Cs_2CO_3$  a una temperatura de entre 60 °C y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente a 115 °C y usando un catalizador de Pd tal como, pero sin limitación, dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio o  $Pd(PPh_3)_4$ . Pueden obtenerse compuestos de fórmula (IV), en la que R4, R10, Ra, Rb y X1 tienen los significados mencionados anteriormente, mediante una reacción de condensación de un compuesto de fórmula general (VI), en la que R4, R10 y X1 tienen los significados mencionados anteriormente, con un aldehído o cetona de fórmula (VII), Ra y Rb tienen los significados mencionados anteriormente y X2 es Cl, Br, o I. La reacción de condensación puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, etanol, a temperaturas elevadas, tales como, por ejemplo, 100 °C. La temperatura elevada puede alcanzarse mediante calentamiento convencional o usando irradiación de microondas. Los aldehídos y las cetonas de fórmula general (VII) están comercialmente disponibles o pueden prepararse por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.
- Pueden obtenerse compuestos de fórmula general (VI), en la que R4, R10 y X1 tienen los significados mencionados anteriormente, a partir de compuestos de fórmula general (VIII) mediante una reacción de aminación. La reacción de aminación puede llevarse a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (VIII) con una fuente de amoniaco adecuada, tal como, por ejemplo, una solución de amoniaco en etanol, o amoniaco acuoso, a temperaturas elevadas, tales como, por ejemplo, 100-120 °C, en disolventes adecuados, tales como, por ejemplo, etanol, con lo que la fuente de amoniaco puede servir como disolvente para la reacción.
- Pueden obtenerse compuestos de fórmula general (VIII), en la que R4, R10 y X1 tienen los significados mencionados anteriormente, a partir de compuestos de fórmula general (IX) mediante una reacción de halogenación, tal como, por ejemplo, mediante tratamiento con  $POCl_3$  en el caso en que X1 tenga el significado de Cl, o  $POBr_3$  en el caso en que X1 tenga el significado de Br.
- Pueden obtenerse compuestos de fórmula general (IX), en la que R4 y R10 tienen los significados mencionados anteriormente, a partir de compuestos de fórmula general (X) mediante reacción de condensación con un éster de fórmula general  $R_{10}-C(O)OR_y$ , en la que  $R_y$  es alquilo 1-4C, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo,  $NaOEt$ , en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, etanol, a temperaturas elevadas, tales como, por ejemplo, 50 °C. Los compuestos de fórmula general (IX) o  $R_{10}-C(O)OR$  y están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.
- Pueden obtenerse compuestos de fórmula (IIIc), en la que R1, R4 y R10 tienen los significados definidos anteriormente y R tiene los significados  $-C(O)O(\text{alquilo 1-4C})$ ,  $-C(O)R_6$ ,  $-CH(R_6)OH$  o  $-CH_2R_6$  y  $R_6$  es hidrógeno o alquilo 1-4C, tal como se muestra en el esquema de reacción 3.



Esquema de reacción 3

5 Pueden obtenerse compuestos de fórmula (III), en la que R1, R4 y R10 tienen los significados mencionados anteriormente y R tiene los significados -C(O)O(alquilo 1-4C), -C(O)R6, -CH(R6)OH o -CH2R6 y R6 es hidrógeno o alquilo 1-4C, mediante la formación de un enlace C-C catalizado por metal de transición de un compuesto correspondiente de fórmula (IV), en la que X1 es Cl, Br, I, o -OS(O)2CF3, con un compuesto correspondiente de fórmula (V), en la que M, por ejemplo, es -B(OH)2, -Sn(alquilo 1-4C)3, -ZnCl, -ZnBr, -ZnI, o



10 Esta reacción de formación del enlace C-C catalizada con metal de transición puede lograrse, por ejemplo, si M tiene el significado de -B(OH)2 en una mezcla de dioxano y solución acuosa de Cs2CO3 a una temperatura de entre 60 °C y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente a 115 °C y usando un catalizador de Pd tal como, pero sin limitación, dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio o Pd(PPh3)4.

15 Pueden obtenerse compuestos de fórmula (XI) mediante una reacción de condensación de un compuesto de fórmula general (XII) con un ortoéster de fórmula general R1(ORy)3, en la que R1 tiene los significados mencionados anteriormente y Ry es alquilo 1-4C. La reacción de condensación puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado, con lo que el ortoéster puede servir como disolvente para la reacción, a temperaturas elevadas, tales como, por ejemplo, el punto de ebullición del disolvente.

20 Pueden obtenerse compuestos de fórmula general (XII), en la que R4, R10 y X1 tienen los significados mencionados anteriormente, a partir de compuestos de fórmula general (VIII) mediante reacción con una fuente de hidrazina, tal como, por ejemplo, hidrato de hidrozina. Dicha reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (VIII) con dicha fuente de hidrazina, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, etanol, a temperaturas elevadas, tales como, por ejemplo, 50 °C.

25 Alternativamente, pueden funcionalizarse adicionalmente compuestos de fórmula general (I) en la que R1 = halógeno, para dar compuestos de adicionales de fórmula general (I), en la que R1 es alquilo 1-4C, ciano, cicloalquilo 3-7C, alquenoilo 2-4C, alquinito 2-4C, -C(O)OR2, o un heteroarileno de 5 o 6 miembros. Las transformaciones pueden lograrse mediante reacciones mediadas con metales bien conocidas por el experto en la técnica, por ejemplo las descritas anteriormente.

Un aspecto preferente de la invención es el procedimiento para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-4 según los ejemplos.

30 Opcionalmente, pueden convertirse compuestos de la fórmula (I) en sus sales u, opcionalmente, sales de los compuestos de la fórmula (I) pueden convertirse en los compuestos libres. Los procedimientos correspondientes son habituales para el experto.

35 El experto en la técnica sabe que si existen un número de centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio, puede ser necesario bloquear uno o más centros activos temporalmente mediante grupos protectores para permitir que la reacción se efectúe específicamente en el centro de reacción deseado. Una descripción detallada del uso de un número elevado de grupos protectores de prueba se encuentra, por ejemplo, en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Medical Publishers, 2000.

40 Los compuestos según la invención se aíslan y se purifican de un modo conocido de por sí, por ejemplo, eliminando el disolvente por destilación al vacío y recristalizando el residuo obtenido a partir de un disolvente adecuado o sometiéndolo a uno de los procedimientos de purificación habituales, tales como cromatografía en columna en un material de soporte adecuado.

45 Pueden obtenerse sales de los compuestos de fórmula (I) según la invención disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado (por ejemplo una cetona tal como acetona, metilacetona o metilisobutilcetona, un éter tal como dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de peso molecular bajo tal como metanol, etanol o isopropanol) que contenga el ácido o la base deseada, o al que se añadió después el ácido o la base deseada. El ácido o la base puede usarse en la preparación de sal, dependiendo de si se trata de un ácido o una base mono- o polibásica y dependiendo de qué sal se desee, en una relación cuantitativa equimolar o en una que difiera de la misma. Las sales se obtienen por filtración, reprecipitación, precipitación con un no disolvente para la sal o por evaporación del disolvente. Las sales obtenidas pueden convertirse en los compuestos libres que, a su vez, pueden convertirse en sales. De este modo, 50 las sales farmacéuticamente no aceptables, que pueden obtenerse, por ejemplo, como productos de procesamiento

en la fabricación a escala industrial, pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

5 Opcionalmente, compuestos de la fórmula (I) pueden convertirse en sus N-óxidos. El N-óxido también puede introducirse a modo de intermedio. Los N-óxidos pueden prepararse tratando un precursor apropiado con un oxidante, tal como ácido meta-cloroperbenzoico, en un disolvente apropiado, tal como diclorometano, a temperaturas adecuadas, tales como de 0 °C a 40 °C, por lo que es generalmente preferente la temperatura ambiente. Otros procedimientos correspondientes de formación de N-óxidos son habituales para el experto.

10 Los diastereómeros y enantiómeros puros de los compuestos y sales según la invención pueden obtenerse, por ejemplo, mediante síntesis asimétrica, usando compuestos de partida quirales en la síntesis y separando mezclas de enantiómeros y diastereómeros obtenidas en la síntesis.

15 Las mezclas de enantiómeros y diastereómeros pueden separarse en los enantiómeros puros y diastereómeros puros mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica. Preferentemente, las mezclas de diastereómeros se separan por cristalización, en particular cristalización fraccionada, o cromatografía. Las mezclas de enantiómeros 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 para separar bases enantiómeras tales como, por ejemplo, ácido mandélico y pueden usarse bases quirales para separar ácidos enantiómeros mediante la formación de sales diastereoméricas. Además, pueden formarse derivados diastereoméricos tales como ésteres diastereoméricos a partir de mezclas de enantiómeros de alcoholes o mezclas de enantiómeros de ácidos, respectivamente, usando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente, como agentes auxiliares quirales. Adicionalmente, pueden usarse complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos para separar mezclas enantioméricas. Alternativamente, pueden separarse mezclas enantioméricas usando columnas de separación quirales en cromatografía. Otro procedimiento adecuado para el aislamiento de enantiómeros es la separación enzimática.

20 Como apreciará el experto en la técnica, la invención no está limitada a las realizaciones particulares descritas en el presente documento, sino que abarca todas las modificaciones de dichas realizaciones que están dentro del espíritu del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

### Utilidad comercial

25 Los compuestos de fórmula (I) y los estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) según la invención se denominan adelante los compuestos de la invención. En particular, los compuestos de la invención son farmacéuticamente aceptables. Los compuestos según la invención tienen propiedades farmacéuticas valiosas, que los hacen comercialmente utilizables. En particular, inhiben la ruta Pi3K/Akt y muestran actividad celular. Se espera que tengan aplicación comercial en el tratamiento de enfermedades (por ejemplo enfermedades dependientes de Pi3K/Akt sobreactivado. Una activación anormal de la ruta de PI3K/AKT es una etapa esencial frente a la iniciación y el mantenimiento de tumores humanos y, por lo tanto, su inhibición, por ejemplo con inhibidores de AKT, se entiende que sea un enfoque válido para el tratamiento de tumores humanos. Para una revisión reciente, véase García-Echeverría y col. (Oncogene, 2008, 27, 551-4526).

Actividad celular y términos análogos de la presente invención se usan de manera conocida por los expertos en la técnica, como ejemplo, inducción de apoptosis o quimiosensibilización.

40 Quimiosensibilización y términos análogos de la presente invención se usan de manera conocida por los expertos en la técnica. Estos estímulos incluyen, por ejemplo, efectores del receptor de muerte y rutas de supervivencia, así como agentes citotóxicos/quimioterapéuticos y dirigidos y finalmente, radioterapia. Inducción de apoptosis y términos análogos según la presente invención se usan para identificar un compuesto que ejecuta la muerte celular programada en células en contacto con ese compuesto o en combinación con otros compuestos de uso rutinario en tratamiento. Apoptosis en la presente invención se usa de manera conocida por los expertos en la técnica. Inducción de apoptosis en células en contacto con el compuesto de la presente invención no debe estar acoplada necesariamente con la inhibición de la proliferación celular. Preferentemente, la inhibición de la proliferación y/o inducción de apoptosis son específicas de células con crecimiento celular anormal.

45 Además, los compuestos según la presente invención inhiben la actividad de proteína quinasa en células y tejidos, provocando un desplazamiento frente a las proteínas de sustrato desfosforiladas y como consecuencia funcional, por ejemplo, causan la inducción de apoptosis, arresto del ciclo celular y/o sensibilización frente a antineoplásicos quimioterapéuticos y específicos de la diana. En una realización preferente, la inhibición de la ruta de Pi3K/Akt induce efectos celulares tal como se menciona en el presente documento solos o en combinación con antineoplásicos citotóxicos o dirigidos estándar.

50 Los compuestos según la presente invención muestran propiedades antiproliferativas y/o proapoptóticas y/o quimiosensibilizantes. En consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, en particular cáncer. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se usan en la producción de un efecto antiproliferativo y/o proapoptótico y/o quimiosensibilizante en mamíferos tales como seres humanos que padecen de un trastorno hiperproliferativo, como el cáncer.

Los compuestos según la presente invención muestran propiedades antiproliferativas y/o proapoptóticas en mamíferos tales como seres humanos debido a la inhibición de actividad metabólica de células cancerosas que son capaces de sobrevivir a pesar de condiciones de crecimiento desfavorables tales como agotamiento de glucosa, hipoxia u otro estrés químico.

- 5 Por lo tanto, los compuestos según la presente invención son para tratar, mejorar o prevenir enfermedades de comportamiento benigno o maligno tal como se describen en el presente documento, tal como, por ejemplo, para inhibir la neoplasia celular.

10 Neoplasia se usa en la presente invención de forma conocida por los expertos en la técnica. Una neoplasia benigna se describe por la hiperproliferación de células, incapaces de formar un tumor metastatizante agresivo in vivo. Por el contrario, una neoplasia maligna se describe por células con múltiples anomalías celulares y bioquímicas, capaces de formar una enfermedad sistémica, por ejemplo formando metástasis tumoral en órganos distantes.

15 Los compuestos según la presente invención pueden usarse preferentemente para el tratamiento de neoplasia maligna. Ejemplos de neoplasia maligna que puede tratarse con los compuestos según la presente invención incluye tumores sólidos y hematológicos. Los tumores sólidos pueden ejemplificarse mediante tumores de mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso periférico y central, colon, glándulas endocrinas (por ejemplo tiroides y corteza suprarrenal), esófago, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestina delgado, tejido blando, testículo, estómago, piel, uretra, vagina y vulva. Las neoplasias malignas incluyen cánceres hereditarios ejemplificados por retinoblastoma y tumores de Wilms. Además, las neoplasias malignas incluyen tumores primarios en dichos órganos y tumores secundarios correspondientes en órganos distantes ("metástasis tumoral"). Los tumores hematológicos pueden ejemplificarse por formas agresivas e indolentes de leucemia y linfoma, es decir, enfermedad de no Hodgkins, leucemia mieloide crónica y aguda (CML/AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), enfermedad de Hodgkins, mieloma múltiple y linfoma de linfocito T. También están incluidos el síndrome mielodisplásico, neoplasia de célula plasmática, síndromes paraneoplásicos y cánceres de sitio primario desconocido, así como tumores malignos relacionados con el SIDA.

25

Debe indicarse que una neoplasia maligna no requiere necesariamente la formación de metástasis en órganos distantes. Determinados tumores ejercen efectos devastadores sobre el mismo órgano primario debido a propiedades de crecimiento agresivas. Esto puede causar la destrucción de la estructura del tejido y el órgano que, finalmente, tiene como consecuencia el fallo de la función del órgano asignado y la muerte.

30 La resistencia a fármacos es de particular importancia para el fallo frecuente de productos terapéuticos antineoplásicos estándar. La resistencia a fármacos está provocada por diversos mecanismos celulares y moleculares. Un aspecto de resistencia farmacológica está provocado por la activación constitutiva de señales de supervivencia antiapoptótica con PKB/Akt como la quinasa de señalización clave. La inhibición de la ruta de Pi3K/Akt conduce a una resensibilización frente a productos terapéuticos antineoplásicos quimioterapéuticos o específicos de la diana. Como consecuencia, la aplicabilidad comercial de los compuestos según la presente invención no está limitada a un tratamiento de 1ª línea de pacientes con cáncer. En una realización preferente, los pacientes con cáncer con resistencia a fármacos antineoplásicos quimioterapéuticos o específicos de la diana también son susceptibles al tratamiento con estos compuestos para, por ejemplo, ciclos de tratamiento de 2ª o 3ª línea. En particular, los compuestos según la presente invención pueden usarse en combinación con fármacos quimioterapéuticos o dirigidos estándar para resensibilizar tumores frente a estos agentes.

40

En el contexto de sus propiedades, funciones y utilidades mencionadas en el presente documento, los compuestos según la presente invención se distinguen por efectos no esperados valiosos y deseables relacionados con los mismas, tales como, por ejemplo, una ventana terapéutica superior, una biodisponibilidad superior (tal como, por ejemplo, absorción por vía oral buena), toxicidad baja y/o efectos beneficiosos adicionales relacionados con sus cualidades terapéuticas y farmacéuticas.

45

Los compuestos según la presente invención son para tratamiento, prevención o mejora de las enfermedades de comportamiento benigno o maligno tal como se han descrito anteriormente, tal como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, particularmente cáncer, especialmente un cáncer que sea sensible a la inhibición de la ruta de Pi3K/Akt.

50 La presente invención incluye adicionalmente al uso de los compuestos para el tratamiento, la prevención o la mejora de mamíferos, incluidos seres humanos, que padecen de una de las afecciones, enfermedades, trastornos o enfermedades mencionadas anteriormente. El uso se caracteriza porque se administra al sujeto con necesidad de dicho tratamiento una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más compuestos según la presente invención.

55 La presente invención también incluye los compuestos de la invención para usar en el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades responsables de la inhibición de la ruta Pi3K/Akt, en un mamífero, incluidos seres humanos, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más compuestos según la presente invención a dicho mamífero.

- 5 La presente invención también incluye los compuestos de la invención para usar en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, cáncer, particularmente cualquiera de las enfermedades cancerosas descritas anteriormente, en un mamífero, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más compuestos según la presente invención a dicho mamífero.
- 10 La presente invención también incluye los compuestos de la invención para usar en la inhibición de la hiperproliferación celular o detener el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más compuestos según la presente invención a dicho mamífero.
- 15 La presente invención también incluye los compuestos de la invención para usar en la inducción de apoptosis en el tratamiento de neoplasia benigna o maligna, particularmente cáncer, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más compuestos según la presente invención a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento.
- 20 La presente invención también incluye los compuestos de la invención para usar en la inhibición de actividad de proteína quinasa en células que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más compuestos según la presente invención a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento.
- 25 La presente invención también incluye los compuestos de la invención para usar en la sensibilización frente a antineoplásicos quimioterapéuticos o específicos de la diana en un mamífero que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más compuestos según la presente invención a dicho mamífero.
- 30 La presente invención también incluye los compuestos de la invención para usar en el tratamiento de neoplasia benigna y/o maligna, particularmente cáncer, en un mamífero, incluidos seres humanos, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más compuestos según la presente invención a dicho mamífero.
- 35 La presente invención también se refiere al uso de los compuestos para la producción de composiciones farmacéuticas, que se usan para el tratamiento, la prevención y/o la mejora de una o más de las enfermedades mencionadas.
- 40 La presente invención también se refiere al uso de los compuestos para la fabricación de composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir o mejorar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, en particular cáncer.
- 45 La presente invención también se refiere al uso de los compuestos según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir o mejorar neoplasia benigna o maligna, particularmente cáncer, tal como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades cancerosas descritas anteriormente.
- 50 La invención también se refiere a un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para usar en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades (hiper)proliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, que incluyen neoplasia benigna y maligna, incluido cáncer.
- La invención también se refiere al uso de un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 única o múltiples proteínas quinasas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis.
- La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades (hiper)proliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, que incluyen neoplasia benigna y maligna, incluido cáncer.
- La presente invención también se refiere al uso de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas, que pueden usarse para provocar sensibilización frente a antineoplásicos quimioterapéuticos y/o específicos de la diana.
- La presente invención también se refiere al uso de compuestos según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas, que pueden usarse para provocar sensibilización frente a la radioterapia de las enfermedades mencionadas en el presente documento, particularmente cáncer.
- La presente invención también se refiere al uso de los compuestos según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas, que pueden usarse en el tratamiento de enfermedades sensibles al tratamiento de

inhibición de proteína quinasa y diferentes de la neoplasia celular. Estas enfermedades no malignas incluyen, pero sin limitación, hiperplasia de próstata benigna, neurofibromatosis, dermatosis y síndromes mielodisplásicos.

La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos según la presente invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 5 La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos según la presente invención y coadyuvantes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se preparan mediante procedimientos que son conocidos de por sí y familiares para el experto en la técnica. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos de la invención (=compuestos activos) se usan bien como tales, o bien preferentemente en combinación con  
 10 coadyuvantes y/o excipientes farmacéuticos adecuados, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, píldoras, sellos, gránulos, cápsulas, comprimidos oblongos, supositorios, parches (por ejemplo como TTS), emulsiones (tales como, por ejemplo, microemulsiones o emulsiones en lípidos), suspensiones (tales como, por ejemplo, nanosuspensiones), geles, solubilizados o soluciones (por ejemplo soluciones estériles) o encapsulados en liposomas o como complejos de inclusión de beta-ciclodextrina o derivados de beta-ciclodextrina o  
 15 similares, siendo el contenido del compuesto activo de forma ventajosa de entre el 0,1 y el 95 % y en el que, mediante la elección apropiada de los coadyuvantes y/o excipientes, puede obtenerse una forma de administración farmacéutica (por ejemplo, una forma de liberación retardada o una forma entérica) que se adapte exactamente al compuesto activo y/o a la aparición deseada de actividad.

El experto en la técnica está familiarizado con coadyuvantes, vehículos, excipientes, diluyentes, vehículos o  
 20 coadyuvantes que son adecuados para las formulaciones, preparaciones o composiciones farmacéuticas deseadas teniendo en cuenta su conocimiento experto. Además de disolventes, pueden usarse gelificantes, bases de pomada y otros excipientes de compuestos activos, por ejemplo antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes (tales como, por ejemplo trirricinoleato de polioxietilenglicerol 35, PEG 400, Tween 80, Captisol, Solutol HS15 o similares), colorantes, complejantes, promotores de la permeación, estabilizantes, cargas,  
 25 aglutinantes, espesantes, disgregantes, tampones, reguladores del pH (para obtener, por ejemplo, formulaciones neutras, básicas o ácidas), polímeros, lubricantes, agentes de recubrimiento, propulsores, agentes de ajuste de la tonicidad, tensioactivos, sabores, edulcorantes o pigmentos.

En particular, se usan coadyuvantes y/o excipientes de un tipo apropiado a la formulación deseada y el modo de administración deseado.

- 30 La administración de los compuestos, composiciones o combinaciones farmacéuticas según la invención puede realizarse de cualquiera de los modos de administración generalmente aceptados disponibles en la técnica. Ejemplos ilustrativos de modos de administración adecuados incluyen la administración por vía intravenosa, oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal. Son preferentes las administraciones por vía oral e intravenosa.

En general, las composiciones farmacéuticas según la invención puede administrarse de modo que la dosis del  
 35 compuesto activo se encuentre en el intervalo habitual para inhibidores de la ruta de Pi3K/Akt. En particular, una dosis en el intervalo de 0,01 a 4000 mg del compuesto activo por día es preferente para un paciente adulto promedio que tiene un peso corporal de 70 kg. A este respecto, se debe indicar que la dosis es dependiente, por ejemplo, del compuesto específico usado, las especies tratadas, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto tratado, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, gravedad de la enfermedad que se está tratando  
 40 y la combinación farmacológica.

La composición farmacéutica puede administrarse en una monodosis por día o en múltiples subdosis, por ejemplo, de 2 a 4 dosis por día. Una monodosis de la composición farmacéutica puede contener, por ejemplo, de 0,01 mg a 4000 mg, preferentemente de 0,1 mg a 2000 mg, más preferentemente de 0,5 a 1000 mg, más preferentemente de 1 a 500 mg, del compuesto activo. Además, la composición farmacéutica puede adaptarse a una administración  
 45 semanal, mensual o incluso más infrecuente, por ejemplo usando un implante, por ejemplo un implante subcutáneo o intramuscular, usando el compuesto activo en forma de una sal escasamente soluble o usando el compuesto activo acoplado a un polímero.

La elección del régimen de dosificación óptimo y la duración de la medicación, en particular la dosis óptima y el modo de administración de los compuestos activos necesarios en cada caso puede determinarse por parte de un  
 50 experto en la técnica.

La presente invención se refiere también a combinaciones que comprenden uno o más primeros ingredientes activos seleccionados de entre los compuestos de la invención y uno o más segundos ingredientes activos seleccionados de entre antineoplásicos quimioterapéuticos y antineoplásicos específicos de la diana, por ejemplo para tratar, prevenir o mejorar enfermedades responsables o sensibles a la inhibición de la ruta de Pi3K/Akt, tales como enfermedades  
 55 proliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, particularmente cáncer, tal como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades cancerosas descritas anteriormente.

La invención también se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos según la presente invención como único(s) ingrediente(s) activo(s) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en la fabricación de productos farmacéuticos para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente.

5 Dependiendo de la enfermedad particular que se desea tratar o prevenir, pueden coadministrarse opcionalmente con los compuestos según la presente invención agentes activos terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar o prevenir esa enfermedad. Tal como se usan en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad particular se sabe que son apropiados para la enfermedad que se desea tratar.

10 Los antineoplásicos mencionados en el presente documento anteriormente como asociados de combinación de los compuestos según la presente invención se pretende que incluyan derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como, por ejemplo, sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 El experto en la técnica es consciente de la(s) dosis diaria(s) total(es) y de la(s) forma(s) de administración del agente o los agentes terapéuticos adicionales coadministrados. Dicha(s) dosis diaria(s) total(es) puede(n) variar en un intervalo amplio.

20 Al poner en práctica la presente invención, los compuestos según la presente invención pueden administrarse en politerapia de forma separada, secuencial, simultánea, concurrente o cronológicamente escalonada (tal como, por ejemplo, como formas monodosis combinadas, como formas monodosis separadas, como formas monodosis adyacentes discretas, como combinaciones fijas o no fijas, como kits de partes o como mezclas) con uno o más compuestos terapéuticos estándar (antineoplásicos quimioterapéuticos y/o específicos de la diana), en particular antineoplásicos conocidos en la técnica, tales como cualquiera de los mencionados anteriormente, por ejemplo.

25 En este contexto, la presente invención también se refiere a una combinación que comprende un primer ingrediente activo que es al menos un compuesto según la presente invención y un segundo ingrediente activo que es al menos un antineoplásico conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los mencionados anteriormente en el presente documento, para uso separado, de forma secuencial, simultáneo, concurrente o escalonado cronológicamente en el tratamiento, tal como, por ejemplo, en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas en el presente documento.

30 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un primer ingrediente activo que es al menos un compuesto según la presente invención y un segundo ingrediente activo, que es al menos un antineoplásico conocidos en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los mencionados anteriormente en el presente documento y, opcionalmente, un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, para uso separado, secuencial, simultáneo, concurrente o escalonado cronológicamente en el tratamiento.

La presente invención se refiere también a un producto de combinación que comprende

35 a) al menos un compuesto según la presente invención formulado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y

b) al menos un antineoplásico conocido en la técnica tal como, por ejemplo, uno o más de los mencionados anteriormente en el presente documento, formulados con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

40 La presente invención también se refiere a kits de partes que comprenden una preparación de un primer ingrediente activo que es un compuesto según la presente invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; una preparación de un segundo ingrediente activo, que es un antineoplásico conocido en la técnica, tal como uno de los mencionados anteriormente, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o escalonado cronológicamente en el tratamiento. Opcionalmente, dicho kit comprende instrucciones para su uso en el tratamiento, por ejemplo para tratar enfermedades hiperproliferativas y enfermedades responsables o sensibles a inhibición de la ruta Pi3K/Akt, tal como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, con más precisión, cualquiera de las enfermedades cancerosas descritas anteriormente.

45 La presente invención también se refiere a una preparación combinada que comprende al menos un compuesto según la presente invención y al menos un antineoplásico conocido en la técnica para administración simultánea, concurrente, secuencial o separada.

50 La presente invención también se refiere a combinaciones, composiciones, formulaciones, preparaciones o kits según la presente invención que tienen actividad inhibidora de la ruta Pi3K/Akt.

Además, la presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar en politerapia enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tal como, por ejemplo, cáncer, en un paciente que comprende la administración de una combinación, composición, formulación, preparación o kit tal como se describe en el presente documento a dicho paciente con necesidad de ello.

- Además, la presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar enfermedades proliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tal como, por ejemplo, cáncer, en un paciente que comprende administrar en politerapia de forma separada, simultánea, concurrente, secuencial o escalonada cronológicamente una cantidad farmacéuticamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según la presente invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más antineoplásicos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, uno o más de los mencionados en el presente documento, a dicho paciente con necesidad de ello.
- Además también, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar, prevenir o mejorar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo neoplasia benigna o maligna, por ejemplo cáncer, particularmente cualquiera de las enfermedades cancerosas mencionadas en el presente documento, en un paciente que comprende administrar por separado, de forma simultánea, concurrente, secuencial o cronológicamente escalonada a dicho paciente con necesidad de ello una cantidad de un primer compuesto activo, que es un compuesto según la presente invención, y una cantidad de al menos un segundo compuesto activo, siendo dicho al menos un segundo compuesto activo un agente terapéutico estándar, particularmente al menos un antineoplásico conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los antineoplásicos quimioterapéuticos y específicos de la diana mencionados en el presente documento, en el que las cantidades del primer compuesto activo y dicho segundo compuesto activo tiene como consecuencia un efecto terapéutico.
- Además también, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar, prevenir o mejorar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, por ejemplo cáncer, particularmente cualquiera de las enfermedades cancerosas mencionadas en el presente documento, en un paciente que comprende administrar una combinación según la presente invención.
- Además, la presente invención se refiere también al uso de una composición, combinación, formulación, preparación o kit según la presente invención en la fabricación de un producto farmacéutico, tal como, por ejemplo, un envase comercial o un medicamento, para tratar, prevenir o mejorar enfermedades hiperproliferativas, tales como, por ejemplo, cáncer y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, particularmente las enfermedades mencionadas en el presente documento, tales como, por ejemplo, neoplasia maligna o benigna.
- La presente invención se refiere también a un envase comercial que comprende uno o más compuestos de la presente invención junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más antineoplásicos quimioterapéuticos y/o específicos de la diana, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados en el presente documento.
- La presente invención se refiere también a 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, secuencial o separado con uno o más antineoplásicos quimioterapéuticos y/o específicos de la diana, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados en el presente documento.
- La presente invención se refiere también a un envase comercial que comprende uno o más antineoplásicos quimioterapéuticos y/o específicos de la diana, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados en el presente documento, junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más compuestos según la presente invención.
- Las composiciones, combinaciones, preparaciones, formulaciones, kits o envases mencionados en el contexto de la politerapia según la presente invención también pueden incluir más de uno de los compuestos según la presente invención y/o más de uno de los antineoplásicos conocidos en la técnica mencionados.
- El primer y el segundo ingrediente activo de una combinación o kit de partes según la presente invención puede proporcionarse como formulaciones separadas (es decir, independientemente uno de otro), que se ponen juntos subsiguientemente para su uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o cronológicamente escalonado en politerapia; o se envasan y se presentan juntos como componentes separados de un envase de combinación para el uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o cronológicamente escalonado en politerapia.
- El tipo de formulación farmacéutica del primer y el segundo ingrediente activo de una combinación o kit de partes según la presente invención puede ser junto, es decir, ambos ingredientes se formulan en comprimidos o cápsulas separados, o puede ser diferente, es decir, adaptado para formas de administración diferentes, tales como, por ejemplo, un ingrediente activo se formula como comprimido o cápsula y el otros se formula, por ejemplo, para administración por vía intravenosa.
- Las cantidades del primer y el segundo ingredientes activos de las combinaciones, composiciones o kits según la presente invención pueden comprender conjuntamente una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento, prevención o mejora de enfermedades hiperproliferativas y/o un trastorno responsable de inducción de apoptosis, particularmente una de las enfermedades mencionadas en el presente documento, tales como, por ejemplo,

neoplasia maligna o benigna, especialmente cáncer, como cualquiera de las enfermedades cancerosas mencionadas en el presente documento.

Además, los compuestos según la presente invención pueden usarse en el tratamiento de cáncer prequirúrgico o posquirúrgico.

5 Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con radioterapia.

Una combinación según la presente invención puede referirse a una composición que comprende tanto el compuesto o los compuestos según la presente invención y el otro o los otros antineoplásicos activos en una combinación fija (forma de monodosis fija), o un envase de medicamento que comprende los dos o más ingredientes activos como formas de dosificación separadas discretas (combinación no fija). En caso de un envase de medicamento que comprende los dos o más ingredientes activos, los ingredientes activos se envasan preferentemente en envases alveolados, que son adecuados para mejorar el cumplimiento.

10 Cada blíster contiene preferentemente los medicamentos que se van a tomar en un día de tratamiento. Si los medicamentos se van a tomar en momentos diferentes del día, los medicamentos pueden disponerse en secciones diferentes del blíster según intervalos diferentes de momentos del día en los que deben tomarse los medicamentos (por ejemplo mañana y tarde o mañana, mediodía y tarde). Las cavidades alveoladas para los medicamentos que se van a tomar juntos en un momento particular del día se acomodan en el intervalo respectivo de momentos del día. Los diversos momentos del día, por supuesto, también se ponen en el blíster de un modo claramente visible. También es posible, por supuesto, por ejemplo para indicar un periodo en el que los medicamentos deben tomarse, por ejemplo indicando los momentos.

15 Las secciones diarias pueden representar una línea del blíster y los momentos del día se identifican después en secuencia cronológica en esta columna.

Los medicamentos que pueden tomarse juntos en un momento particular del día se disponen conjuntamente en el momento apropiado del blíster, preferentemente a una distancia estrecha, permitiendo que se saquen presionando el envase fácilmente y que tienen el efecto de que la retirada de la forma de dosificación del envase alveolado no se olvide.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención con mayor detalle, sin restringirla. Otros compuestos según la invención, de los que no se describe la preparación explícitamente, pueden prepararse de un modo análogo.

Los compuestos que se mencionan en los ejemplos y las sales de los mismos representan realizaciones preferentes de la invención, así como una reivindicación que abarca todas las subcombinaciones de los restos del compuesto de fórmula (I) tal como se divulga en los ejemplos específicos.

El término "según" dentro de la sección experimental se usa en el sentido de que el procedimiento al que se refiere se usa "análogamente a".

### Parte experimental

La tabla siguiente enumera las abreviaturas usadas en este párrafo y en la sección de Ejemplos siempre que no se expliquen en el cuerpo del texto. Las formas de los picos de RMN se indican tal como aparecen en los espectros; no se han considerado posibles efectos de orden superior. Las denominaciones químicas se generaron usando AutoNom2000 implementado en MDL ISIS Draw. En algunos casos, se usaron las denominaciones generalmente aceptadas de reactivos disponibles comercialmente en vez de las denominaciones generadas por AutoNom2000. Los compuestos e intermedios producidos según los procedimientos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida por el experto en la técnica y existen varios modos de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede no ser necesaria una purificación. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cristalización. En algunos casos, pueden eliminarse impurezas por agitación usando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cromatografía. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por HPLC preparativa. En algunos casos, los procedimientos de purificación tal como se han descrito anteriormente pueden proporcionar los compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad básica o ácida suficiente en la forma de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente básico, una sal de trifluoroacetato o formiato, por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente ácido, una sal de amonio, por ejemplo. Una sal de este tipo puede transformarse bien en su forma de base libre o bien en su forma de ácido libre, respectivamente, mediante diversos procedimientos conocidos por el experto en la técnica, o usarse como sales en ensayos biológicos subsiguientes. Debe entenderse que la forma específica (por ejemplo sal, base libre,...) de un compuesto de la presente invención aislado tal como se describe en el presente documento no es necesariamente la única forma en la que dicho compuesto puede aplicarse a un ensayo biológico para cuantificar la actividad biológica específica.

55

**Significado de las abreviaturas**

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
Ac	acetilo
ACN	acetonitrilo
a	ancho
d	doblete
DBU	diaza(1,3)biciclo[5.4.0]undecano
dd	doblete de dobletes
DCM	diclorometano
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
eq.	equivalente
ESI	ionización por electropulverización
EtOAc	acetato de etilo
HBTU	hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
CL-EM	cromatografía líquida-espectrometría de masas
m	multiplete
EM	espectrometría de masas
NBS	N-bromosuccinimida
NIS	N-yodosuccinimida
NMP	N-metilpirrolidinona
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm.
c	cuartete
qn	quintete
rf	a reflujo
t.a. o ta	temperatura ambiente
Tr	tiempo de retención (en minutos), medido por CLUR con un procedimiento estándar, a menos que se indique
s	singlete
t	triplete
CCF	cromatografía en capa fina;
THF	tetrahidrofurano

Otras abreviaturas tienen sus significados habituales de por sí para el experto.

Los diversos aspectos de la invención descritos en la presente solicitud se ilustran mediante los ejemplos siguientes que no pretenden limitar la invención de ningún modo.

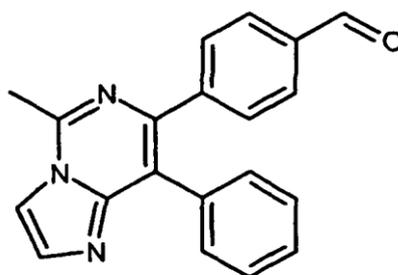
### Ejemplos

#### 5 Procedimientos estándar de CLUR-EM

La CLUR-EM analítica se realizó en las condiciones siguientes a menos que se indique lo contrario. Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS ZQ4000; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05 %, Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05 %; gradiente: 0-1,6 min 1-99 % de B, 1,6-2,0 min 99 % de B; caudal 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; Inyección: 2 µl; DAD scan: 210-400 nm. Las masas (m/z) se comunicaron a partir de la ionización por electropulverización en modo positivo a menos que se indique el modo negativo (ES-).

### Ejemplos de intermedios

#### Ejemplo de intermedio 1.0: 4-(5-metil-8-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)benzaldehído



#### 15 Etapa 1: 2-metil-5-fenil-pirimidina-4,6-diol

A una mezcla de NaOEt (19,7 g, 0,275 mol) en EtOH (140 ml) se añadió 2-fenil-malonamida (10 g, 55 mmol). A la suspensión espesa resultante se añadió EtOAc (90,4 ml, 110 mmol) gota a gota. La mezcla se diluyó con EtOH (60 ml) y se calentó con agitación vigorosa durante 2 h a 50 °C. La reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua fría con hielo (175 ml). La solución resultante se trató con ácido clorhídrico acuoso concentrado (90 ml) y el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5 M (40 ml) y se secó, proporcionando el compuesto del título bruto, que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

#### Etapa 2: 4,6-dibromo-2-metil-5-fenil-pirimidina

Una mezcla de 2-metil-5-fenil-pirimidina-4,6-diol (3,69 g) y POBr<sub>3</sub> (10,4 g, 2 eq.) se calentó a 180 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a 0 °C, la reacción se inactivó con agua helada con hielo y se agitó vigorosamente antes de filtrar la suspensión resultante. El residuo se evaporó conjuntamente con tolueno y se secó, dando el compuesto del título bruto, que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

#### Etapa 3: 6-bromo-2-metil-5-fenil-pirimidina-4-ilamina

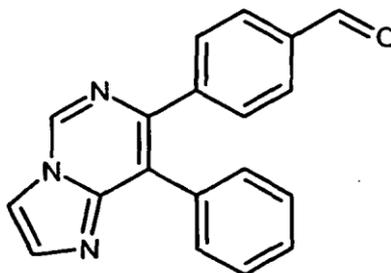
Una mezcla de 4,6-dibromo-2-metil-5-fenil-pirimidina (3,2 g) y una solución de amoníaco en EtOH (2 M, 50 ml) se calentó a 100 °C durante la noche. El control de la reacción (CL-EM) indicó una conversión incompleta, por lo que se añadió amoníaco acuoso (25 %, 10 eq.) y la mezcla se calentó a 120 °C. Después de enfriar, los compuestos volátiles se eliminaron al vacío, el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno y se secó, dando el compuesto del título bruto, que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

#### Etapa 4: 4-(6-amino-2-metil-5-fenil-pirimidin-4-il)-benzaldehído

Se suspendió 6-bromo-2-metil-5-fenil-pirimidin-4-ilamina (2,59 g) en dioxano (65 ml) y se añadieron sucesivamente, con corriente de nitrógeno, ácido 4-formilfenilborónico (1,90 g, 9,8 mmol), una solución acuosa de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M, 39,2 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,417 g, 0,5 mmol). La reacción se calentó en atmósfera de nitrógeno a 115 °C durante 6 días. Después de enfriar, la reacción se agitó a ta durante 2 días adicionales antes de filtrar la reacción a través de un lecho de gel de sílice y el filtrado se repartió entre NH<sub>4</sub>Cl acuoso y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía en gel de sílice dando el compuesto del título.

**Etapa 5: 4-(5-metil-8-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)benzaldehído**

Se suspendió 4-(6-amino-2-metil-5-fenil-pirimidin-4-il)-benzaldehído (500 mg, 1,7 mmol) en EtOH (4 ml), se trató con cloroacetaldehído (50 % en agua, 10 eq.) y la mezcla se calentó a 100 °C con irradiación de microondas durante 45 minutos. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío y se evaporó conjuntamente con tolueno. La purificación se realizó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: tolueno: dioxano 7: 3) dando el compuesto del título.

**Ejemplo de intermedio 2.0: 4-(8-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)benzaldehído****Etapa 1: 5-fenil-pirimidina-4,6-diol**

A una mezcla de NaOEt (79 g, 1,1 mol) en EtOH (650 ml) se añadió 2-fenil-malonamida (40 g, 0,22 mmol). A la suspensión resultante se añadió formiato de etilo (36 ml, 0,44 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó durante 2 h a 50 °C antes de enfriar la reacción a 0 °C y se inactivó con agua (700 ml) y ácido clorhídrico acuoso (6 N, 360 ml). El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5 N y se secó dando el compuesto del título bruto, que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,95 (s ancho, 2H), 8,07 (s, 1 H), 7,2-7,5 (m, 5H) ppm.

**Etapa 2: 4,6-dibromo-5-fenil-pirimidina**

Una mezcla de 5-fenil-pirimidina-4,6-diol (34,8 g) y POBr<sub>3</sub> (106 g, 2 eq.) se calentó a 180 °C durante 40 minutos. Después de enfriar a ta, la reacción se inactivó con agua (500 ml) cuidadosamente. El precipitado se filtró y se secó dando el compuesto del título bruto, que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

**Etapa 3: 6-bromo-5-fenil-pirimidina-4-ilamina**

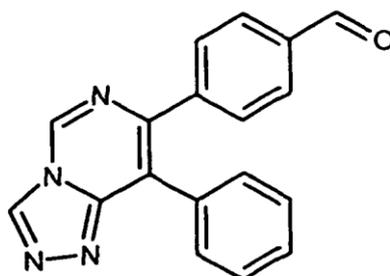
Una mezcla de 4,6-dibromo-5-fenil-pirimidina (52,5 g) y una solución de amoniaco en EtOH (2 M, 835 ml) se calentó a reflujo durante 30 horas. Se añadieron porciones adicionales de 15 eq. de amoniaco en MeOH (7 M) después de 2, 6 y 20 horas. Después de enfriar, los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se suspendió en agua (300 ml). El precipitado se separó por filtración y se secó dando el compuesto del título bruto, que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

**Etapa 4: 4-(6-amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-benzaldehído**

A una mezcla de 6-bromo-5-fenil-pirimidin-4-ilamina (15 g, 60 mmol) y ácido 4-formilfenilborónico (11,7 g, 78 mmol), en dioxano (400 ml), se añadió una solución de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M, 120 ml) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2.4 g, 3 mmol). La reacción se calentó a reflujo en atmósfera de un gas inerte durante 18 horas. Después de enfriar, la reacción se inactivó repartiéndola entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía en gel de sílice dando el compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,92 (s, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 7,71 (d, 2H), 7,32-7,42 (m, 5H), 7,17 (d, 2H) ppm.

**Etapa 5: 4-(8-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)benzaldehído**

Se suspendió 4-(6-amino-2-metil-5-fenil-pirimidin-4-il)-benzaldehído (7,5 g, 27,2 mmol) en EtOH (55 ml), se trató con cloroacetaldehído (50 % en agua, 272 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C con irradiación de microondas durante 20 minutos. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío y la purificación se realizó mediante cromatografía en gel de sílice dando el compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,98 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 8,2 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 7, (m, 5H) pm.

**Ejemplo de intermedio 3.0: 4-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-7-il)benzaldehído****Etapa 1: (6-bromo-5-fenil-pirimidina-4-il)-hidrazina**

5 Una mezcla de 4,6-dibromo-5-fenil-pirimidina (20 g) y EtOH (150 ml) se trató con hidrato de hidrazina (9,56 g, 191 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 45 minutos. La reacción se concentró al vacío y el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno (2x) y se secó, dando el compuesto del título bruto, que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente. EM (M+1): 265,0, 267,0 (isótopos de Br)

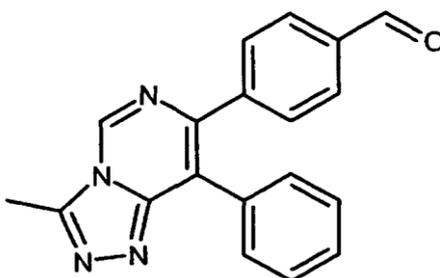
**Etapa 2: 7-bromo-8-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina**

10 Se suspendió (6-bromo-5-fenil-pirimidina-4-il)-hidrazina (11 g, 41,5 mmol) en ortoformiato de trietilo (300 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron casi completamente al vacío y la suspensión resultante se enfrió y el sólido se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante recristalizó a partir de EtOH dando el compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,78 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 7,51-7,6 (m, 5H) . EM (M+1): 275,1, 277,1 (isótopos de Br)

**Etapa 3: 4-(8-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-7-il)benzaldehído**

15 Una mezcla de 7-bromo-8-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina (0,55 g, 2 mmol), ácido 4-formilfenilborónico (0,39 g, 2,6 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,6 g, 8 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (2 ml) se purgó con nitrógeno y se trató con Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (82 mg, 0,1 mmol) . La reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar, la reacción se filtró a través de celite, se lavó con EtOH (200 ml) y la mezcla se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, y se concentraron al vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía dando el compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,0 (s, 1H), 9,5 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,38-7,45 (m, 5H) ppm. EM (M+1): 301,2.

20

**Ejemplo de intermedio 4.0: 4-(3-metil-8-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-7-il)benzaldehído****Etapa 1: 7-bromo-3-metil-8-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina**

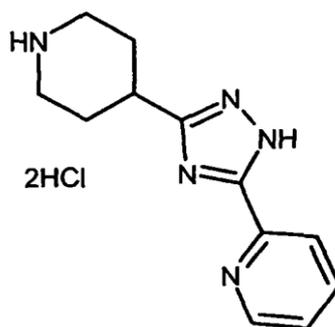
25 Se suspendió (6-bromo-5-fenil-pirimidina-4-il)-hidrazina (10 g, 37,7 mmol) en ortoacetato de trietilo (300 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron casi completamente al vacío y la suspensión resultante se enfrió y el sólido se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante recristalizó a partir de EtOH dando el compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,62 (s, 1H), 7,55 (m, 5H), 2,49 (señal parcialmente oscurecida por el disolvente). EM (M+1): 289,1, 291,1 (isótopos de Br)

**Etapa 2: 4-(3-metil-8-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-7-il)benzaldehído**

30 Una mezcla de 7-bromo-3-metil-8-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina (0,825 g, 3 mmol), ácido 4-formilfenilborónico (0,584 g, 3,9 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,9 g, 12 mmol) en dioxano (30 ml) y agua (3 ml) se purgó con nitrógeno y se trató con Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (123 mg, 0,15 mmol) . La reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar, la

reacción se filtró a través de celite, se lavó con EtOH (200 ml) y la mezcla se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, y se concentraron al vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía dando el compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,0 (s, 1H), 9,8 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,4 (m, 5H) 2,52 (señal parcialmente oscurecida por el disolvente) ppm. EM (M+1): 315,1.

**Ejemplo de intermedio 5.0: diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina** (procedimientos alternativos descritos en el documento US4011218 o el documento WO02005100344)



#### Etapa 1: piridina-2-carbohidrazonamida

10 Una solución de piridina-2-carbonitrilo, 20 g (192 mmol), hidrato de hidrazina (3 eq.) en etanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La masa de reacción se diluyó después con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío proporcionando el compuesto deseado. EM (M+1): 137,28 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,53 (d, 1H, J=8 y 2,3 Hz), 8,02 (d, 1H, J=7,8 y 2,1 Hz), 7,72 (t, 1H, J=8,2 y 2Hz), 7,29 (t, 1H, J=8,4 y 2,1 Hz), 5,42 (s ancho, 2H), 4,60 (s ancho, 2H) ppm.

#### 15 Etapa 2: 4-(((2Z)-2-[amino(piridin-2-il) metilideno]hidrazinil)carbonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

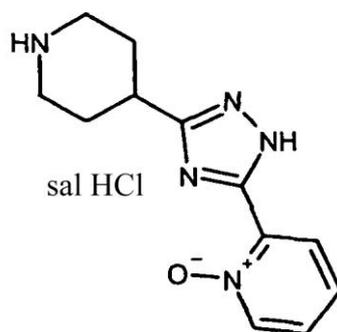
A una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico, 37g (167 mM), en diclorometano (300 ml) se añadió carbonildiimidazol (1 eq.) en porciones pequeñas en un periodo de 30 min. Después se añadió piridina-2-carbohidrazonamida a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó el diclorometano y la masa de reacción se agitó después en agua durante 30 min. El sólido precipitado se filtró y se secó proporcionando el compuesto deseado. EM (M+1): 348,07 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,75 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J=4,5Hz), 8,10 (d, 1H, J=8,3Hz), 7,75 (dt, 1H, J=8,2 y 1,3Hz), 7,34 (dt, 1H, J=7,9 y 1,5Hz), 4,18 (s ancho, 2H), 3,46 (s, 1H), 2,88 (t, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,72 (m, 4H), 1,47 (s, 9H) ppm.

#### Etapa 3: 4-[5-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il] piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

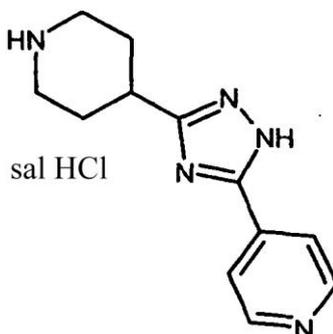
25 El 4-(((2Z)-2-[amino(piridin-2-il)metilideno]hidrazinil)carbonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo 45 g (129 mmol) obtenido en la etapa 2 se fundió a 220 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Después la reacción se enfrió a 150 °C y se añadió etanol hasta que se disolvió el sólido. Después el etanol se evaporó proporcionando el compuesto deseado bruto, contaminado con 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina. EM (M+1): 330,5 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): δ 9,11 (s, 1 H), 8,74 (dd, 1 H, J= 4,8 y 1,3 Hz), 8,17 (dt, 2H, J=8,2 & 2,1 Hz), 7,66 (dt, 1H, J=8,0 y 1,3 Hz), 3,34 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,28 (s, 9H) ppm.

#### 30 Etapa 4: clorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

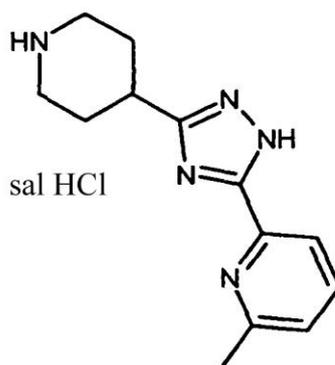
A una solución del 4-[5-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo bruto 39 g (111 mmol) en 50 ml de metanol se añadieron 100 ml de solución de HCl en dioxanos y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, el sólido precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo frío, obteniéndose clorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): δ 9,11 (s, 1 H), 8,97 (s, 1H), 8,74 (dd, 1H, J= 4,8 y 1,3 Hz), 8,17 (dt, 2H, J=8,2 y 2,1 Hz), 7,66 (dt, 1H, J=8,0 y 1,3 Hz), 3,34 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (m, 2H) ppm.

**Ejemplo de intermedio 6.0: sal clorhidrato de 1-óxido de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina**

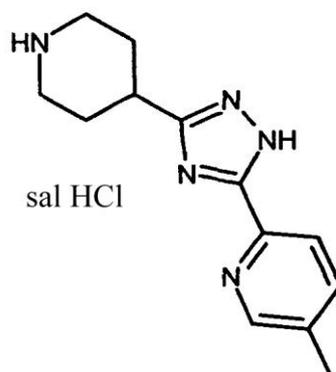
5 Este intermedio se preparó según diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,15 (s ancho, 1 H), 8,93 (s ancho, 1 H), 8,43-8,46 (m, 1 H), 8,22-8,25 (m, 1 H), 7,5-7,53 (m, 1 H), 3,23-3,28 (m, 2H), 2,95-3,15 (m, 3H), 2,09-2,15 (m, 2H), 1,86-1,99 (m, 2H).

**Ejemplo de intermedio 7.0: sal clorhidrato de 4-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina**

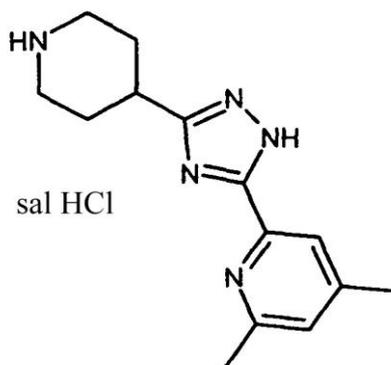
Este intermedio se preparó según diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo de intermedio 5.0)

**10 Ejemplo de intermedio 8.0: sal clorhidrato de 2-metil-6-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina**

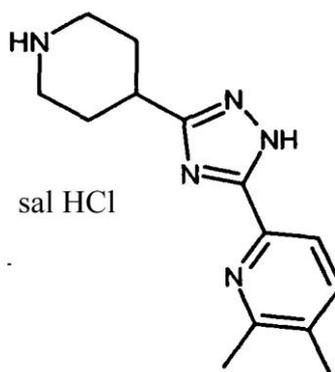
Este intermedio se preparó según diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo de intermedio 5.0) RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,16-9,24 (m, 2H), 8,04-8,15 (m, 2H), 7,59 (d, 1 H), 3,15-3,30 (m, 3H), 2,96-3,06 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,14-2,18 (m, 2H), 1,93-2,04 (m, 2H) ppm.

**Ejemplo de intermedio 9.0: sal clorhidrato de 5-metil-2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina**

5 Este intermedio se preparó según diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo de intermedio 5.0) EM (M+1): 244,1 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,70-8,66 (m, 2H), 8,54 (d, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 3,27-3,32 (m, 2H), 2,97-3,16 (m, 3H), [3H oscurecido por el disolvente], 2,12-2,16 (m, 2H), 1,86-1,99 (m, 2H) ppm.

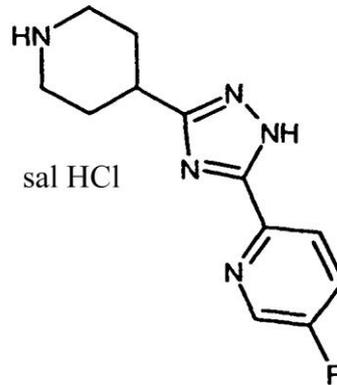
**Ejemplo de intermedio 10.0: sal clorhidrato de 2,4-dimetil-6-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina**

Este intermedio se preparó según diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo de intermedio 5.0) EM (M+1): 258,33; CLUR-EM: Tr = 0,47 min; m/z = 258,33.

**10 Ejemplo de intermedio 11.0: sal clorhidrato de 2,3-dimetil-6-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina**

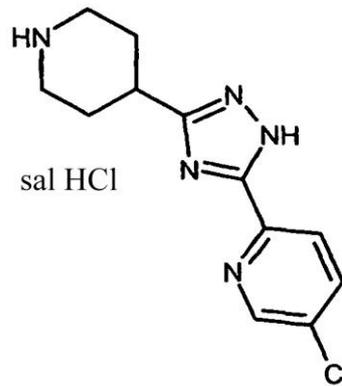
Este intermedio se preparó según diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo de intermedio 5.0) CLUR-EM: Tr = 0,50 min; m/z = 258,27.

**Ejemplo de intermedio 12.0: sal clorhidrato de 5-fluoro-2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina**



Este intermedio se preparó según diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo de intermedio 5.0) CLUR-EM: Tr = 0,49 min; m/z = 248,22.

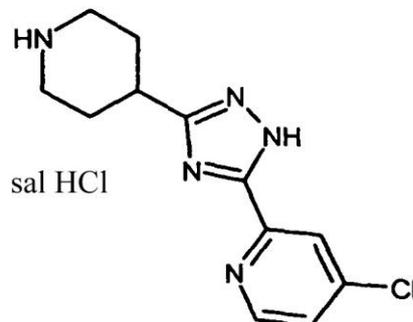
**Ejemplo de intermedio 13.0: sal clorhidrato de 5-cloro-2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina**



5

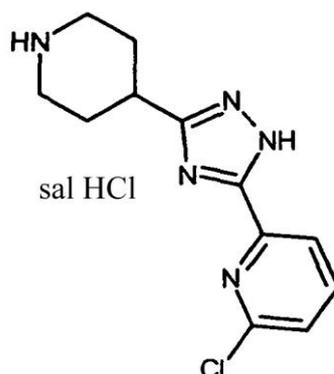
Este intermedio se preparó según diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo de intermedio 5.0)

**Ejemplo de intermedio 14.0: sal clorhidrato de 4-cloro-2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina**



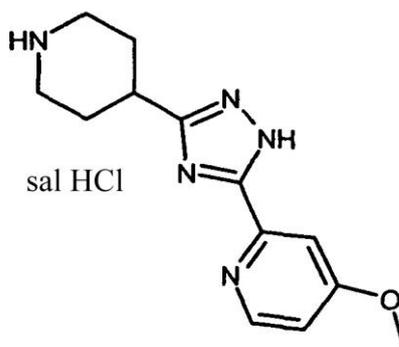
10 Este intermedio se preparó según diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo de intermedio 5.0) EM (M+1): 264,23; CLUR-EM: Tr = 0,58 min; m/z = 264,23.

**Ejemplo de intermedio 15.0: sal clorhidrato de 2-cloro-6-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina**



Este intermedio se preparó según diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo de intermedio 5.0) CLUR-EM: Tr = 0,50 min; m/z = 264,21.

**Ejemplo de intermedio 16.0: sal clorhidrato de 4-metoxi-2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina**



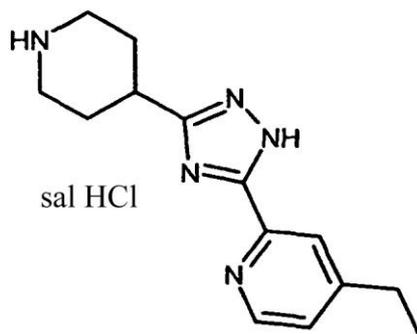
5

Este intermedio se preparó según diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo de intermedio 5.0)

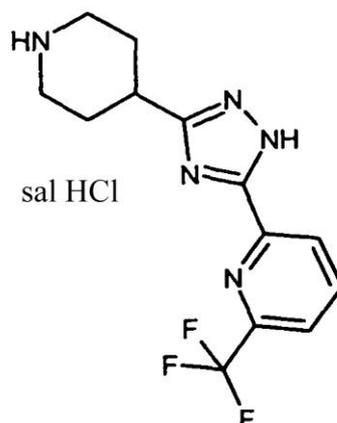
**Ejemplo de intermedio 17.0: sal clorhidrato de 2-metoxi-5-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina**



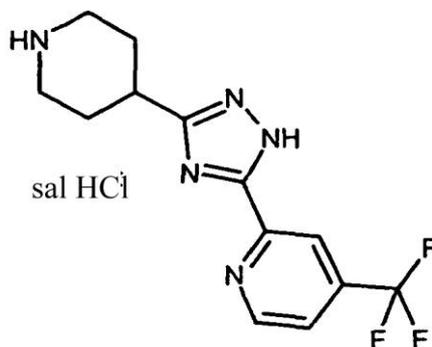
10 Este intermedio se preparó según diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo de intermedio 5.0) EM (M+1): 260,26; CLUR-EM: Tr = 0,55 min; m/z = 260,26.

**Ejemplo de intermedio 18.0: sal clorhidrato de 4-etil-2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina**

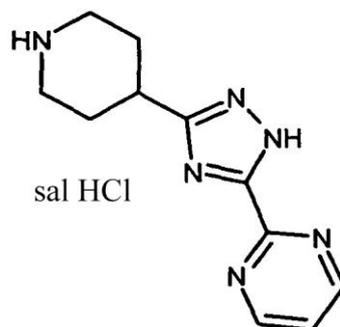
Este intermedio se preparó según diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo de intermedio 5.0) EM (M+1): 258,29; CLUR-EM: Tr = 0,60 min; m/z = 258,29.

**5 Ejemplo de intermedio 19.0: sal clorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-6-trifluorometil-piridina**

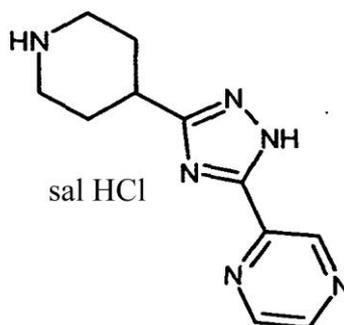
Este intermedio se preparó según diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo de intermedio 5.0) EM (M+1): 298,1 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ , señales características):  $\delta$  9,16 (s ancho, 1 H), 8,93 (s ancho, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,19 (t, 1 H), 7,93 (dd, 1 H) ppm.

**10 Ejemplo de intermedio 20.0: sal clorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-trifluorometil-piridina**

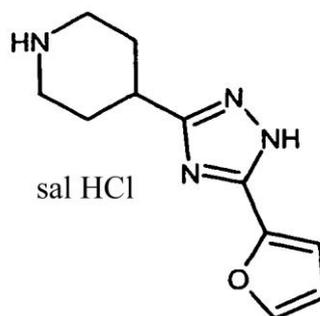
Este intermedio se preparó según diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo de intermedio 5.0) RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, 400 MHz):  $\delta$  9,22 (m, 1H), 9,0 (m, 1 H), 8,93 (d, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,86 (d, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,13-2,17 (m, 2H), 1,91-2,01 (m, 2H) ppm.

**Ejemplo de intermedio 21.0: sal clorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirimidina**

Preparada según diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo de intermedio 5.0) RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,17-8,98 (m, 2H), 8,93 (d, 2H), 7,57 (t, 1 H), 3,24-3,29 (m, 2H), 2,95-3,18 (m, 3H), 2,11-2,16 (m, 2H), 1,88-2,00 (m, 2H) ppm.

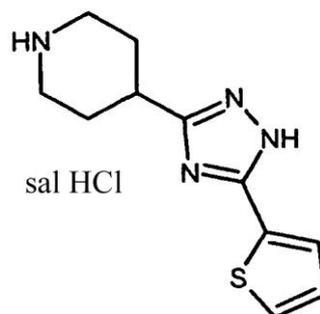
**5 Ejemplo de intermedio 22.0: sal clorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirazina**

Se preparó según diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo de intermedio 5.0) EM (M+1): 231,21; CLUR-EM: Tr = 0,51 min; m/z = 231,21.

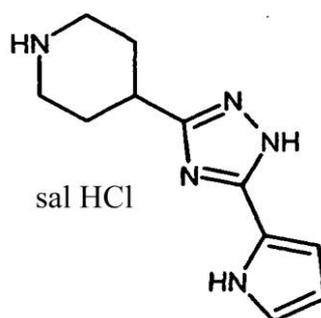
**Ejemplo de intermedio 23.0: sal clorhidrato de 4-(5-furan-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidina**

10

Preparada según diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo de intermedio 5.0)

**Ejemplo de intermedio 24.0: sal clorhidrato de 4-(5-tiofen-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidina**

Preparada según diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo de intermedio 5.0)

**Ejemplo de intermedio 25.0: sal clorhidrato de 4-[5-(1H-pirrol-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidina**

5

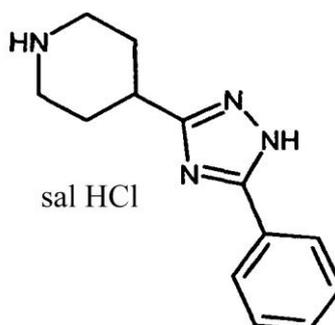
**Etapas 1:** 1H-pirrol-2-carbohidrazonamida

Una solución de 10g de 1H-pirrol-2-carbonitrilo y 1 eq de metóxido de sodio en 20 ml de etanol se agitó durante 10 min. Después se añadió hidrato de hidrazina (3 eq.) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó después con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío proporcionando el compuesto deseado.

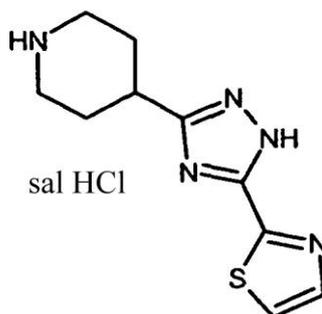
10

**Etapas 2:** 4-[5-(1H-pirrol-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]piperidina (procedimiento de 3 etapas) La síntesis adicional se realizó de forma análoga a la síntesis de diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo de intermedio 5.0, etapas 2 a 4) excepto en que se sustituyó 1H-pirrol-2-carbohidrazonamida por piridina-2-carbohidrazonamida en la etapa 2.

15

**Ejemplo de intermedio 26.0: sal clorhidrato de 4-(5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidina**

Preparada según sal clorhidrato de 4-[5-(1H-pirrol-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidina (ejemplo de intermedio 25.0).

**Ejemplo de intermedio 27.0: sal clorhidrato de 4-(5-tiazol-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidina****Etapa 1: 2-trimetilsilanil-tiazol**

- 5 A una mezcla de 40,6 ml de n-butillitio (1,6 M en hexano) y 18 ml de dietiléter se añadió gota a gota a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  una solución de 5,03 g de tiazol disueltos en 59 ml de dietiléter. Después de 30 min se añadieron a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  6,41 g de cloruro de trimetilsililo disueltos en 59 ml de dietiléter. La mezcla de reacción se agitó a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se evaporó. El residuo se destiló, proporcionando el producto deseado.

**Etapa 2: Tiazol-2-il-iminocarbonilhidrazina**

- 10 Se agitaron 10,0 g de 2-trimetilsilanil-tiazol y 11,5 g de cianuro de tolisulfonilo a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 5 h. La mezcla se diluyó con THF y se añadieron 9,83 g de hidrato de hidrazina a  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) proporcionando el producto deseado.

**Etapa 3: éster terc-butílico del ácido 4-[N'-(imino-tiazol-2-il-metil)-hidrazinocarbonil]-piperidina-1-carboxílico**

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

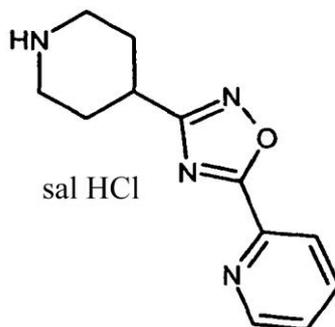
**Etapa 4: éster terc-butílico del ácido 4-(5-tiazol-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico**

- 20 Se calentaron 8,00 g del éster terc-butílico del ácido 4-[N'-(imino-tiazol-2-il-metil)-hidrazinocarbonil]-piperidina-1-carboxílico a  $220\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El material fundido transparente se agitó a esta temperatura durante 15 min. El material fundido se enfrió a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadieron cuidadosamente 42 ml de etanol. El disolvente se eliminó obteniéndose el producto bruto, una mezcla del producto deseado y 4-(5-tiazol-2-il-1H-[1,2,4] triazol-3-il)-piperidina. Esta mezcla se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

- 25 **Etapa 5: clorhidrato de 4-(5-tiazol-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidina**

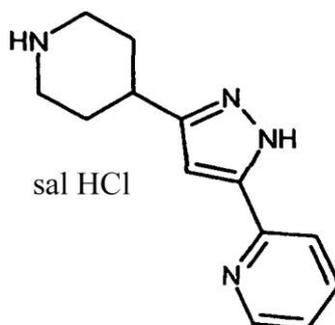
La mezcla de 7,59 g del producto bruto obtenido en el etapa 4 se disolvió en dioxano y se añadieron lentamente 68 ml de solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano. El producto tenía una apariencia de aceite. Después de añadir 542 ml de metanol el aceite se disolvió. La solución se agitó durante la noche hasta la precipitación del producto cristalino.

**Ejemplo de intermedio 28.0: sal clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piridina**



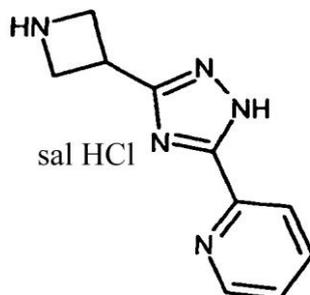
Puede prepararse según procedimientos proporcionados en el documento WO2006065601.

**Ejemplo de intermedio 29.0: sal clorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-pirazol-3-il)-piridina**



5 Puede prepararse según procedimientos proporcionados en el documento WO2004096131.

**Ejemplo de intermedio 30.0: sal clorhidrato de 2-(5-azetidín-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina**



**Procedimiento A**

**Etapla 1: piridina-2-carbohidrazonamida**

10 Una solución de piridina-2-carbonitrilo 20 g (192 mmol) e hidrato de hidrazina (3 eq.) en etanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La masa de reacción se diluyó después con agua, se extrajo con acetato de etilo y la porción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío proporcionando el compuesto deseado. EM (M+1): 137,07 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,53 (d, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,72 (t, 1 H), 7,29 (t, 1H), 5,42 (bs, 2H), 4,60 (s ancho, 2H) ppm.

15

**Etapa 2: éster terc-butílico del ácido 3-[1-amino-1-piridin-2-il-met-(Z)-ilideno-hidrazinocarbonil]-azetidina-1-carboxílico**

5 A una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico en diclorometano (0,56 ml por mmol de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico) se añadió carbonildiimidazol (1 eq.) en porciones pequeñas en un periodo de 30 min. Después se añadió piridina-2-carbohidrazonamida a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y la masa de reacción se agitó después en agua durante 30 min. El sólido precipitado se filtró y se secó proporcionando el compuesto deseado. EM (M+1): 319,93 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,90 (s, 1 H), 8,53 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,75-7,70 (m, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 6,44 (s, 2H), 4,24-4,17 (m, 4H), 4,09-4,03 (m, 1 H), 1,45 (s, 9H) ppm.

**10 Etapa 3: éster terc-butílico del ácido 3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico**

El éster terc-butílico del ácido 3-[1-amino-1-piridin-2-il-met-(Z)-ilideno-hidrazinocarbonil]-azetidina-1-carboxílico obtenido en la etapa 2 se fundió a 220 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Después la reacción se enfrió hasta que el etanol pudo añadirse con seguridad al material fundido todavía caliente. Se añadió etanol suficiente hasta que se disolvió el sólido. El etanol se evaporó proporcionando el compuesto bruto deseado, que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente. EM (M+1): 302,35 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,97 (s ancho, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 8,24 (d, 1H), 7,89 (t, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 4,3-4,27 (m, 4H), 4,03-4,0 (m, 1 H), 1,46 (s, 9H) ppm.

**20 Etapa 4: sal clorhidrato de 2-(5-azetidina-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina**

Se suspendió éster terc-butílico del ácido 3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidina-1-carboxílico (3,13 g, 10,39 mmol) en una solución de HCl en dioxano (4 M, 80 ml) y se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con dietiléter, se filtró y el residuo se suspendió en acetonitrilo y se agitó durante 45 min a ta. El sólido (hidroscópico) se aisló por filtración, se disolvió parcialmente en metanol caliente y la adición de dietiléter tuvo como consecuencia la precipitación de un sólido pegajoso amarillo que no se pudo filtrar. La mezcla se concentró al vacío y se secó en un horno de vacío (40 °C), obteniéndose el compuesto deseado como un sólido amarillo claro. EM (M+1): 202,13 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,61 (s ancho, 1 H), 9,25 (s ancho, 1 H), 8,76 (d, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 4,10-4,27 (m, 5H) ppm.

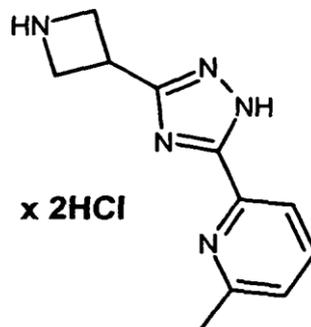
**25 Procedimiento B:****Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 3-hidrazinocarbonil-azetidina-1-carboxílico.**

Se suspendió ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (5 g, 24,8 mmol) en diclorometano (15 ml) y se añadió en porciones 1,1'-carbonildiimidazol (4,56 g, 28,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 30 minutos y después se añadió gota a gota a una solución de hidrato de hidrazina (1,94 ml, 39,9 mmol) en diclorometano (5 ml) . Después de completar la adición, la mezcla se agitó durante 30 min a ta. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2x), salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío dando un sólido cristalino blanco, que se trituró con dietiléter durante la noche, se filtró y se secó al aire durante 5 h dando un sólido blanco.

**35 Etapa 2: éster terc-butílico del ácido 3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidina-1-carboxílico**

Se disolvieron éster terc-butílico del ácido 3-hidrazinocarbonil-azetidina-1-carboxílico (2,74 g, 12,73 mmol) y 2-ciano-piridina (1,45 g, 13,95 mmol) en 2-etoxietanol (30 ml) y se añadió una solución de NaOMe al 30 % en peso en MeOH (1,19 ml, 6,38 mmol). La mezcla resultante se calentó a 130 °C y se agitó durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se neutralizó mediante la adición de ácido acético y se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío dando un sólido amarillo. La purificación adicional se realizó mediante trituración con dietiléter seguida por la recristalización a partir de MeOH.

**40 Etapa 3: sal clorhidrato de 2-(5-azetidina-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina** Preparada según se ha descrito anteriormente para la Etapa 4 del Procedimiento A.

**Ejemplo de intermedio 31: diclorhidrato de 2-[5-(azetidina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-6-metilpiridina**

Este intermedio se preparó de forma análoga al ejemplo 44.0, procedimiento A.

**Etapa 1: 6-metilpiridina-2-carbohidrazonamida**

5 Se disolvieron 11,97 g (101,4 mmol) de 6-metilpiridina-2-carbonitrilo en 25 ml de etanol. Después de la adición de 36,3 ml (304,05 mmol) de hidrato de hidrazina ( $p = 30\%$ ) la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El producto precipitado (K1 = 1,45 g) se separó por filtración y el filtrado se evapora a 1/3 de su volumen. Después de la dilución con agua la mezcla de reacción se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera y se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El disolvente se eliminó proporcionando un K2 (11,11 g) del producto deseado. El rendimiento total es del 78,9%. EM (ES+, M+1): 151 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7,65 (d, 1H), 7,90 (dd, 1 H), 7,12 (d, 1H), 5,65 (ancho, 2H), 5,19 (ancho, 2H), 2,51 (s, 3H, bajo la señal del disolvente) ppm.

**Etapa 2: 3-({2-[amino(6-metilpiridin-2-il)metileno]hidrazino}carbonil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo**

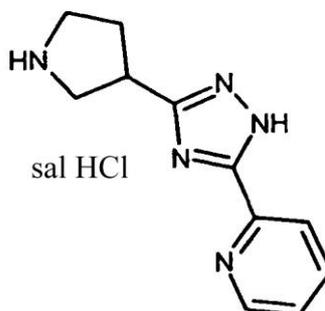
15 A una solución de 8,21 g (54,7 mmol) de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico en 80 ml de diclorometano se añadieron 8,86 g (54,7 mmol) de carbonildiimidazol en un periodo de 30 min. Después de agitar durante cinco minutos se añadieron 11 g (54,7 mmol) de 6-metilpiridina-2-carbohidrazonamida y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se trata con agua. El precipitado formado se separó por filtración y se secó proporcionando 16,47 g (81,3%) del compuesto deseado como una mezcla de tautómeros. EM (Cl, M+1): 334 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 10,09, 9,87 (s, 1H combinado), 7,64-7,89 (m, 2H), 7,22-7,31 (m, 1 H), 6,59 (ancho, 2H), 3,80-4,10 (m, 4H), 3,25-3,45 (m, 1H, bajo la señal de agua del disolvente, 20 2,52 (s, 3H), 1,35 ("s", 9H) ppm.

**Etapa 3: 3-[3-(6-metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo**

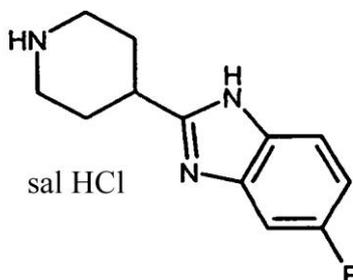
25 Se calientan 16,4 g (49,3 mmol) de 3-({2-[amino(6-metilpiridina-2-il)metileno]hidrazino}carbonil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en atmósfera de nitrógeno a la temperatura del punto de fusión (220 °C) y se mantienen en la misma durante 90 minutos. Se añade etanol cuidadosamente a la mezcla de reacción durante la fase de enfriamiento (a aproximadamente 135 °C). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y el etanol se evapora. Debido a que la reacción es incompleta, el residuo se calienta una vez más a 220 °C durante una hora y el procedimiento se repite, proporcionando 12,91 g (74,58%) del producto deseado bruto (el subproducto es el compuesto ciclado que ha perdido el grupo Boc). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 14,30 (ancho, 1 H), 7,75-7,89 (m, 2H), 7,31 (d, 1 H), 3,82-4,49 (m, 4H), 3,32-3,48 (m, 1 H, parcialmente bajo la señal de agua del disolvente), 30 2,52 (s, 3H), 1,39 (s, 9H) ppm.

**Etapa 4: diclorhidrato de 2-[5-(azetidina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-6-metilpiridina**

35 Se disuelven 11,6 g (36,8 mmol) de 3-[3-(6-metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en 150 ml de dioxano. Se añaden gota a gota 27,6 ml de HCl en dioxano (4 M) y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora a sequedad proporcionando 13,1 g (76,6%) de la sal deseada con un 60% de pureza y se suava sin purificación adicional.

**Ejemplo de intermedio 32.0: sal clorhidrato de 2-(5-pirrolidin-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina**

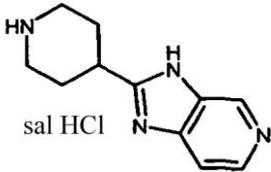
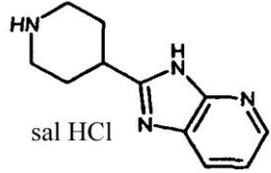
Este intermedio se preparó según los procedimientos para sal clorhidrato de 2-(5-azetidín-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo de intermedio 30.0) EM (M+1): 216

**5 Ejemplo de intermedio 33.0: sal clorhidrato de 5-fluoro-2-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol**

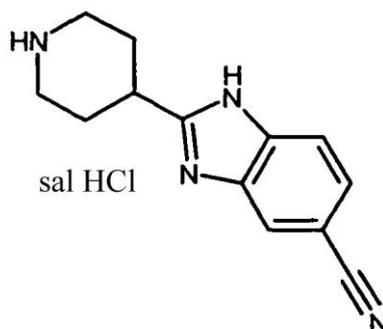
A una mezcla de ácido piperidina-4-carboxílico (18,33 g, 0,14 mol) y 4-fluorobenceno-1,2-diamina (18,01 g, 0,14 mol) se añadió ácido polifosfórico (138,39 g) y la mezcla se calentó a 180 °C (temperatura interior) durante 2 h y 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se volvió a calentar a 80 °C y la reacción se inactivó añadiendo cuidadosamente agua (300 ml). La mezcla se basificó (pH 8) añadiendo solución acuosa concentrada de NaOH. La fase acuosa se extrajo secuencialmente con 3: 7 isopropanol: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 200 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) y la fase orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La fase acuosa se volvió a extraer con n-butanol (2 x 200 ml), la capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El producto bruto se agitó en dietiléter, se filtró y se secó dando 5-fluoro-2-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol bruto. La purificación adicional se realizó preparando la sal clorhidrato. Así, se disolvieron 10 g del 5-fluoro-2-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol bruto en MeOH (85 ml) y se añadió gota a gota una solución de HCl en dioxano (20 ml) y el compuesto del título se obtuvo por filtración. EM (M+1): 220,1 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): δ 7,78 (m, 1 H), 7,6 (m, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 3,55 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,08 (m, 2H) ppm.

Los intermedios siguientes se prepararon de forma análoga al diclorhidrato de 5-fluoro-2-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol anterior reemplazando 4-fluoro-benceno-1,2-diamina por la diamina apropiada.

Ejemplo	Estructura/denominación	Datos analíticos
33,1	<p>sal HCl</p> <p>sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol</p>	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O): δ 8,1 (s, 1 H), 7,9 (d, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 3,56 (m, 1 H), 3,4 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,1 (m, 2H) ppm.

33,2	 <p>sal HCl</p> <p>sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-3H-imidazo[4,5-c]piridina</p>	EM (M+1): 203,1 RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O): δ 9,28 (s, 1H), 8,5 (d, 1 H), 8,1 (d, 1 H), 3,42 (m, 1 H), 3,27 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,04 (m, 2H) ppm.
33,3	 <p>sal HCl</p> <p>sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina</p>	EM (M+1): 203,1 RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O): δ 8,58 (d, 1 H), 8,4 (d, 1H), 7,6 (m, 1H), 3,36-3,5 (m, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,04 (m, 2H) ppm.

**Ejemplo de intermedio 34.0: sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo**



**Etapas 1: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-metano-4-ciano-fenilcarbamoil)piperidina-1-carboxílico.**

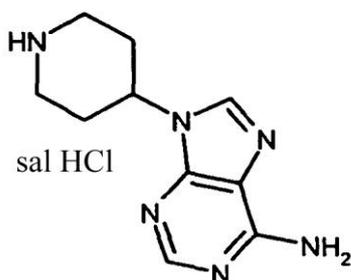
- 5 A una solución de éster terc-butílico del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico (14,1 g, 0,061 mol) en DMF (282 ml) se añadió HBTU (27,76 g, 0,073 mol), DMAP (10,2 g, 0,084 mol) y diisopropilmetilamina (24,2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de añadir 3,4-diaminobenzonitrilo (8 g, 0,059 mol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de inactivar la reacción vertiéndola en agua (2 l). La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la fase orgánica se lavó sucesivamente con solución ac. 1 M de HCl y solución ac. al 10 % de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionó el compuesto del título.

**Etapas 2: Éster terc-butílico del ácido 4-(5-ciano-1H-benzimidazol-2-il)piperidina-1-carboxílico.**

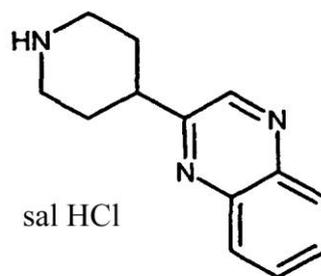
- 15 Una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(2-amino-4-ciano-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxílico (6 g) en EtOH (61 ml) y solución ac. 2 M de NaOH (61 ml) se calentó a 75 °C (temperatura del baño) durante la noche. Se interrumpió el calentamiento, la reacción se enfrió (baño de agua helada) y se inactivó vertiéndola en solución de ácido cítrico ac. saturada (250 ml). La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x) y el extracto orgánico combinado se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionó el compuesto del título.

**Etapas 3: sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo**

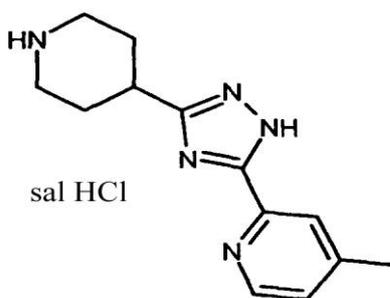
- 20 A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(5-ciano-1H-benzimidazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (3,2 g, 10 mmol) en dioxano (13 ml) se añadió una solución de HCl en dioxano (25 %, 14,3 ml). El precipitado resultante se filtró proporcionando el compuesto del título. EM (M+1): 227,1 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): δ 8,22 (s, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 3,42-3,5 (m, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,09 (m, 2H) ppm.

**Ejemplo de intermedio 35.0: sal clorhidrato de 9-piperidin-4-il-9H-purin-6-ilamina**

Se preparó según procedimientos proporcionados en el documento WO2006065601. EM (M+1): 219,2

**Ejemplo de intermedio 36.0: sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-quinoxalina**

- 5 A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 4-quinoxalin-2-il-piperidina (200 mg, 0,64 mmol, obtenida comercialmente) en 0,5 ml de dioxano/MeOH (2: 3), a ta se añadió una solución de HCl en dioxano (1,6 ml, 10 eq.) . La mezcla se agitó durante 2 h antes de filtrar el sólido, lavarlo y secarlo dando el compuesto del título. EM (M+1): 214,2 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$  +  $D_2O$ ):  $\delta$  9,45 (s ancho, 1 H), 9,15 (br s, 1H), 8,95 (s, 1 H), 8,08 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 3H), 3,06 (m, 2H), 2,1-2,2 (m, 4H) ppm.

**10 Ejemplo de intermedio 37.0: sal clorhidrato de 4-metil-2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina**

- 15 Este intermedio se preparó según diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo de intermedio 5.0) CLUR-EM: Tr = 0,47 min; m/z = 244,27. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,01-9,23 (2 x s ancho, 2H), 8,49 (d, 1H), 7,86 (s, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 3,24-3,28 (m, 2H), 2,95-3,13 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,09-2,15 (m, 2H), 1,87-2,01 (m, 2H) ppm.

Los compuestos de Fórmula general (I) pueden prepararse típicamente según los Procedimientos generales siguientes, o su preparación se ilustra con ejemplos específicos más adelante. La preparación de otros ejemplos no enumerados en el presente documento puede realizarse de forma análoga a, por modificación de, o adaptación de, estos procedimientos u otros conocidos.

**20 Procedimiento general 1: Aminación reductora (uso de sal amina)**

A una solución de 0,75 mmol del intermedio aldehído en THF (6 ml) se añade trietilamina (2 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos antes de añadir la sal amina (1,5 eq.) y ácido acético (2,5 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos antes de añadir en porciones  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (6 eq.) en un periodo de 40 minutos.

La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente antes de inactivarla con metanol y concentrarla al vacío. El residuo se recoge en cloroformo y se lava con agua, se seca y se concentra al vacío. La purificación según técnicas estándar proporciona el compuesto deseado.

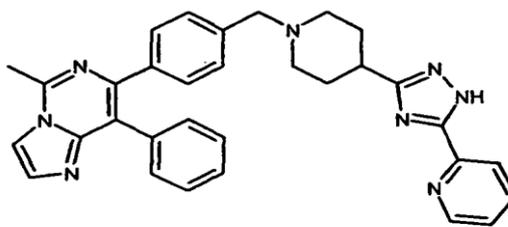
5 En caso de que se use la base libre de la amina, los procedimientos generales anteriores pueden modificarse omitiendo la trietilamina.

#### Procedimiento general 2: Aminación mediante un intermedio de metanosulfonato (uso de sal amina)

10 A una solución agitada del intermedio alcohol bencílico (0,52 mmol) en 15 ml de diclorometano se añade cloruro de metanosulfonilo (1,1 eq) a 0 °C seguido por trietilamina (1,5 eq). La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactiva con agua y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca y se concentra. Después se lleva a la reacción siguiente sin purificación adicional. El producto bruto se disuelve en 5 ml de DMF. A esta solución se añade la sal clorhidrato de amina (1 eq) y trietilamina (4 eq). La mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 3 h. la mezcla de reacción se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca y se concentra. Con la purificación mediante técnicas se obtiene el compuesto deseado.

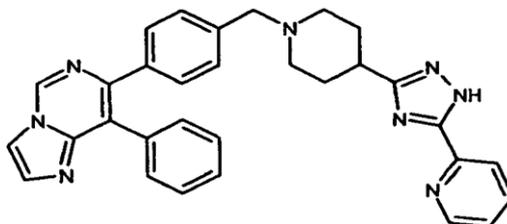
15 En caso de que se use la base libre de la amina, el procedimiento general anterior puede modificarse reduciendo el número de equivalentes de trietilamina de 4 a 2.

#### Ejemplo 1.0: 5-metil-8-fenil-7-{4-[4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-c]pirimidina



20 Una mezcla de 0,350 g (1,12 mmol) de 4-(5-metil-8-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-benzaldehído, 406 mg (1,33 mmol) de diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4] triazol-3-il)-piridina, 392 µl de trietilamina y 92 µl de AcOH, en 35 ml de DCE se agitó a 40 °C. Después de enfriar a ta se añadieron 283 mg de NaBH (OAc)<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas antes de calentar a 45 °C. Después de 1 hora se añadieron 283 mg NaBH (OAc)<sub>3</sub> adicionales y continuó el calentamiento a 45 °C. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía seguida por HPLC preparativa proporcionando el compuesto del título. EM (M+1): 527,1 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,8 y 14,3 (s ancho, s ancho, 1 H), 8,65 (s ancho, 1 H), 7,9-8,05 (m, 3H), 7,67 (s, 1 H), 7,3-7,55 (m, 8H), 7,2 (d, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,75-2,88 (m, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,78 (m, 2H) ppm.

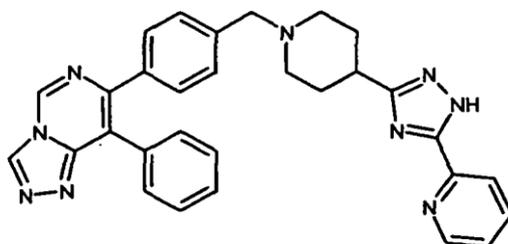
#### Ejemplo 2.0: 8-fenil-7-{4-[4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-c]pirimidina



30 Se añadieron 2,93 ml (20,9 mmol) de trietilamina a una solución de 3,02 g de diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina en 80 ml de MeOH. A esta solución se añadió una solución de 2,50 g (8,35 mmol) de 4-(8-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-benzaldehído en 80 ml de DMF, seguida por 1,2 ml de ácido acético glacial y 7,45 g de NaBH(OAc)<sub>3</sub>. La mezcla resultante se agitó a ta. Se añadieron 2 porciones eq. adicionales de NaBH(OAc)<sub>3</sub> después de 1,2 y 3 horas respectivamente. La reacción se agitó durante 3 días antes de eliminar los compuestos volátiles al vacío y el residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las porciones orgánicas combinadas se secaron y se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía proporcionando el compuesto del título (762 mg). EM (M+1): 513,1 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,9, 14,3 (s ancho, s ancho, 1 H), 9,5 (s, 1 H), 8,67 (m, 1H), 8,10 (s, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,95 (m, 1 H), 7,65 (m,

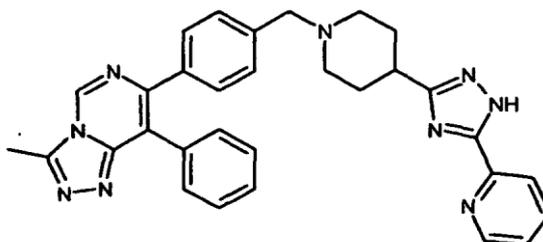
1H), 7,46 (m, 1 H), 7,3-7,4 (m, 10H), 7,2 (d, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,7-2,85 (m, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,8 (m, 2H) ppm.

**Ejemplo 3.0:** 8-fenil-7-{4-[4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina



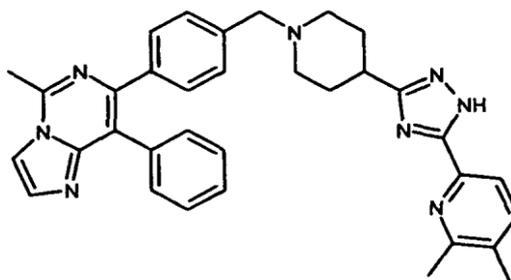
5 Este ejemplo se preparó haciendo reaccionar 4(8-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-7-il)-benzaldehído con diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina de forma análoga al Ejemplo 1. EM (M+1): 514,2 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,45 (s, 1 H), 8,67 (m, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 7,83 (t, 1 H), 7,35-7,45 (m, 8H), 7,25-7,3 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,9 (m, 1 H), 2,0-2,2 (m, 6H) ppm.

10 **Ejemplo 4.0:** 3-metil-8-fenil-7-{4-[4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina



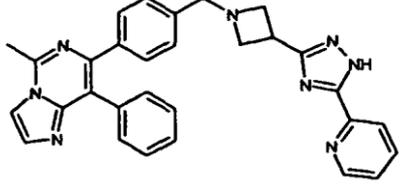
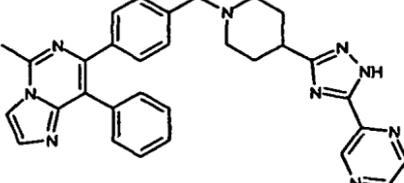
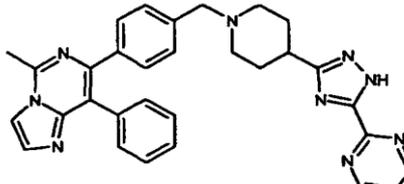
15 Este ejemplo se preparó haciendo reaccionar 4(-3-metil-8-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-7-il)-benzaldehído con diclorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina de forma análoga al Ejemplo 1. EM (M+1): 528,2 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,30 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,32-7,42 (m, 8H), 7,25 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,9-2,18 (m, 6H) ppm.

**Ejemplo 5.0:** 7-(4-{4-[5-(5,6-dimetil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-5-metil-8-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidina

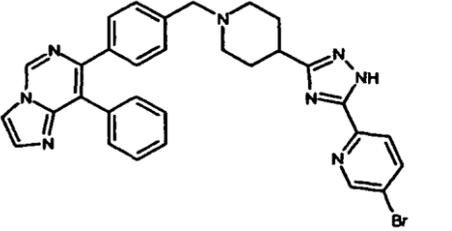
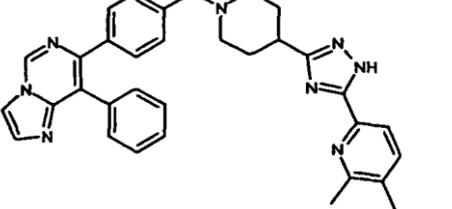
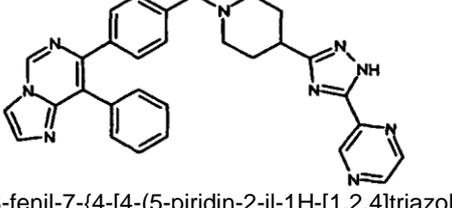
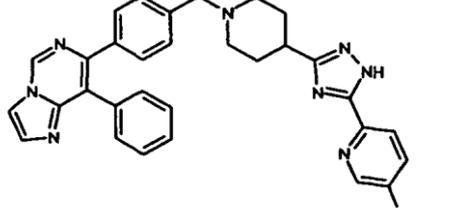
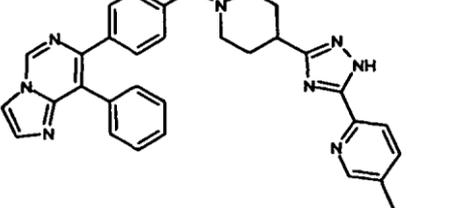


20 Una mezcla de 4-(5-metil-8-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-benzaldehído (150 mg, 0,479 mmol) y diclorhidrato de 2,3-dimetil-6-[3-(piperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piridina (174 mg) en NMP (2 ml) se trató con trietilamina (0,147 ml) y AcOH (0,066 ml) y se agitó durante la noche a ta. Se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,264 g) y la mezcla se agitó durante unas 5 horas adicionales. La reacción se repartió entre DCM y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la capa orgánica se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase  
25 inversa dando el compuesto del título, contaminado con ácido fórmico. CLUR-EM: Tr = 0,69 min; m/z = 553,5 (ES-). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14,05 y 13,71 (s ancho), 8,03 (s, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,50-7,63 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 7H), 7,16 (d, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,80-2,84 (m, 6H), [3H oscurecidos por el disolvente], 2,26 (s, 3H), 2,00-2,18 (m, 2H), 1,90-1,94 (m, 2H), 1,68-1,79 (m, 2H) ppm.

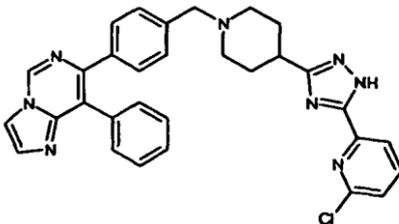
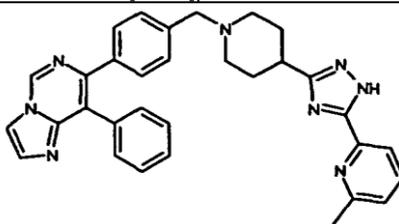
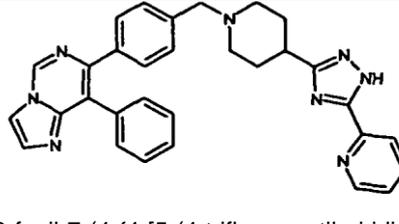
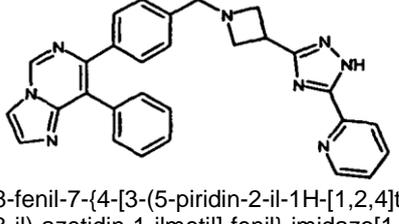
Los Ejemplos siguientes se prepararon de forma análoga usando el aldehído y el intermedio de amina apropiados.

Ejemplo	Estructura/denominación	Datos analíticos
6.0	 <p data-bbox="448 499 887 577">5-metil-8-fenil-7-{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidin-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-c]pirimidina</p>	<p data-bbox="954 297 1362 327">CLUR-EM: Tr = 0,66 min; m/z = 499,4</p> <p data-bbox="954 376 1385 517">RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  δ 14,36 (s ancho), 8,63 (d, 1 H), 8,01 - 8,03 (m, 2H), 7,91 (t, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,44 (t, 1 H), 7,24 - 7,30 (m, 7H), 7,13 (m, 2H) ppm.</p>
7.0	 <p data-bbox="448 813 887 891">5-metil-8-fenil-7-{4-[4-(5-pirazin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-c]pirimidina</p>	<p data-bbox="954 611 1362 640">CLUR-EM: Tr = 0,64 min; m/z = 528,5</p> <p data-bbox="954 689 1385 853">RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,17 (m, 1H), 8,68 - 8,70 (m, 2H), 8,04 (d, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,24 - 7,34 (m, 9H), 3,82 (s ancho, 2H), 2,84 - 3,15 (m, 6H), [2H oscurecida por el disolvente], 1,73 - 2,13 (m, 4H) ppm.</p>
8.0	 <p data-bbox="448 1126 887 1205">5-metil-8-fenil-7-{4-[4-(5-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-c]pirimidina</p>	<p data-bbox="954 925 1362 954">CLUR-EM: Tr = 0,57 min; m/z = 528,5</p> <p data-bbox="954 1003 1385 1167">RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,88 (d, 2H), 8,02 (m, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,51 (t, 1 H), 7,25 - 7,30 (m, 7H), 7,15 (d, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,71 - 2,84 (m, 6H), 2,01 - 2,08 (m, 2H), 1,90 - 1,94 (m, 2H), 1,67 - 1,78 (m, 2H) ppm.</p>

(continuación)

Ejemplo	Estructura/denominación	Datos analíticos
9.0	 <p data-bbox="459 568 911 645">7-(4-{4-[5-(5-bromo-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-8-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidina</p>	<p data-bbox="954 322 1388 383">CLUR-EM: Tr = 0,77 min; m/z = 591,61 (ES-)</p> <p data-bbox="954 434 1388 629">RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14,15 (s ancho), 9,45 (s, 1H), 8,74 (m, 1 H), 8,14 (m, 1 H), 8,07(m, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 7H), 7,15 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,69 - 2,84 (m, 3H), 2,00 - 2,07 (m, 2H), 1,89 - 1,92 (m, 2H), 1,66 -1,77 (m, 2H) ppm.</p>
10.0	 <p data-bbox="459 904 911 981">7-(4-{4-[5-(5,6-dimetil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-8-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidina</p>	<p data-bbox="954 680 1388 703">CLUR-EM: Tr = 0,65 min; m/z = 541,5</p> <p data-bbox="954 754 1388 972">RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14,1 y 13,7 (2 x s ancho), 9,46 (s, 1 H), 8,08 (d, 1H), 7,71 (d, 1 H), 7,60 - 7,65 (m, 2H), 7,27 - 7,35 (m, 7H), 7,17 (d, 2H), 3,52 (s ancho), 2,66 - 2,86 (m, 3H), [3H oscurecida por el disolvente], 2,26 (s, 3H), 2,14 (s ancho, 2H), 1,91 -1,94 (m, 2H), 1,69 -1,80 (m, 2H) ppm.</p>
11.0	 <p data-bbox="459 1196 911 1272">8-fenil-7-(4-{4-[5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-imidazo[1,2-c]pirimidina</p>	<p data-bbox="954 994 1388 1016">CLUR-EM: Tr = 0,57 min; m/z = 514,5</p> <p data-bbox="954 1068 1388 1263">RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14,20 (s ancho), 9,45 (s, 1 H), 9,17 (m, 1 H), 8,64 - 8,69 (m, 2H), 8,08 (d, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,26 (m, 7H), 7,15 (d, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,75 - 2,83 (m, 3H), 2,02 - 2,09 (m, 2H), 1,91-1,94 (m, 2H), 1,69 - 1,80 (m, 2H) ppm.</p>
11.1	 <p data-bbox="459 1503 911 1579">7-(4-{4-[5-(5-fluoro-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-8-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidina</p>	<p data-bbox="954 1279 1388 1301">CLUR-EM: Tr = 0,68 min; m/z = 531,62</p> <p data-bbox="954 1352 1388 1547">RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14,11 (s ancho), 9,45 (s, 1H), 8,62 (s, 1 H), 8,03 - 8,08 (m, 2H), 7,81 (m, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,26 - 7,34 (m, 7H), 7,15 (d, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,69 - 2,84 (m, 3H), 2,01 - 2,08 (m, 2H), 1,89-1,92 (m, 2H), 1,67 -1,78 (m, 2H) ppm.</p>
12.0	 <p data-bbox="459 1830 911 1906">7-(4-{4-[5-(5-metil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-8-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidina</p>	<p data-bbox="954 1606 1388 1650">CLUR-EM: Tr = 0,67 min; m/z = 525,54 (ES-)</p> <p data-bbox="954 1702 1388 1897">RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14,35 (s ancho), 9,46 (s, 1 H), 8,47 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,84 (s, 1 H), 7,62 (m, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 10H), 3,72 (s ancho, 2H), 2,80-2,96 (m, 3H), [2H oscurecida por el disolvente], 2,36 (s, 3H), 1,97-2,01 (2H, m), 1,75 -1,87 (m, 2H) ppm.</p>

(continuación)

Ejemplo	Estructura/denominación	Datos analíticos
13.0	 <p>7-(4-{4-[5-(6-cloro-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-8-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidina</p>	<p>CLUR-EM: Tr = 0,74 min; m/z = 547,57</p> <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 14,06 (s ancho), 9,45 (s, 1 H), 9,17 (m, 1 H), 7,90 - 7,99 (m, 2H), 8,08 (d, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,26 (m, 7H), 7,15 (d, 2H), 3,44 (s, 2H), 7,34 - 2,83 (m, 3H), 2,69 - 2,82 (m, 2H), 2,002,08 (m, 2H), 1,89 - 1,93 (m, 2H) ppm.</p>
14.0	 <p>7-(4-{4-[5-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-8-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidina</p>	<p>CLUR-EM: Tr = 0,68 min; m/z = 541,67</p> <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 14,07 (s ancho), 9,45 (s, 1 H), 8,07 (m, 1 H), 7,61 - 7,65 (m, 2H), 7,26 - 7,34 (m, 7H), 7,10 - 7,17 (m, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,69-2,81 (m, 3H), [3H oscurecida por el disolvente], 2,30 (s, 3H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,88 -1,91 (m, 2H), 1,67 -1,78 (m, 2H) ppm.</p>
15.0	 <p>8-fenil-7-(4-{4-[5-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-imidazo[1,2-c]pirimidina</p>	<p>CLUR-EM: Tr = 0,79 min; m/z = 581,59</p> <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 14,29 (s ancho), 9,47 (s, 1 H), 8,92 (d, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,09 (m, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,29 - 7,34 (m, 7H), 7,24 (d, 2H), 3,78 (s ancho, 2H), 2,91 - 3,02 (m, 3H), [2H oscurecida por el disolvente], 2,02 - 2,06 (m, 2H), 1,87 (m, 2H) ppm.</p>
16.0	 <p>8-fenil-7-{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-c]pirimidina</p>	<p>CLUR-EM: Tr = 0,62 min; m/z = 485,61</p> <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 14,43 (s ancho), 9,45 (s, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 8,07 (m, 1H), 8,02 (d, 1 H), 7,91 (m, 1H), 7,61 (m, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,25 - 7,34 (m, 7H), 7,13 (d, 2H), 3,67 - 3,77 (m, 1 H), 3,55 - 3,60 (m, 4H), 3,30 (t, 2H) ppm.</p>

### Investigaciones biológicas

5 Los ensayos siguientes pueden usarse para ilustrar la utilidad comercial de los compuestos según la presente invención.

#### Ensayo biológico 1.0: Ensayo de quinasa Akt1

La actividad inhibitora de Akt1 de compuestos de la presente invención puede cuantificarse usando el ensayo TR-FRET de Akt1 tal como se describe en los párrafos siguientes.

10 El Akt1 de longitud completa de quinasa recombinante humana etiquetado con His expresado en células de insectos se adquirió de Invitrogen (número de pieza PV 3599). Como sustrato para la reacción de quinasa se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-KKLNRTLSTFAEPG (extremo C terminal en forma de amida) que pudo adquirirse, por ejemplo, de la empresa Biosynthan GmbH (Berlín-Buch, Alemania).

15 Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microvaloración de 384 pocillos de volumen bajo negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2  $\mu\text{l}$  de una solución de Akt1 en tampón de ensayo [TRIS 50 mM/HCl pH 7,5,  $\text{MgCl}_2$  5 mM, ditiotreitól 1

mM, Triton X-100 (Sigma) al 0,02 % (v/v)] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes de comenzar la reacción de quinasa. Después, la reacción de quinasa se inició mediante la adición de 3 µl de una disolución de adenosina-trifosfato (ATP, 16,7 µM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (1,67 µM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 minutos a 22 °C. La concentración de Akt1 en el ensayo se ajustó dependiendo de la actividad del lote de la enzima y se eligió apropiadamente para tener el ensayo en el intervalo lineal; las concentraciones de enzima típicas estaban en el intervalo de aproximadamente 0,05 ng/µl (concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl).

La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección HTRF (estreptavidina-XL665 200 nM [Cisbio] y anticuerpo antifosfo-serina 1,5 nM [Millipore, Nº de cat. 35-001] y anticuerpo IgG antirratón etiquetado con Eu-W 1024 LANCE 0,75 nM [Perkin Elmer]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM/NaOH pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL665 y los anticuerpos. Subsiguientemente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante medición de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato-Eu-IgG-antirratón hasta la estreptavidina-XL665. Así, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm después de excitación a 350 nm se midieron en un lector de HTRF, por ejemplo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se toma como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = inhibición del 0 %; todos los otros componentes del ensayo pero sin nada de enzima = inhibición del 100 %). Normalmente, los compuestos de ensayo se analizaron en la misma placa de microvaloración en 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo en el nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces mediante diluciones seriadas 1:3) en valores por duplicado para cada concentración y se calcularon valores de  $CI_{50}$  mediante un ajuste de 4 parámetros usando un programa informático propio.

#### Ensayo biológico 2.0: Ensayo de quinasa Akt2

La actividad inhibidora de Akt2 de compuestos de la presente invención puede cuantificarse usando el ensayo de Akt2 TR-FRET tal como se describe en los párrafos siguientes.

El Akt2 de longitud completa de quinasa recombinante human etiquetado con His expresado en células de insectos y activados por PDK1 se adquirió de Invitrogen (número de pieza PV 3975). Como sustrato para la reacción de quinasa se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-KKLNRTLSEFAEPG (extremo C terminal en forma de amida) que pudo adquirirse, por ejemplo, de la empresa Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Alemania).

Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microvaloración de 384 pocillos de volumen bajo negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de Akt2 en tampón de ensayo [TRIS 50 mM/HCl pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, ditiotreitól 1 mM, Triton X-100 (Sigma) al 0,02 % (v/v)] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes de comenzar la reacción de quinasa. Después, la reacción de quinasa se inició mediante la adición de 3 µl de una disolución de adenosina-trifosfato (ATP, 16,7 µM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (1,67 µM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 minutos a 22 °C. La concentración de Akt2 en el ensayo se ajustó dependiendo de la actividad del lote de la enzima y se eligió apropiadamente para tener el ensayo en el intervalo lineal; las concentraciones de enzima típicas estaban en el intervalo de aproximadamente 0,2 ng/µl (concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl).

La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección HTRF (estreptavidina-XL665 200 nM [Cisbio] y anticuerpo antifosfo-serina 1,5 nM [Millipore, Nº de cat. 35-001] y anticuerpo IgG antirratón etiquetado con Eu-W 1024 LANCE 0,75 nM [Perkin Elmer]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM/NaOH pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL665 y los anticuerpos. Subsiguientemente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante medición de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato-Eu-IgG-antirratón hasta la estreptavidina-XL665. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm después de excitación a 350 nm se midieron en un lector de TR-FRET, por ejemplo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se toma como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = inhibición del 0 %; todos los otros componentes del ensayo pero sin nada de enzima = inhibición del 100 %).

Normalmente, los compuestos de ensayo se analizaron en la misma placa de microvaloración en 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo en el nivel de las soluciones madre

concentradas 100 veces mediante diluciones seriadas 1:3) en valores por duplicado para cada concentración y se calcularon valores de  $CI_{50}$  mediante un ajuste de 4 parámetros usando un programa informático interno.

Compuestos preferentes de la presente invención muestran en el ensayo de quinasa Akt o Akt2:  $CI_{50} < 5 \mu M$ , más preferentemente  $CI_{50} < 0,5 \mu M$ , incluso más preferentemente  $CI_{50} < 0,05 \mu M$ .

#### 5 **Ensayos celulares: Ensayo p-PRAS40 y p-AKT**

La evaluación de actividades celulares de AKT se realizó con las líneas celulares HEK293-AKT y HEK293-PRAS40. Las líneas celulares expresan AKT o PRAS40 como fusiones con proteína fluorescente verde (GFP, un aceptor de TR-FRET adecuado para el fluoróforo Tb en estado excitado), respectivamente. Los efectos de inhibidores de AKT en el estado de fosforilación de las proteínas de fusión GFP-PRAS40 o GFP-AKT se detectaron en lisados celulares usando anticuerpos LanthaScreen™ Tb-anti-AKT (S473) y Tb-anti-pPRAS40 [pThr246].

#### 10 **Ensayo biológico 3.1: Ensayo de p-PRAS40**

Se plaquearon células HEK293-PRAS40 (PerkinElmer N°. 6007688) a una cantidad de 20000 células/pocillo en MTP de 384 pocillos. Después de incubación durante la noche a 37 °C, se añadieron a las células compuestos de ensayo diluidos en medio de crecimiento. Después de 1 hora de tratamiento, las células se estimularon con insulina (Insulina N° 12585-014 Invitrogen) con una concentración final de 500 pM durante 40 min. Después de ello, las células se lisaron con un tampón que contenía tris 20 mM, pH 7,4, EDTA 5 mM, NaCl 150 mM, NP-40 al 1 %, inhibidores de fosfatasa/proteasa y una concentración 5 nM de Tb-anti-AKT. Después de 2 horas de incubación a temperatura ambiente, el valor de TRFRET se detectó usando un lector de placas PHERAstar (BMG LABTECH) y se usó una relación de emisión de 520/490 nm para el cálculo de la  $CI_{50}$ .

#### 20 **Ensayo biológico 3.2: Ensayo de p-AKT**

El ensayo de fosfo-AKT se realizó en analogía al protocolo de p-PRAS40, excepto en que la línea celular es HEK293-AKT y la estimulación es 5 ng/ml de IGF-1.

Compuestos preferentes de la presente invención muestran, en el ensayo de p-PRAS40 o de p-AKT:  $CI_{50} < 10 \mu M$ , más preferentemente  $CI_{50} < 1 \mu M$ .

#### 25 **Ensayo biológico 4.0: Ensayo de proliferación de células de tumores**

Los compuestos se analizaron en un ensayo basado en células que mide la capacidad de los compuestos para inhibir la proliferación de células de tumores después de una exposición al fármaco de 72 h. La viabilidad de células se determina usando el kit de viabilidad de células luminiscente Cell Titer-Glo de Promega (N° de cat. G7573). Las células se plaquearon a una cantidad de 1000-5000 células/pocillo (dependiendo de líneas celulares) en 100 ml de medio de crecimiento en placas de fondo negro/transparente (Fisher N° 07-200-565). Para cada línea celular analizada, las células se plaquearon en una placa separada para la determinación de luminiscencia a puntos temporales de  $t = 0$  horas y  $t = 72$  horas. Después de una incubación durante la noche a 37 °C, los valores de luminiscencia para las muestras a  $t = 0$  se determinaron añadiendo 100 ml de solución Cell Titer-Glo por pocillo, transfiriendo las placas a un agitador orbital durante 10 minutos a temperatura ambiente, y leyendo después las placas en un contador Wallac Victor2 1420 Multi-label HTS usando la ventana de luminometría (la detección de luz máxima se mide a 428 nm). Las placas de dosis para los puntos temporales de  $t = 72$  horas se trataron con compuestos diluidos en medio de crecimiento en un volumen final de 50 ml. Las células se incubaron después durante 72 horas a 37 °C. Los valores de luminiscencia para las muestras a  $t = 72$  horas se determinaron añadiendo 150 ml de solución Promega CellTiter-Glo, disponiendo las células en un agitador durante 10 minutos a temperatura ambiente y leyendo después la luminiscencia usando un luminómetro Victor. Los datos se procesaron usando una plantilla específica para el ensayo de la luciferasa. Brevemente, se sustrajeron los valores de  $t = 0$  de los determinados para los puntos temporales de  $t = 72$  horas, tanto para las muestras tratadas como para las no tratadas. La diferencia de porcentajes en luminiscencia entre tratadas con fármaco y controles se usaron para determinar el porcentaje de inhibición de crecimiento.

45 Los ensayos celulares adicionales siguientes pueden usarse para ilustrar la utilidad comercial de los compuestos según la presente invención.

#### **Ensayo biológico 5.0: Ensayo de la ruta PI3K/Akt celular**

Para estudiar la actividad celular de los compuestos según la presente invención, puede usarse un ensayo basado en el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) para investigar el efecto inhibitor en la fosforilación de Akt. El ensayo se basa en un kit de Elisa en sándwich (PathScan™ fosfo-Akt1 (Ser473); Cell Signaling, Estados Unidos; N° 7160). El kit ELISA detecta niveles endógenos de proteína Akt fosforilada. Se aplicó un anticuerpo fosfo-Akt (Ser473) (Cell Signaling, USA; #9271) como recubrimiento a los micropocillos. Después de la incubación con lisados celulares, el anticuerpo de recubrimiento captura la proteína Akt fosforilada. Después de un lavado amplio, se añade anticuerpo monoclonal Akt1 (Cell Signaling, USA; #2967) para detectar la proteína fosfo-Akt1 capturada. Después, se usó anticuerpo antirratón ligado a HRP (HRP: peroxidasa de rábano picante; Cell Signaling, Estados Unidos; N°

7076) para reconocer el anticuerpo de detección de la unión. Se añadió sustrato de HRP (= 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB) ; Cell Signaling, Estados Unidos; N° 7160) para desarrollar color. La magnitud de la densidad óptica para este color desarrollado es proporcional a la cantidad de proteína Akt fosforilada. Se siembran células MCF7 (ATCC HTB-22) en placas de fondo plano de 96 pocillos a una densidad de 10.000 células/pocillo. 24 horas después de la siembra, las células se privan de suero usando medio bajo en suero (medio IMEM que incluye FCS tratado con carbón al 0,1 % (FCS: suero de ternero fetal) Después de 24 horas se añade 1 µl de cada una de las diluciones de compuesto (los compuestos de ensayo se disolvieron como soluciones 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y subsiguientemente se diluyeron) a cada pocillo de las placas de 96 pocillos y se incuban durante 48 h a 37 °C en una atmósfera humidificada que contenía un 5 % de CO<sub>2</sub>. Para estimular la fosforilación de Akt, se añade β-herregulina (20 ng/ml de β-HRG) en paralelo a los compuestos. Los pocillos que contienen células control no estimuladas (son estimulación por β-herregulin) se incuban con y sin el compuesto diluido. Los pocillos que contienen células control no tratadas (sin compuesto) se rellenan con medio que contiene el 0,5 % v: v de DMSO y se estimulan o no se estimulan con β-herregulin.

Las células se recogen y se lisan con una sonicación breve en 1 x tampón de lisis celular (Tris 20 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, etilendiaminotetraacetato (EDTA) 1 mM, ácido etilenglicolbis(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) 1 mM, Triton X-100 al 1 % en volumen, pirofosfato de sodio 2,5 mM, β-glicerolfosfato 1 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 1 mM, 1 µg/ml de leupeptina) . El lisado se centrifuga durante 10 min a 4 °C y el sobrenadante se transfiere a un tubo nuevo. Se añaden 100 µl de diluyente de muestra (Tween-20 al 0,1 % en volumen, azida de sodio al 0,1 % en volumen en solución salina tamponada con fosfatos (PBS)) a un tubo de microcentrifugación y se transfirieron 100 µl de lisado celular al tubo y se agita en vórtice. Se añaden 100 µl de cada lisado celular al pocillo de ELISA apropiado y se incubaron durante la noche a 4 °C. Las placas se lavan 4 veces con 1 x tampón de lavado (tween-20 al 1 % en volumen, timol al 0,33 % en volumen, en PBS). Después se añaden 100 µl de anticuerpo de detección (anticuerpo de detección monoclonal Akt1 (2H10); Cell Signaling, Estados Unidos; N° 2967) a cada pocillo se continúa con la agitación durante 1 hora a 37 °C. El procedimiento de lavado se repite entre cada etapa. Se añaden 100 µl de anticuerpo secundario (anticuerpo ligado a HRP IgG antirratón; Cell Signaling, Estados Unidos; N° 7076) a cada pocillo y se incuban 30 min a 37 °C. Después, se añaden 100 µl de sustrato TMB (3,3',5,5'-tetrametilbencidina al 0,05 %, peróxido de hidrógeno al 0,1 %, polipéptidos complejos en una solución tamponada; Cell Signaling, Estados Unidos; N° 7160) a cada pocillo y se incuban durante 30 min a 25 °C. Finalmente, se añaden 100 µl de solución de detección (compuesto de carbonilo insaturado α y β al 0,05 % en volumen) a cada pocillo y la placa se agita suavemente. La absorbancia se mide a λ=450 nm (Wallac Victor2; Perkin Elmer, Estados Unidos) dentro de un periodo de 30 min después de la adición de la solución de detección. El análisis de los datos se realiza usando un programa estadístico (Excel; Microsoft, Estados Unidos).

#### Ensayo biológico 6.0: Ensayo de pGSK3 celular:

Para estudiar la actividad celular de los compuestos según la presente invención, se puede usar un ensayo basado en ELISA para la proteína fosforilada glicógeno sintetasa quinasa 3 (GSK3). El ensayo se basa en un ELISA en sándwich en fase sólida que detecta niveles endógenos de GSK3 fosforilada usando un anticuerpo específico de fosfo-GSK3 (Ser9) (BioSource International, Inc.; N° de catálogo KHO0461). Después de la incubación con lisados celulares, el anticuerpo recubierto captura la proteína GSK3 fosforilada. Después de un lavado amplio, se añade anticuerpo policlonal GSK3 para detectar la proteína fosfo-GSK3 capturada. Se usa después un anticuerpo secundario (IgG-HRP anticonejo) para reconocer el anticuerpo de detección unido. Después de la segunda incubación y el lavado para eliminar todo el IgG-HRP anticonejo en exceso, se añade una solución de sustrato, que actúa sobre la enzima unida para producir color. La intensidad de este producto coloreado es directamente proporcional a la concentración de GSK-3β [pS9] presente en el espécimen original. Se siembran células MCF7 (ATCC HTB-22) en placas de fondo plano de 96 pocillos a una densidad de 10.000 células/pocillo. Después de 24 h se añadió 1 µl de cada una de las diluciones de compuesto (los compuestos de ensayo se disolvieron como soluciones 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y subsiguientemente se diluyeron) a cada pocillo de las placas de 96 pocillos y se incubaron durante 48 h a 37 °C en una atmósfera humidificada que contenía el 5 % de CO<sub>2</sub>. Las células se recogieron y se lisaron en tampón de extracción celular (Tris 10 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, NaF 1 mM, Na<sub>4</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 20 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 2 mM, Triton X-100 al 1 %, glicerina al 10 % en volumen, SDS al 0,1 % en volumen, deoxicolato al 0,5 % en volumen, fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 1 mM). El lisado se centrifugó durante 10 min a 4 °C y el sobrenadante se transfirió a un tubo nuevo. Se añadieron 50 µl de diluyente de muestra (tampón diluyente estándar, Biosource) y se transfirieron 100 µl de lisado celular al tubo y se agitaron en vórtice. Se añadieron 100 µl de cada lisado celular al pocillo de ELISA apropiado y se incubaron durante 3 h a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 4 veces con 1 x tampón de lavado (Biosource). Se añadieron 50 µl de anticuerpo de detección (anticuerpo de detección de GSK3 (Ser9); BioSource) a cada pocillo y se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente. El procedimiento de lavado se repitió entre cada etapa. Se añadieron 100 µl de anticuerpo secundario ligado a HRP (anticuerpo ligado a HRP IgG antirratón) a cada pocillo y se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadieron 100 µl de sustrato TMB (3,3',5,5'-tetrametilbencidina al 0,05 %, peróxido de hidrógeno al 0,1 %, polipéptidos complejos en una solución tamponada; Biosource) a cada pocillo y se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente. Finalmente, se añadieron 100 µl de solución de detección (compuesto de carbonilo insaturado α y β al 0,05 % en volumen) a cada pocillo y la placa se agitó suavemente durante unos pocos segundos. La absorbancia se midió a λ =450 nm (Wallac Victor2; Perkin Elmer, Estados Unidos) dentro de un

periodo de 30 min después de la adición de la solución de detección. El análisis de los datos se realizó usando un programa estadístico (Excel; Microsoft, Estados Unidos) y se determinó la CI50 de inhibición de pGSK3.

#### Ensayo biológico 7.0: Ensayo de proliferación celular/citotoxicidad:

5 La actividad antiproliferativa de los compuestos tal como se describe en el presente documento puede evaluarse usando las líneas celulares OvCAR3, HCT116 y A549 y el ensayo de viabilidad celular Alamar Blue (Resazurina) (O'Brien y col. Eur J Biochem 267, 5421-5426, 2000). La resazurina se reduce a la resorufina fluorescente por la actividad de la deshidrogenasa celular, correlacionándose con células en proliferación viables. Los compuestos de ensayo se disuelven como soluciones 10 mM en DMSO y subsiguientemente se diluyen. Se sembraron células tales como células HCT116 o A549 en placas de fondo plano de 96 pocillos a una densidad de 10000 células/pocillo (células OvCAR3 cells), 1000 células/pocillo (células HCT116) o 2000 células/pocillo (células A549) en un volumen de 200  $\mu$ l/pocillo. 24 horas después de la siembra se añadió 1  $\mu$ l de cada una de las diluciones de compuesto a cada pocillo de las placas de 96 pocillos. Cada dilución de compuesto se analizó al menos por duplicado. Los pocillos que contenían células control no tratadas de rellenan con 200  $\mu$ l de DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco) que contenía el 0,5 % en volumen v:v de DMSO. Después, las células se incubaron con las sustancias durante 72 h a 37 °C en una atmósfera humidificada que contenía el 5 % en volumen de CO<sub>2</sub>. Para determinar la viabilidad de las células, se añadieron 20  $\mu$ l de una solución de resazurina (90 mg/l). Después de 4 h de incubación a 37 °C, se midió la fluorescencia mediante extinción a  $\lambda = 544$  nm y una emisión de  $\lambda = 590$  nm (Wallac Victor2; Perkin Elmer, Estados Unidos). Para el cálculo de la viabilidad celular, el valor de emisión de células no tratadas se ajusta como el 100 % de viabilidad y la intensidad de fluorescencia de células no tratadas se ajusta en relación a los valores de células no tratadas. Las viabilidades se expresan como valores %. Los valores de CI50 correspondientes de los compuestos para la actividad citotóxica se determinan a partir de las curvas de concentración-efecto por medio de regresión no lineal. El análisis de los datos se realiza usando un programa bioestadístico (GraphPad Prism, Estados Unidos).

#### Ensayo biológico 8.0: Ensayo de quimiosensibilización

25 Los compuestos divulgados en el presente documento pueden evaluarse para determinar la capacidad de sensibilizar células cancerosas frente a estímulos apoptóticos. Se analizan inhibidores de Akt solos y en combinación con productos terapéuticos antineoplásicos quimioterapéuticos y dirigidos para determinar el efecto sobre la inducción de apoptosis. Se siembran células cancerosas en placas de 96 pocillos a concentraciones que varían de  $2 \times 10^3$  a  $1 \times 10^4$  células por pocillo en sus medios de crecimiento respectivos. 48-72 horas más tarde, el ensayo de apoptosis se ajusta como sigue:

35 Para ensayos de combinación con un agente quimioterapéutico, de modo especialmente preferente inhibidores de topoisomerasa (tales como doxorubicina, etopósido, camptotecina o mitoxantrona) o agentes antimetabólicos/inhibidores de la tubulina (tales como vincristina) se añaden compuestos a las concentraciones respectivas indicadas y las placas se incuban a 37 °C en un incubador con CO<sub>2</sub> durante 18 horas. Para ensayos de combinación estándar que usan un tratamiento con agente quimioterapéutico se añaden al mismo tiempo a las concentraciones respectivas indicadas. Para ensayos de combinación que implican la adición de agentes proapoptóticos dirigidos tales como el ligando de receptor de muerte TRAIL/Apo2L (Research Diagnostics) se añaden compuestos durante 1,5 horas antes de la adición de TRAIL y las placas se incuban de 3 a 4 horas adicionales después de la adición de TRAIL. En el caso del transcurso temperal, las placas se incuban durante 2, 3, 4 y 6 horas con ligando TRAIL antes de finalizar el ensayo. Para ambos procedimientos, los volúmenes finales totales no exceden 250  $\mu$ l. Al finalizar el periodo de incubación, las células se peletizan por centrifugación (200 x g; 10 min a ta) y el sobrenadante se descarta. Las células se resuspenden y se incuban usando tampón de lisis durante 30 min a ta (Cell Death Detection ELISA<sup>PLUS</sup>, Roche, N° de cat. 11774425001). Después de repetir la centrifugación (200 x g; 10 min a ta) se transfiere una pieza alícuota del sobrenadante a un pocillo recubierto con estreptavidina de una microplaca. Se sigue con la incubación (2 h, ta) y la unión de nucleosomas en el sobrenadante con anticuerpo antihistona (marcado con biotina) y anticuerpo anti-ADN (conjugado con peroxidasa; Cell Death Detection ELISA<sup>PLUS</sup>, Roche, N° de cat. 11774425 001). Los complejos anticuerpo-nucleosoma se unieron a la microplaca. Los complejos anticuerpo-histona inmovilizados se lavan tres veces a ta para eliminar componentes celulares que no son inmunorreactivos. Se añade la solución de sustrato (ácido 2,2'-AZINO-bis[3-etilbenciazolina-6-sulfónico (ABTS); Cell Death Detection ELISA<sup>PLUS</sup>, Roche, N° de cat. 11 774 425 001) y las muestras se incubaron durante 15 min, ta. La cantidad de producto coloreado se determina espectrofotométricamente (absorbancia a  $\lambda = 405$  nm). Los datos se expresan como porcentaje de la actividad de control con cisplatino usado como control positivo. La inducción de apoptosis mediante cisplatino 50  $\mu$ M se define arbitrariamente como 100 unidades de cisplatino (100 CPU).

55 Las tablas siguientes dan datos seleccionados para ejemplos seleccionados de la presente invención.

# ES 2 435 804 T3

Tabla 1

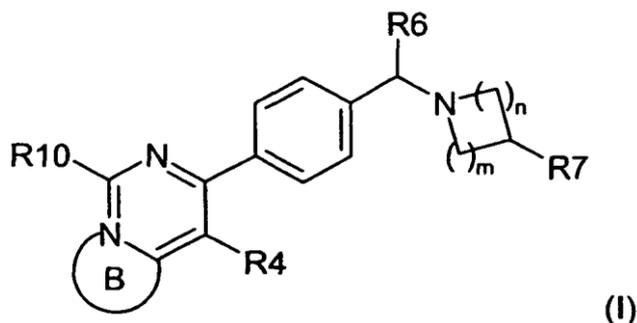
Ejemplo	CI <sub>50</sub> p-Akt (Ensayo biológico 5.0), µM
1.0	< 0,05
2.0	0,008
3.0	< 0,5
4.0	< 0,5

Tabla 2

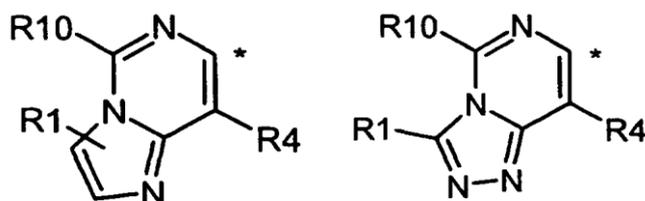
Ejemplo	CI <sub>50</sub> Akt1 (Ensayo biológico 1.0), µM	CI <sub>50</sub> Akt2 (Ensayo biológico 2.0), µM
1.0	0,004	0,053
2.0	0,008	0,042
5.0	0,003	0,027
6.0	0,003	0,081
7.0	0,012	0,334
8.0	0,014	0,414
9.0	0,018	0,185
10.0	0,007	0,038
11.0	0,029	0,445
11.1	0,019	0,098
12.0	0,008	0,050
13.0	0,016	0,132
14.0	0,007	0,016
15.0	0,022	0,222
16.0	0,012	0,052

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en LA que el anillo B condensado con el resto de pirimidina está seleccionado de entre



5

\* indica el punto de unión

R1 es hidrógeno, alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino), halógeno, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo 3-7C, alqueno 2-4C, alquino 2-4C, C(O)NR11R12, -C(O)OR2, o un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre,

R2 es hidrógeno, alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino) o cicloalquilo 3-7C,

R4 es fenilo, tienilo, piridinilo, oxazolilo o tiazolilo y en la que R4 está opcionalmente sustituido con R5,

R5 es alquilo 1-4C, halógeno o alcoxi 1-4C o NR11R12,

R6 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

n es 1 o 2;

m es 1 o 2;

R7 es -W-Y,

W es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno y azufre, o un heteroarileno bicíclico de 9 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre y en el que el heteroarileno bicíclico está sustituido opcionalmente con R8,

R8 es hidrógeno, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, cicloalquilo 3-7C, alcoxi 1-4C, halógeno, ciano o NR11R12,

Y es hidrógeno, arilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con R9 y opcionalmente sustituido adicionalmente con R9A,

R9 es alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C, halógeno, hidroxilo, haloalquilo 1-4C, NR11R12, ciano o C(O)NH2,

R9A es alquilo 1-4C o halógeno,

R10 es hidrógeno o alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino),

R11, R12, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino) o cicloalquilo 3-7C,

5 o un N-óxido o una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

2. Un compuesto según la reivindicación 1,

en el que

10 R1 es hidrógeno o alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino), halógeno, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo 3-7C, C(O)NR11R12, -C(O)OR2,

R2 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

R4 es fenilo, tienilo, piridinilo, oxazolilo o tiazolilo y en la que R4 está opcionalmente sustituido con R5,

R5 es alquilo 1-4C, halógeno o alcoxi 1-4C o NR11R12,

R6 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

15 n es 1 o 2;

m es 1 o 2;

R7 es -W-Y,

20 W es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre, o un heteroarileno bicíclico de 9 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre y en el que el heteroarileno bicíclico está sustituido opcionalmente con R8,

R8 es hidrógeno, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, cicloalquilo 3-7C, alcoxi 1-4C, halógeno, ciano o NR11R12,

25 Y es hidrógeno, arilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con R9 y opcionalmente sustituido adicionalmente con R9A,

R9 es alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C, halógeno, hidroxilo, haloalquilo 1-4C, NR11R12, ciano o C(O)NH2,

R9A es alquilo 1-4C o halógeno,

30 R10 es hidrógeno o alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino),

R11, R12, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo 1-4C,

o un N-óxido o una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

35 3. Un compuesto según la reivindicación 1

en el que

R1 es hidrógeno o alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino), halógeno, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo 3-7C, C(O)NR11R12, -C(O)OR2,

R2 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

40 R4 es fenilo, tienilo, piridinilo, oxazolilo o tiazolilo,

R6 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

n es 1 o 2;

m es 1 o 2;

R7 es -W-Y,

W es 1,2,4-triazolileno,

Y es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con R9 y opcionalmente sustituido adicionalmente con R9A,

R9 es alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C o halógeno, hidroxilo, haloalquilo 1-4C, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, ciano o C(O)NH<sub>2</sub>,

R9A es alquilo 1-4C,

R10 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

R11, R12, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo 1-4C (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquil 1-4C-amino) o cicloalquilo 3-7C,

o un N-óxido o una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R1 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

R4 es fenilo,

R6 es hidrógeno,

n es 1 o 2;

m es 1 o 2;

R7 es -W-Y,

W es 1,2,4-triazolileno,

Y es piridin-2-ilo, 2-pirazinilo o 2-pirimidinilo que está opcionalmente sustituido con R9 y opcionalmente sustituido adicionalmente con R9A,

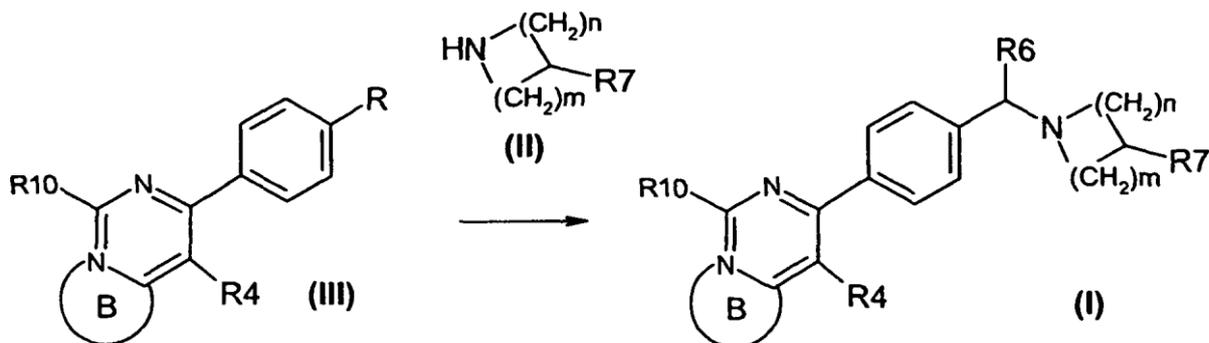
R9 es hidrógeno, alquilo 1-4C, halógeno, haloalquilo 1-4C

R9A es alquilo 1-4C,

R10 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

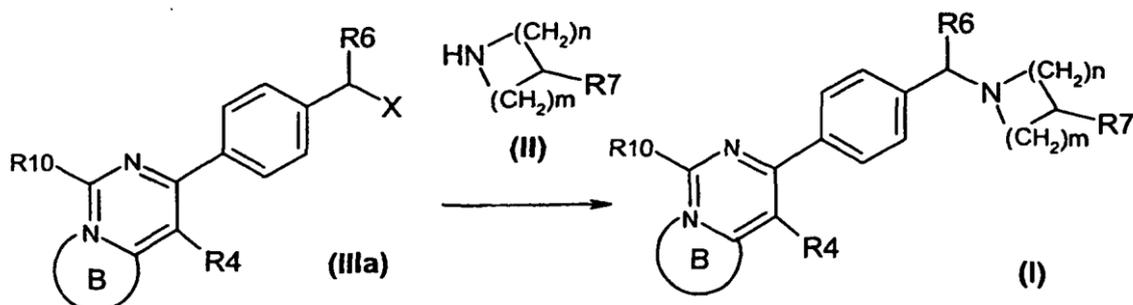
o un N-óxido o una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

5. Un procedimiento de fabricación de compuestos de fórmula general (I), **caracterizado porque** puede hacerse reaccionar un aldehído o una cetona de fórmula (III) con una amina (II) o una sal de la misma, para proporcionar compuestos de fórmula (I)



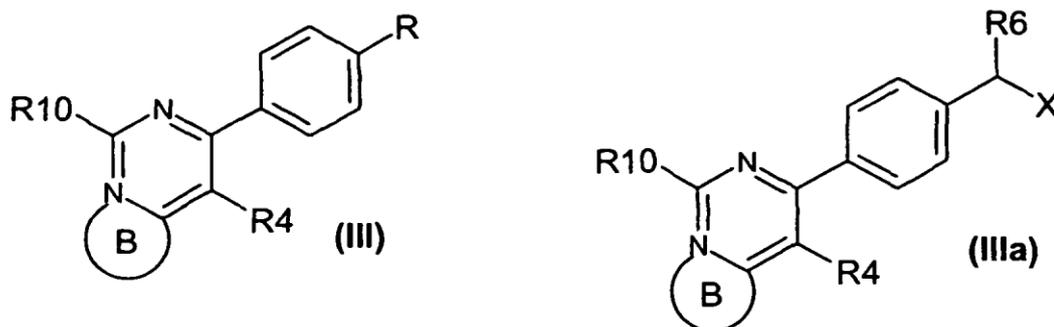
en las que B, R4, R6, R7, m, n y R10 tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y R tiene el significado -C(O)R6.

6. Un procedimiento de fabricación de compuestos de fórmula general (I), **caracterizado porque** puede hacerse reaccionar un compuesto de fórmula (IIIa) con una amina (II) o una sal de la misma, para proporcionar compuestos de fórmula (I)



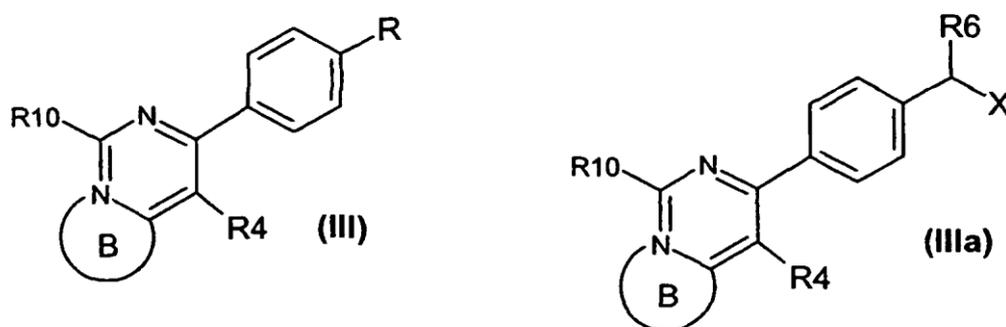
5 en las que B, R4, R6, R7, m, n y R10 tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente adecuado.

7. Compuestos de fórmula general (III) y (IIIa),



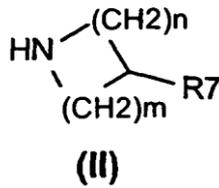
10 en las que B, R4, R6 y R10 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, R tiene los significados -C(O)O(alquilo 1-4C), -C(O)R6, -CH(R6)OH o -CH2R6 y X es un grupo saliente adecuado.

8. Uso de los compuestos de la fórmula general (III) y (IIIa), según una de las reivindicaciones 5 o 6 para la fabricación de un compuesto de fórmula general (I),



15 en las que B, R4 y R6 tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y R tiene los significados -C(O)O(alquilo 1-4C), -C(O)R6, -CH(R6)OH o -CH2R6 y X es un grupo saliente adecuado.

9. Uso de los compuestos de fórmula general (II), o una sal de los mismos, según una de las reivindicaciones 5 o 6 para la fabricación de un compuesto de fórmula general (I)



en la que R7, m y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

- 5 **10.** Compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades.
- 11.** Compuesto para su uso según la reivindicación 10, para el que las enfermedades son enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis.
- 12.** Compuesto para su uso según la reivindicación 11, para el que las enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis son cáncer.
- 10 **13.** Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
- 14.** Una combinación que comprende uno o más primeros ingredientes activos seleccionados de entre un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y uno o más segundos ingredientes activos seleccionados de entre antineoplásicos quimioterapéuticos y antineoplásicos específicos de la diana.
- 15 **15.** El uso de un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento de neoplasia benigna y/o maligna.
- 16.** El uso de un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer.