

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 069**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2010 E 10787274 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2507235**

54 Título: **Triazolopirimidinas**

30 Prioridad:

**30.11.2009 EP 09075535**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.12.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SCHULZE, VOLKER;  
KOPPITZ, MARCUS;  
KOSEMUND, DIRK;  
SCHIROK, HARTMUT;  
BADER, BENJAMIN;  
LIENAU, PHILIP;  
WENGNER, ANTJE, MARGRET;  
BRIEM, HANS;  
HOLTON, SIMON;  
SIEMEISTER, GERHARD;  
PRECHTL, STEFAN y  
BÖMER, ULF**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 525 069 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

## Triazolopirimidinas

5 La presente invención se refiere a compuestos de triazolopiridina de fórmula general (I) según se describe y define en esta memoria, a métodos para preparar dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos, al uso de dichos compuestos para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, así como a compuestos intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos.

10 Antecedentes de la invención

15 La presente invención se refiere a compuestos químicos que inhiben la quinasa Mps-1 (siglas inglesas de huso monopolar 1) (también conocida como tirosina treonina quinasa, TTK). Mps-1 es una Ser/Thr quinasa de doble especificidad que desempeña un papel clave en la activación del punto de control de la mitosis (también conocido como punto de control del huso, punto de control del conjunto del huso) asegurando con ello la correcta segregación de los cromosomas durante la mitosis [Abrieu A *et al.*, *Cell*, 2001, 106, 83-93]. Cada una de las células en división tiene que garantizar una separación igual de los cromosomas replicados en las dos células hijas. Tras la entrada en mitosis, los cromosomas se fijan en sus cinetócoros a los microtúbulos del huso mitótico. El punto de control de la mitosis es un mecanismo de vigilancia que es activo siempre que están presentes los cinetócoros no fijados y evita que las células mitóticas entren en anafase y completen con ello la división celular con cromosomas no fijados [Suijkerbuijk SJ y Kops GJ, *Biochemica et Biophysica Acta*, 2008, 1786, 24-31; Musacchio A y Salmon ED, *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 2007, 8, 379-93]. Una vez que todos los cinetócoros están fijados de una manera anitélica correcta, es decir, bipolar, con el huso mitótico, se satisface el punto de control y la célula entra en anafase y prosigue a través de la mitosis. El punto de control mitótico consiste en una red compleja de un cierto número de proteínas esenciales, incluidos miembros de las familias MAD (deficiente en arresto mitótico, MAD 1-3) y Bub (siglas inglesas de gemación desinhibida por benzimidazol, Bub 1 -3), la proteína motora CENP-E, Mps-1 quinasa, así como otros componentes, siendo muchos de ellos sobre-expresados en células proliferantes (p. ej., células cancerígenas) y tejidos [Yuan B *et al.*, *Clinical Cancer Research*, 2006, 12, 405-10]. El papel esencial de la actividad de la MPS-1 quinasa en la señalización del punto de control mitótico se ha demostrado mediante el silenciamiento por ARNsh (ARN de horquilla pequeña), la genética química, así como inhibidores químicos de Mps-1 quinasa [Jelluma N *et al.*, *PLoS ONE*, 2008, 3, e2415.; Jones MH *et al.*, *Current Biology*, 2005, 15, 160-65.; Dorer RK *et al.*, *Current Biology*, 2005, 15, 1070-76.; Schmidt M *et al.*, *EMBO Reports*, 2005, 6, 866-72].

35 Existe amplia evidencia que vincula la función del punto de control mitótico reducido pero incompleto con la aneuploidía y la tumorigénesis [Weaver BA y Cleveland DW, *Cancer Research*, 2007, 67, 10103-5; King RW, *Biochimica Biophysica Acta*, 2008, 1786, 4-14]. En contraposición, se ha reconocido que la inhibición completa del punto de control mitótico resulta en una grave segregación errónea de los cromosomas y en la inducción de la apoptosis en células tumorales [Kops GJ *et al.*, *Nature Reviews Cáncer*, 2005, 5, 773-85; Schmidt M y Medema RH, *Cell Cycle*, 2006, 5, 159-63; Schmidt M y Bastians H, *Drug Resistance Updates*, 2007, 10, 162-81]. Por lo tanto, la abolición del punto de control mitótico a través de la inhibición farmacológica de MPS-1 quinasa u otros componentes del punto de control mitótico representa un nuevo enfoque para el tratamiento de trastornos proliferativos, incluidos tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas y leucemias y malignidades linfoides, u otros trastornos asociados con una proliferación celular incontrolada.

45 El documento WO 2009/024824 A1 describe 2-anilino-8-onas en calidad de inhibidores de TTK/Mps-1 para el tratamiento de trastornos proliferativos. Sin embargo, los compuestos descritos en el documento WO 2009/024824 A1 difieren considerablemente de los compuestos de la presente invención.

50 El documento WO 2008/025821 A1 (Cellzome (UK) Ltd) se refiere a derivados de triazol en calidad de inhibidores de quinasa, especialmente inhibidores de ITK o PI3K, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos inmunológicos, inflamatorios o alérgicos. Dichos derivados de triazol se ejemplifican como poseedores de un sustituyente amida, urea o amina alifática en la posición 2.

55 El documento WO 2009/047514 A1 (Cancer Research Technology Limited) se refiere a compuestos de [1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-piridina y de [1,2,4]-triazolo-[1,5-c]-pirimidina que inhiben la función del receptor tirosina quinasa AXL, y al tratamiento de enfermedades y afecciones que están mediadas por el receptor tirosina quinasa AXL, que son mejoradas por la inhibición de la función del receptor tirosina quinasa AXL, etc., incluidas condiciones proliferativas tales como cáncer, etc. Dichos compuestos se ejemplifican como poseedores de un sustituyente en la posición 5 de dichos compuestos y un sustituyente en la posición 2.

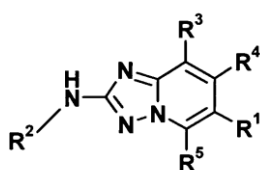
60 Sin embargo, el estado de la técnica descrito anteriormente no describe los compuestos de triazolopiridina de fórmula general (I) de la presente invención, ni un estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato o sal del mismo, ni una mezcla de los mismos, según se describe y define en esta memoria, y como se hace referencia aquí más adelante como "compuestos de la presente invención", o su actividad farmacológica. Se ha encontrado ahora, y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

65 En particular, se ha encontrado, sorprendentemente, que dichos compuestos de la presente invención inhiben

eficazmente la Mps-1 quinasa y, por lo tanto, se pueden utilizar para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolados de células, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de un crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolados de células, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolados de células, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas está mediado por MPS-1 quinasa, tal como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, p. ej., leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluidos tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluidos tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluidos tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de la piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

#### Descripción de la invención

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I):



(I)

en la que:

- 20 R<sup>1</sup> representa un grupo arilo  
 - que está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:  
 R<sup>6</sup>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>6</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>6</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>6</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, R<sup>6</sup>-O-, -C(=O)R<sup>6</sup>-, -C(=O)O-R<sup>6</sup>-, -OC(=O)-R<sup>6</sup>-, -  
 25 N(H)C(=O)R<sup>6</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>6</sup>-, -N(H)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -C(=O)N(H)R<sup>6</sup>-,  
 C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, R<sup>6</sup>-S-, R<sup>6</sup>-S(=O)-, R<sup>6</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>6</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>6</sup>-, -S(=O)N(H)R<sup>6</sup>-, -S(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-,  
 N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>-, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>6</sup>-, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(=O)(=NR<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>-, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>6</sup>-,  
 N=S(=O)(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>;  
 y  
 - que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente  
 30 seleccionado de:  
 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxil-alquil  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R<sup>8</sup>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-  
 35 (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, R<sup>8</sup>-O-, -C(=O)R<sup>8</sup>-, -C(=O)O-R<sup>8</sup>-, -OC(=O)-R<sup>8</sup>-, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>-,  
 N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>-, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-,  
 -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>-, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>-, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>-,  
 S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>-, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>-,  
 S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>-, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;  
 40 R<sup>2</sup> representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo  
 que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente  
 seleccionado de:  
 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxil-  
 45 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R<sup>8</sup>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-  
 (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, R<sup>8</sup>-O-, -C(=O)R<sup>8</sup>-, -C(=O)O-R<sup>8</sup>-, -OC(=O)-R<sup>8</sup>-, -  
 N(H)C(=O)R<sup>8</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>-, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>-, -  
 C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>-, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>-, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-,  
 50 N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>-, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>-, S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>-, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>-,  
 N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;  
 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, amino, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 55 halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  
 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o halo-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, amino, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o halo-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>6</sup> representa un grupo seleccionado de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(heterociclilo de 3 a 10 miembros), -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-arilo o -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R<sup>8</sup>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, aril-, R<sup>8</sup>-O-, -C(=O)R<sup>8</sup>-, -C(=O)O-R<sup>8</sup>-, -OC(=O)-R<sup>8</sup>-, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>-, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>-, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>-, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>-, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>-, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>-, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>-, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>-, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-;

o

NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> juntos representan un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halógeno, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-;

R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-;

n, m, p

representan, independientemente uno de otro, un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

q representa un número entero de 0, 1, 2 ó 3 ;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismo, o una mezcla de los mismos.

Los términos y expresiones que se mencionan en el presente texto tienen preferiblemente los siguientes significados:

La expresión "átomo de halógeno" o "halo-" ha de entenderse como que significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse como que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, saturado, lineal o ramificado, que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, p. ej., un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec.-butilo, terc.-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero del mismo. En particular, dicho grupo tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono ("alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>"), p. ej. un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec.-butilo, terc.-butilo, más particularmente 1, 2 ó 3 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>"), p. ej., un grupo metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo.

La expresión "halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse como que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, saturado, lineal o ramificado, en el que el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se define *arriba*, y en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de halógeno, de manera idéntica o diferente, es decir, siendo un átomo de halógeno independiente del otro. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

El término "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse como que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, saturado, lineal o ramificado, de fórmula -O-alquilo, en el que el término "alquilo" se define *arriba*, p. ej., un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, terc.-butoxi, sec.-butoxi, pentoxi, iso-pentoxi o n-hexoxi, o un isómero del mismo.

El término "halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse como que significa preferiblemente un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> monovalente, saturado, lineal o ramificado, según se define *arriba*, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno está reemplazado, de manera idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de

halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> u -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

La expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse como que significa preferiblemente un grupo alquilo monovalente, saturado, lineal o ramificado, según se define *arriba*, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno está reemplazado, de manera idéntica o diferente, por un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, según se define *arriba*, p. ej. metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxialquilo, iso-propoxialquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, terc.-butoxialquilo, sec.-butoxialquilo, pentiloxialquilo, iso-pentiloxialquilo, hexiloxialquilo, en el que el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se define *arriba*, o uno de sus isómeros.

El término "halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse como que significa preferiblemente un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> monovalente, saturado, lineal o ramificado, según se define *arriba*, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno está reemplazado, de manera idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

El término "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse como que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, saturado, lineal o ramificado, que contiene uno o más dobles enlaces, y que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, particularmente 2 ó 3 átomos de carbono ("alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>"), entendiéndose que en el caso en el que dicho grupo alqueno contiene más de un doble enlace, entonces dichos dobles enlaces pueden aislarse uno de otro o conjugarse uno con otro. Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo o metilhexadienilo. En particular, dicho grupo es vinilo o alilo.

El término "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse como que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, saturado, lineal o ramificado, que contiene uno o más triples enlaces, y que contiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, particularmente 2 ó 3 átomos de carbono ("alquino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>"). Dicho grupo alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo o 3,3-dimetilbut-1-inilo. En particular, dicho grupo alquino es etinilo, prop-1-inilo o prop-2-inilo.

El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse como que significa preferiblemente un anillo hidrocarbonado monovalente, saturado, monocíclico o bicíclico, que contiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, ("cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>"). Dicho grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> es, p. ej., un anillo hidrocarbonado monocíclico, p. ej. un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, o un anillo hidrocarbonado bicíclico, p. ej. un anillo de perhidropentalenileno o decalina. Dicho anillo cicloalquilo puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces, p. ej. cicloalqueno tal como un grupo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo, en donde el enlace entre dicho anillo con el resto de la molécula puede ser a cualquier átomo de carbono de dicho anillo, ya sea saturado o insaturado.

La expresión "anillo heterocíclico", tal como se utiliza en la expresión "anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros", o "anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros" o "anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros", por ejemplo, tal como se utiliza en la definición de compuestos de fórmula general (I) según se define en esta memoria, ha de entenderse como que significa un anillo saturado o parcialmente insaturado, mono-, bi- o poli cíclico, que contiene un átomo de nitrógeno, siendo dicho átomo de nitrógeno el punto de unión de dicho anillo heterocíclico con el resto de la molécula. Dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno, contiene además, opcionalmente, 1 ó 2 grupos con contenido en heteroátomos, seleccionados entre O, C(=O), S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>, en que R<sup>1</sup> es como se define *arriba*. En particular, sin estar limitados a ello, dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno puede ser un anillo

de 4 miembros tal como un anillo azetidino, por ejemplo, o un anillo de 5 miembros tal como un anillo pirrolidino, por ejemplo, o un anillo de 6 miembros tal como un anillo piperidino, piperazino, morfolino o tiomorfolino, por ejemplo, o un anillo de 7 miembros tal como un anillo diazepano, por ejemplo, o un anillo de 8, 9 ó 10 miembros tal como un anillo cicloheptilamino, ciclooctilamino o ciclonoilamino, respectivamente, por ejemplo; reiterándose que cualquiera de los anillos que contiene un átomo de nitrógeno mencionados anteriormente puede contener, además, 1 ó 2 grupos que contienen heteroátomos seleccionados de O, C(=O), S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>, en que R<sup>1</sup> es como se define *arriba*. Como se ha mencionado *arriba*, dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno puede ser bicíclico tal como, sin limitarse a los mismos, un anillo de 5,5 miembros, p. ej., un anillo hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo, o un anillo bicíclico de 5,6 miembros, p. ej., un anillo hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo o, por ejemplo. Como se ha mencionado *arriba*, dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno puede estar parcialmente insaturado, es decir, puede contener uno o más dobles enlaces tales como, sin limitarse a los mismos, un anillo 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 4,5-dihidrooxazolilo o 4H-[1,4]tiazinilo, por ejemplo, o puede estar condensado con benzo tal como, sin limitarse a los mismos, un anillo dihidroisoquinolinilo, por ejemplo.

La expresión "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros" ha de entenderse como que significa preferiblemente un anillo hidrocarbonado monovalente, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico, que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos, seleccionados de C(=O), O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NH, NR<sup>1</sup>, en donde R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C(=O)R<sup>7</sup>, C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> según se ha definido *arriba*, entendiéndose que cuando dicho R<sup>1</sup> representa un grupo heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, entonces dicho grupo heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> está presente sólo una vez. En particular, dicho anillo puede contener 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos mencionados anteriormente (un "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros"), más particularmente dicho anillo puede contener 4 ó 5 átomos de carbono y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos *arriba* mencionados (un "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros"). Dicho anillo heterocicloalquilo es, por ejemplo, un anillo heterocicloalquilo monocíclico tal como un grupo oxirano, oxetano, aziridino, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, pirrolino, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, ditanilo, tiomorfolino, piperazino, tritiano o quinuclidino. Opcionalmente, dicho anillo heterocicloalquilo puede contener uno o más dobles enlaces, p. ej. un grupo 4H-pirano, 2H-pirano, 3H-diazirino, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidrooxazolilo o 4H-[1,4]tiazinilo, o puede estar condensado con benzo.

El término "arilo" ha de entenderse como que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, aromático o parcialmente aromático, mono-, bi- o tr-cíclico que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>6</sub>"), en particular, un anillo que tiene 6 átomos de carbono (un grupo arilo C<sub>6</sub>) p. ej. un grupo fenilo, o un grupo bifenilo, o un anillo que tiene 9 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>9</sub>"), p. ej., un grupo indanilo o indenilo, o un anillo que tiene 10 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>10</sub>"), p. ej., un grupo tetralinilo, dihidronaftilo o grupo naftilo, o un anillo que tiene 13 átomos de carbono, (un grupo "arilo C<sub>13</sub>"), p. ej., un grupo fluorenilo, o un anillo que tiene 14 átomos de carbono, (un grupo "arilo C<sub>14</sub>"), p. ej., un grupo antranilo.

El término "heteroarilo" ha de entenderse como que significa preferiblemente un sistema de anillo monovalente, aromático, mono- o bi-cíclico que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos del anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 14 miembros"), particularmente 5 ó 6 ó 9 ó 10 átomos, y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico y, además, en cada caso puede estar condensado con benzo. Particularmente, heteroarilo se selecciona de tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, etc., y derivados benzo de los mismos tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y derivados benzo de los mismos tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizino, purinilo, etc., y derivados benzo de los mismos; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftpiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo u oxepinilo, etc. Más particularmente, heteroarilo se selecciona de piridilo, benzofuranilo, bencisoxazolilo, indazolilo, quinazolinilo, tienilo, quinolinilo, benzotienilo, pirazolilo o furanilo.

El término "alquileo" ha de entenderse como que significa preferiblemente una cadena hidrocarbonada opcionalmente sustituida (o "enlace") que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, es decir, un grupo -CH<sub>2</sub>- ("metileno" o "enlace de un solo miembro" o, por ejemplo, -C(Me)<sub>2</sub>-), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ("etileno", "dimetileno" o "enlace de dos miembros"), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ("propileno", "trimetileno"), o "enlace de tres miembros"), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ("butileno", "tetrametileno", o "enlace de cuatro miembros"), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ("pentileno", "pentametileno" o "enlace de cinco miembros"), o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ("hexileno", "hexametileno", o "enlace de seis miembros"). En particular, dicho enlace alquileo tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono, más particularmente 1 ó 2 átomos de carbono.

El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" tal como se utiliza a lo largo de este texto, p. ej. en el contexto de la definición de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse como que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Se ha de

entender, además, que dicho término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe interpretarse como cualquier sub-intervalo comprendido en él, p. ej., C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en particular C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, más particularmente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; en el caso de "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", incluso más particularmente C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

5 Del mismo modo, tal como se utiliza en esta memoria, el término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" tal como se utiliza a lo largo de este texto, p. ej. en el contexto de la definición de "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" y "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse como que significa un grupo alqueno que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Se ha de entender, además, que dicho término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" debe interpretarse como cualquier sub-intervalo comprendido en él, p. ej., C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, en particular C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

10 Además, tal como se utiliza en esta memoria, el término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" tal como se utiliza a lo largo de este texto, p. ej. en el contexto de la definición de "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse como que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, es decir, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Se ha de entender, además, que dicho término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" debe interpretarse como cualquier sub-intervalo comprendido en él, p. ej., C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, en particular C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

15 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "una o más veces", p. ej. en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, ha de entenderse como que significa "una, dos, tres, cuatro o cinco veces, particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, incluso más particularmente una o dos veces".

20 En los casos en los que se utilice en esta memoria la forma plural de las palabras compuestas, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, ésta se toma para dar a entender también un compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similar sencillo.

25 Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la ubicación y la naturaleza de los diversos sustituyentes deseados. Átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (R) o (S), dando lugar a mezclas racémicas en el caso de un único centro asimétrico, y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En determinados casos, la asimetría también puede estar presente debido a la rotación restringida alrededor de un enlace dado, por ejemplo, el enlace central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

30 Sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes ya sea en forma cis o trans. Se pretende que todas estas configuraciones (incluidos enantiómeros y diastereómeros) estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

35 Compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. También se incluyen dentro del alcance de la presente invención isómeros y estereoisómeros separados, puros o parcialmente purificados o mezclas racémicas o diastereoméricas de los compuestos de esta invención. La purificación y la separación de este tipo de materiales se pueden lograr mediante técnicas estándares conocidas en la técnica.

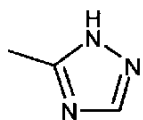
40 Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo mediante la formación de sales diastereoisoméricas utilizando un ácido o una base ópticamente activo o la formación de diastereómeros covalentes. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoltartárico y canfosulfónico. Mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y/o químicas por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos son entonces liberados de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (p. ej., columnas de HPLC quirales), con o sin derivatización convencional, ópticamente elegida para maximizar la separación de los enantiómeros. Columnas de HPLC quirales adecuadas son fabricadas por Diacel, p. ej., Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchos otros, todas rutinariamente seleccionables. También son útiles separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de esta invención pueden obtenerse igualmente mediante síntesis quirales utilizando materiales de partida ópticamente activos.

55 Con el fin de limitar los diferentes tipos de isómeros entre sí se hace referencia a las Normas IUPAC Sección E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

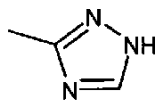
60 La presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros de los compuestos de la presente invención en forma de estereoisómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, en cualquier proporción. El aislamiento de un único estereoisómero, p. ej. un enantiómero individual o un diastereómero individual, de un compuesto de la presente invención se puede conseguir por cualquier estado adecuado del método de la técnica, tal como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

65 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga un resto pirazol como un grupo heteroarilo, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H, o un tautómero 2H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de los dos

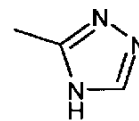
tautómeros, o un resto triazol, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H, un tautómero 2H o un tautómero 4H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H, a saber:



tautómero 1H



tautómero 2H



tautómero 4H.

5 La presente invención incluye todos los posibles tautómeros de los compuestos de la presente invención en forma de tautómeros individuales, o en forma de cualquier mezcla de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de N-óxidos, que se definen como que se oxida al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención. La presente invención incluye todos estos posibles N-óxidos.

10 La presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos según se describe en esta memoria tales como metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables, y co-precipitados.

15 Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de un hidrato o en forma de un solvato, en donde los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular agua, metanol o etanol, por ejemplo, como elemento estructural de la red cristalina de los compuestos. La cantidad de disolventes polares, en particular agua, puede existir en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos, son posibles p. ej., un hidrato, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- etc. solvatos o hidratos, respectivamente. La presente invención incluye todos estos hidratos o solvatos.

20 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre, p. ej., en forma de una base libre, o en forma de un ácido libre, o en forma un ion híbrido, o pueden existir en forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, una sal de adición orgánica o inorgánica, en particular cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, utilizada habitualmente en farmacia.

25 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido relativamente no tóxica, inorgánica u orgánica de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, *et al.* "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. **1977**, 66, 1-19.

30 Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal por adición de ácido de un compuesto de la presente invención que porta un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es de carácter lo suficientemente básico, tal como una sal por adición de ácido con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico tal como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxi-etanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalendisulfónico, canfosulfónico, ácido cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adipico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o ticiánico, por ejemplo.

45 Además, otra sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que es de carácter lo suficientemente ácido, es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, dicitclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base Sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Adicionalmente, los grupos que contienen nitrógeno de carácter básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como metilo, etilo, propilo, y cloruros, bromuros y yoduros de butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfato de dimetilo, dietilo y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenitilo, y otros.

50 Los expertos en la técnica reconocerán, además, que las sales por adición de ácido de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado a través de cualquiera número de métodos conocidos. Alternativamente, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de compuestos de carácter ácido de la invención se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada a través de una diversidad de métodos conocidos.



La presente invención incluye todas las posibles sales de los compuestos de la presente invención en forma de sales individuales, o en forma de cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

5 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "éster hidrolizable *in vivo*" se entiende como que significa un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxi o hidroxilo, por ejemplo un éster farmacéuticamente aceptable que es hidrolizado en el cuerpo de un ser humano o animal para producir el ácido o alcohol parental. Ésteres adecuados farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular ésteres bencílicos, ésteres alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-metílico, p. ej. metoximetílico, ésteres alcanoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-oximetílicos, p. ej. pivaloiloximetílico, ésteres de ftalidilo, 10 ésteres cicloalcoxi-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-carboniloxi-alquílicos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, p. ej., 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres 1,3-dioxolen-2-onilmetílicos, p. ej. 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetílicos; y ésteres alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carboniloxietílicos, p. ej., 1-metoxicarboniloxietílicos, y se pueden formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención. Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxilo incluye 15 ésteres inorgánicos tales como ésteres fosfato y [alfa]-aciloxialquil-éteres y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se rompen para dar el grupo hidroxilo parental. Ejemplos de [alfa]-aciloxialquil-éteres incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* incluyen grupos alcanoil, benzoil, fenilacetilo y benzoil y fenilacetilo sustituidos, alcoxycarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. La presente invención contempla 20 todos estos ésteres.

Además, la presente invención incluye todas las posibles formas cristalinas, o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, ya sea como polimorfos individuales, o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier 25 relación.

De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I), *arriba*, en los cuales:

30 R<sup>1</sup> representa un grupo arilo  
- que está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:  
R<sup>6</sup>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>6</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>6</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>6</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-O)-, R<sup>6</sup>-O-, -C(=O)R<sup>6</sup>, -C(=O)O-R<sup>6</sup>, -OC(=O)-R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>6</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>6</sup>, -C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>-S-, R<sup>6</sup>-S(=O)-, R<sup>6</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>6</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>6</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>6</sup>, -S(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>6</sup>, -N=S(=O)(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>;

35 y  
- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:  
halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R<sup>8</sup>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-O)-, R<sup>8</sup>-O-, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)O-R<sup>8</sup>, -OC(=O)-R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;

40 y  
45 R<sup>2</sup> representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo  
que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:  
halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R<sup>8</sup>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-O)-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-O-, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)O-R<sup>8</sup>, -OC(=O)-R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;

50 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

65 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>6</sup> representa un grupo seleccionado de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(heterociclilo de 3 a 10 miembros), -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-arilo o -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R<sup>8</sup>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, aril-, R<sup>8</sup>-O-, -C(=O)R<sup>8</sup>-, -C(=O)O-R<sup>8</sup>-, -OC(=O)-R<sup>8</sup>-, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>-, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>-, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>-, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>-, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>-, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>-, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>-, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>-, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-;

o

NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> juntos representan un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halógeno, hidroxil, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alquénil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-, alquínil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-;

R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-;

n, m, p

representan, independientemente uno de otro, un número entero de 0, 1, 2 ó 3;

q representa un número entero de 0, 1, 2 ó 3 ;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I), *arriba*, en los cuales:

R<sup>1</sup> representa un grupo arilo  
- que está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

R<sup>6</sup>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>6</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>6</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>6</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, R<sup>6</sup>-O-, -C(=O)R<sup>6</sup>-, -C(=O)O-R<sup>6</sup>-, -OC(=O)-R<sup>6</sup>-, -N(H)C(=O)R<sup>6</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>6</sup>-, -N(H)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -C(=O)N(H)R<sup>6</sup>-, -C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, R<sup>6</sup>-S-, R<sup>6</sup>-S(=O)-, R<sup>6</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>6</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>6</sup>-, -S(=O)N(H)R<sup>6</sup>-, -S(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>-, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>6</sup>-, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(=O)(=NR<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>-, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>6</sup>-, -N=S(=O)(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>;

y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R<sup>8</sup>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, R<sup>8</sup>-O-, -C(=O)R<sup>8</sup>-, -C(=O)O-R<sup>8</sup>-, -OC(=O)-R<sup>8</sup>-, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>-, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>-, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>-, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>-, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>-, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>-, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>-, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>-, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup> representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo

que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R<sup>8</sup>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, R<sup>8</sup>-O-, -C(=O)R<sup>8</sup>-, -C(=O)O-R<sup>8</sup>-, -OC(=O)-R<sup>8</sup>-, -

$N(H)C(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=O)R^8$ ,  $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-NR^8R^7$ ,  $-C(=O)N(H)R^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^7$ ,  $R^8-S$ ,  $R^8-S(=O)$ ,  $R^8-S(=O)_2$ ,  $-N(H)S(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)R^8$ ,  $-S(=O)N(H)R^8$ ,  $-S(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(H)S(=O)_2R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2N(H)R^8$ ,  $S(=O)_2NR^8R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^8)R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ,  $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ;

- 5  $R^3, R^4$  representan un átomo de hidrógeno;
- $R^5$  representa un átomo de hidrógeno;
- 10  $R^6$  representa un grupo seleccionado de cicloalquilo  $C_3-C_6$ , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo,  $-(CH_2)_q$ - (cicloalquilo  $C_3-C_6$ ),  $-(CH_2)_q$ - (heterociclilo de 3 a 10 miembros),  $-(CH_2)_q$ -arilo o  $-(CH_2)_q$ -heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:
- 15 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -, hidroxil-alquilo  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -,  $R^8$ -(alquil  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ -,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_p$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ )-O-, aril-,  $R^8$ -O-,  $-C(=O)R^8$ ,  $-C(=O)O-R^8$ ,  $-OC(=O)-R^8$ ,  $-N(H)C(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=O)R^8$ ,  $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-NR^8R^7$ ,  $-C(=O)N(H)R^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^7$ ,  $R^8-S$ ,  $R^8-S(=O)$ ,  $R^8-S(=O)_2$ -,  $-N(H)S(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)R^8$ ,  $-S(=O)N(H)R^8$ ,  $-S(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(H)S(=O)_2R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2N(H)R^8$ ,  $-S(=O)_2NR^8R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^8)R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ,  $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ;
- 20  $R^7$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil  $C_1-C_6$ - o cicloalquil  $C_3-C_6$ ;
- o
- 25  $NR^6R^7$  juntos representan un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halógeno, hidroxil, ciano-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -, hidroxil-alquilo  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, alquénil  $C_2-C_6$ -, alquínil  $C_2-C_6$ - o cicloalquil  $C_3-C_6$ ;
- $R^8$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil  $C_1-C_6$ - o cicloalquil  $C_3-C_6$ ;
- 35 n representa un número entero de 0 ó 1;
- m representa un número entero de 0, 1 ó 2;
- 40 p representa un número entero de 1 ó 2;
- q representa un número entero de 0, 1 ó 2;
- o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.
- 45 De acuerdo con un cuarto aspecto, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I), *arriba*, en los cuales:
- 50  $R^1$  representa un grupo fenilo  
- que está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:  
 $R^6$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ )-,  $R^6$ -O-,  $-C(=O)R^6$ ,  $-C(=O)O-R^6$ ,  $-N(H)C(=O)R^6$ ,  $-N(H)C(=O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-C(=O)N(H)R^6$ ,  $-C(=O)NR^6R^7$ ,  $R^6-S$ ,  $R^6-S(=O)_2$ -,  $-N(H)S(=O)_2R^6$ ,  $-S(=O)_2N(H)R^6$ ,
- 55 y  
- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:  
halo-, hidroxil-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, hidroxil-alquilo  $C_1-C_6$ -,  $-N(H)C(=O)R^8$ ,  $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-C(=O)N(H)R^8$ ,  $-N(H)S(=O)_2R^8$ ;
- 60  $R^2$  representa un grupo fenilo o un grupo piridinilo  
que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:  
halo-, ciano-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -,  $-O-(CH_2)_n$ -  
 $C(=O)NR^8R^7$ ,  $-C(=O)N(H)R^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^7$ ,  $R^8-S$ ,  $R^8-S(=O)$ -,  $R^8-S(=O)_2$ -,  $-N(H)S(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)R^8$ ,  $-S(=O)N(H)R^8$ ,  $-S(=O)NR^8R^7$ ,  $-S(=O)_2N(H)R^8$ ,  $S(=O)_2NR^8R^7$ ;
- 65  $R^3, R^4$  representan un átomo de hidrógeno;

- $R^5$  representa un átomo de hidrógeno;
- $R^6$  representa un grupo seleccionado de cicloalquilo  $C_3-C_6$ , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo,  $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  $-(CH_2)_q$ -heterociclilo de 3 a 10 miembros,  $-(CH_2)_q$ -arilo o  $-(CH_2)_q$ -heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:  
halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -, hidroxi-alquilo  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -,  $-N(H)C(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=O)R^8$ ,  $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-NR^8R^7$ ,  $-C(=O)N(H)R^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^7$ ,  $R^8-S$ -,  $R^8-S(=O)$ -,  $R^8-S(=O)_2$ -;
- $R^7$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil  $C_1-C_6$ - o cicloalquil  $C_3-C_6$ ;
- o
- $NR^6R^7$  juntos representan un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halógeno, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -, hidroxi-alquilo  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, alquénil  $C_2-C_6$ -, alquínil  $C_2-C_6$ - o cicloalquil  $C_3-C_6$ ;
- $R^8$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil  $C_1-C_6$ - o cicloalquil  $C_3-C_6$ ;
- n representa un número entero de 0 ó 1;
- q representa un número entero de 0, 1 ó 2;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:

- $R^1$  representa un grupo arilo
- que está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:  
 $R^6$ -(alquil  $C_1-C_6$ )-,  $R^6$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ )-,  $R^6$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ )-,  $R^6$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^6$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ )-,  $R^6$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ )-O-,  $R^6$ -O-,  $-C(=O)R^6$ -,  $-C(=O)O-R^6$ -,  $-OC(=O)-R^6$ -,  $-N(H)C(=O)R^6$ -,  $-N(R^7)C(=O)R^6$ -,  $-N(H)C(=O)NR^6R^7$ -,  $-N(R^7)C(=O)NR^6R^7$ -,  $-NR^6R^7$ -,  $-C(=O)N(H)R^6$ -,  $-C(=O)NR^6R^7$ -,  $R^6-S$ -,  $R^6-S(=O)$ -,  $R^6-S(=O)_2$ -,  $-N(H)S(=O)R^6$ -,  $-N(R^7)S(=O)R^6$ -,  $-S(=O)N(H)R^6$ -,  $-S(=O)NR^6R^7$ -,  $-N(H)S(=O)_2R^6$ -,  $-N(R^7)S(=O)_2R^6$ -,  $-S(=O)_2N(H)R^6$ -,  $-S(=O)_2NR^6R^7$ -,  $-S(=O)(=NR^6)R^7$ -,  $-S(=O)(=NR^6)R^7$ -,  $-N=S(=O)(R^6)R^7$ ; y
- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:  
halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -, hidroxi-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -,  $R^8$ -(alquil  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ )-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ )-O-,  $R^8$ -O-,  $-C(=O)R^8$ -,  $-C(=O)O-R^8$ -,  $-OC(=O)-R^8$ -,  $-N(H)C(=O)R^8$ -,  $-N(R^7)C(=O)R^8$ -,  $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ -,  $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ -,  $-NR^8R^7$ -,  $-C(=O)N(H)R^8$ -,  $-C(=O)NR^8R^7$ -,  $R^8-S$ -,  $R^8-S(=O)$ -,  $R^8-S(=O)_2$ -,  $-N(H)S(=O)R^8$ -,  $-N(R^7)S(=O)R^8$ -,  $-S(=O)N(H)R^8$ -,  $-S(=O)NR^8R^7$ -,  $-N(H)S(=O)_2R^8$ -,  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ -,  $-S(=O)_2N(H)R^8$ -,  $-S(=O)_2NR^8R^7$ -,  $-S(=O)(=NR^8)R^7$ -,  $-S(=O)(=NR^8)R^7$ -,  $-N=S(=O)(R^8)R^7$ .

En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:

- $R^2$  representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:  
halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -, hidroxi-alquilo  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -,  $R^8$ -(alquil  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ )-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ )-O-,  $-O-(CH_2)_n$ - $C(=O)NR^8R^7$ -,  $R^8$ -O-,  $-C(=O)R^8$ -,  $-C(=O)O-R^8$ -,  $-OC(=O)-R^8$ -,  $-N(H)C(=O)R^8$ -,  $-N(R^7)C(=O)R^8$ -,  $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ -,  $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ -,  $-NR^8R^7$ -,  $-C(=O)N(H)R^8$ -,  $-C(=O)NR^8R^7$ -,  $R^8-S$ -,  $R^8-S(=O)$ -,  $R^8-S(=O)_2$ -,  $-N(H)S(=O)R^8$ -,  $-N(R^7)S(=O)R^8$ -,  $-S(=O)N(H)R^8$ -,  $-S(=O)NR^8R^7$ -,  $-N(H)S(=O)_2R^8$ -,  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ -,  $-S(=O)_2N(H)R^8$ -,  $-S(=O)_2NR^8R^7$ -,  $-S(=O)(=NR^8)R^7$ -,  $-S(=O)(=NR^8)R^7$ -,  $-N=S(=O)(R^8)R^7$ .

En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:

- $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil-, amino, ciano-, nitro-, alquilo  $C_1-C_4$ -, halo-alquilo  $C_1-C_4$ -, alcoxi  $C_1-C_4$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_4$ -, hidroxi-alquilo  $C_1-C_4$ -, alcoxi  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_4$ -,

C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halo- alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halo- alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o halo-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

5 En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:

10 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil-, amino-, ciano-, nitro-, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halo- alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halo- alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o halo-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:

15 R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno.

En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:

20 R<sup>6</sup> representa un grupo seleccionado de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(heterociclilo de 3 a 10 miembros), -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-arilo o -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-  
alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R<sup>8</sup>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>8</sup>-(alcoxi  
25 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, aril-, R<sup>8</sup>-O-, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)O-R<sup>8</sup>, -OC(=O)-R<sup>8</sup>, -  
N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-S-,  
R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -  
N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>.

En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:

30 R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquil- C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:

35 NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> juntos representan un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halógeno, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-.

40 En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:

R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:

45 n, m o p representan, independientemente uno de otro, un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:

50 q representa un número entero de 0, 1, 2 ó 3.

En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:

55 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-.

En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:

60 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-.

En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:

65 n, m, p representan, independientemente uno de otro, un número entero de 0, 1, 2 ó 3.

En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:

q representa un número entero de 0, 1, 2 ó 3.

En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno.

5 En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno.

10 En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde n representa un número entero de 0 ó 1.

En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde m representa un número entero de 0, 1 ó 2.

15 En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde p representa un número entero de 1 ó 2.

En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde q representa un número entero de 0, 1 ó 2.

20 En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:

R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo

25 - que está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: R<sup>6</sup>- (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>6</sup>-O-, -C(=O)R<sup>6</sup>, -C(=O)O-R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>6</sup>, -C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>-S-, R<sup>6</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>6</sup>, y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

30 halo-, hidroxil-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxi-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>.

En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:

35 R<sup>2</sup> representa un grupo arilo o un grupo piridinilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

40 halo-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>.

En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:

45 R<sup>2</sup> representa un grupo fenilo o un grupo piridinilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

50 halo-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>.

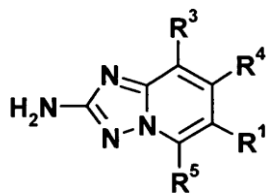
Se ha de entender que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación dentro de cualquier forma de realización de la presente invención de compuestos de fórmula general (I), *arriba*.

55 Aún más particularmente, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) que se describen en la sección de Ejemplos de este texto, *abajo*.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención comprende métodos de preparar compuestos de la presente invención, comprendiendo dichos métodos las etapas según se describen en la Sección Experimental en esta memoria.

60 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención comprende compuestos intermedios que son útiles en la preparación de compuestos de la presente invención de fórmula general (I), en particular en el método descrito en esta memoria. En particular, la presente invención comprende:

65 a) compuestos de fórmula general (5):



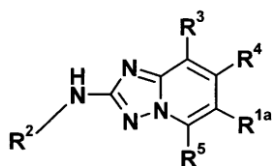
(5)

en que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen en las reivindicaciones, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos;

5

y

b) compuestos de fórmula general (7)

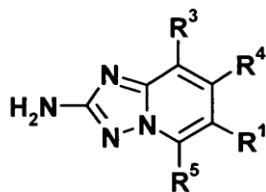


(7)

10 en que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de la presente invención como se definen en las reivindicaciones, y  $R^{1a}$  es un grupo arilo al que está unido un sustituyente  $-NH_2$ .

De acuerdo con aún otro aspecto, la presente invención comprende compuestos intermedios:

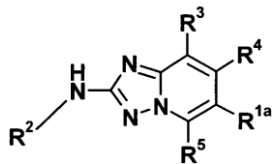
15 a) de fórmula general (5):



(5)

en que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen en las reivindicaciones,  
o

20 b) de fórmula general (7)



(7)

en que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de la presente invención como se definen en las reivindicaciones, y  $R^{1a}$  es un grupo arilo al que está unido un sustituyente  $-NH_2$ ,

25 para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención como se definen en las reivindicaciones.

### SECCIÓN EXPERIMENTAL

30 La siguiente Tabla lista las abreviaturas utilizadas en este párrafo, y en la sección de Ejemplos. Formas de pico de RMN se expresan como aparecen en los espectros, no se han considerado posibles efectos de orden superior.

Abreviatura	Significado
Ac	Acetilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc	<i>tert.</i> -butoxicarbonilo
Br	ancho
c-	Ciclo-
D	Doblete
Dd	Doblete de dobletes
DCM	Diclorometano
DMAP	N,N-dimetilpiridin-4-amina
DME	1,2-dimetoxietano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Dppf	1,1'-bis(di-fenilfosfino)ferroceno
Eq	Equivalente
ESI	Ionización por electroproyección
HATU	Hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilamonio
Base de Hünig	N,N-diisopropiletilamina
LiHMDS	Bis(trimetilsil)amido de litio (nombre alternativo: hexamtildisilizada de litio)
M	Multiplete
p.f.	punto de fusión en °C
MS	Espectroscopía de masas
PM	Peso molecular
NaOtBu	<i>tert.</i> -butóxido de sodio; 2-metilpropan-2-olato de sodio
NMP	N-metilpirrolidona
RMN	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear ( $\delta$ )
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II)
Pd(dba) <sub>2</sub>	Complejo de bis-(dibencilidenacetona)-paladio(0)
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Complejo de cloroformo tris (dibencilidenacetona)-dipaladio(0)
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	Dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y diclorometano
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
P(oTol) <sub>3</sub>	tri- <i>o</i> -tolilfosfina
Q	Cuartete
Quin	Quintplete
Rac	Racémico
TA	Temperatura ambiente
t.a.	Temperatura ambiente
TR	Tiempo de retención
S	Singlete
Sept	Septete
T	Triplete
TBTU	Tetrafluoroborato de N-[(1H-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metileno]-N-metilmetanamino
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
Ts	Para-toluenosulfonilo; (tosilo)
UPLC	Cromatografía líquida de ultra-resolución

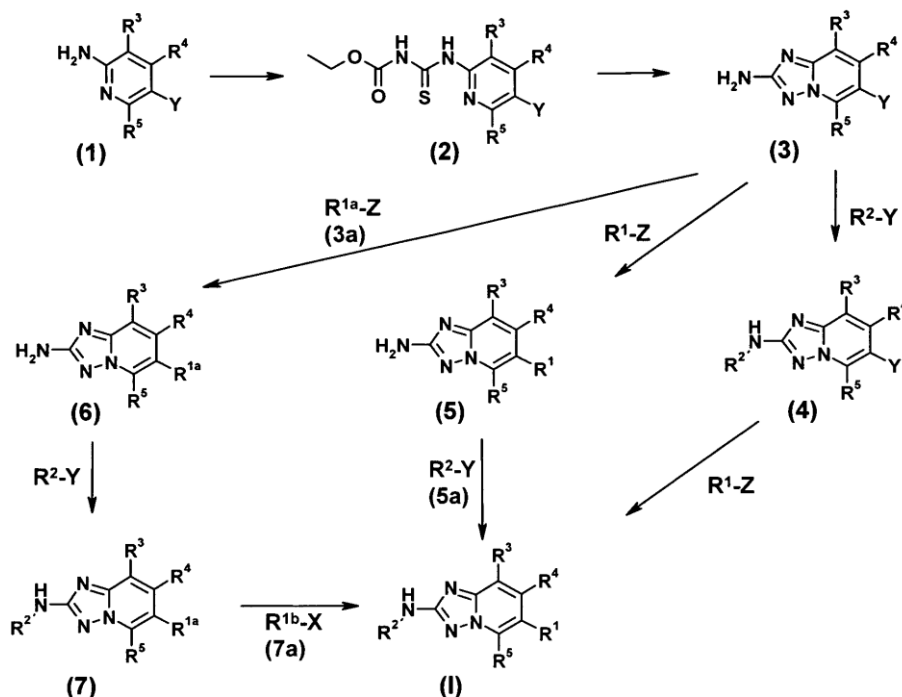
Los esquemas y procedimientos descritos a continuación ilustran rutas sintéticas generales para dar los compuestos de fórmula general (I) de la invención y no se pretende que sean limitativos. Es claro para la persona experta en la técnica que el orden de las transformaciones como se ejemplifica en los Esquemas se puede modificar de diversas maneras. Por lo tanto, no se pretende que sea limitante el orden de las transformaciones ejemplificadas en los Esquemas. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup> se puede conseguir antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción u oxidación de grupos funcionales, la halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por la persona experta en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de sustituyentes. Grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos por la persona experta en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). Ejemplos específicos se describen en los párrafos siguientes.



Un primer esquema de reacción se esboza *abajo*:

### Síntesis de compuestos de fórmula general (I) de la presente invención

#### Esquema 1



10 en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se define en las definiciones y las reivindicaciones,  $Y$  es un átomo de halógeno según se define *arriba*, y  $Z$  representa un grupo funcional adecuado, a través del cual se puede acoplar el  $R^1$  del compuesto  $R^1-Z$ , mediante una reacción de acoplamiento, al átomo de carbono portador de  $Y$  de un compuesto (4), reemplazando con ello dicho  $Y$  por dicho resto  $R^1$ . Muchos haluros de arilo de la fórmula  $R^2-Y$  se pueden obtener comercialmente. Reactivos de la estructura general  $R^{1a}-Z$  y  $R^1-Z$  pueden ser, por ejemplo, ácidos aril-borónicos o ésteres borónicos de arilo. Muchos de tales reactivos de las estructuras generales  $R^{1a}-Z$  y  $R^1-Z$  también están disponibles comercialmente. Reactivos de las estructuras generales  $R^{1a}-Z$  y  $R^1-Z$  se pueden preparar a partir de haluros de arilo [véase, por ejemplo, K.L. Billingslay, T.E. Barde, S.L. Buchwald, *Angew. Chem.* 2007, 119, 5455 o T.Graening, *Nachrichten aus der Chemie*, enero 2009, 57, 34].

20  $R^{1a}$  se puede convertir en  $R^1$  en una o varias etapas. Típicamente,  $R^{1a}$  puede ser una aril-amina protegida, especialmente -aril-NH-Boc, o un ácido aril-carboxílico [-aril-C(O)OH] o un éster de ácido -aril-carboxílico [-aril-C(O)O-alquilo]. Por ejemplo, cuando  $R^{1a}$  es un grupo arilo al que está unido un sustituyente  $-NH_2$ , se puede dejar que reaccione con un compuesto de fórmula general  $R^{1b}-X$  (7a), en que  $R^{1b}$  es  $-C(=O)R^6$ ,  $-C(=O)NR^6R^7$ ,  $-S(=O)R^6$  o  $-S(=O)_2R^6$ , (siendo  $R^6$  y  $R^7$  tal como se define como para compuestos de fórmula general (I) de la presente invención según se define en las reivindicaciones), y  $X$  es un grupo funcional adecuado (p. ej., un grupo  $-OH$ ,  $-O$ -alquilo  $C_1-C_6$ , o un átomo de halógeno), a través del cual se puede acoplar el  $R^{1b}$  del compuesto  $R^{1b}-X$  (7a), a través de una reacción de acoplamiento tal como una reacción de acoplamiento de amida por ejemplo, al sustituyente  $-NH_2$  unido al grupo arilo  $R^{1a}$  del compuesto (7), reemplazando con ello dicho  $X$  por dicho  $R^{1a}$ , proporcionando de este modo un compuesto de fórmula general (I) de la presente invención en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se define en las definiciones.

30 Compuestos de fórmula general (I) se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1.

35 La persona experta en la técnica reconocerá que hay muchos métodos precedentes para la síntesis de 5-halo-piridin-2-ilaminas 3,4,6-sustituidas adecuadas de fórmula general (1); algunas 5-halo-piridin-2-ilaminas 3,4,6-sustituidas se pueden obtener comercialmente.

40 Un compuesto intermedio de 5-halo-piridin-2-ilamina de fórmula general (1) adecuadamente sustituido se convierte en el correspondiente compuesto intermedio de fórmula general (2) mediante reacción con un isotiocianato de oxicarbonilo adecuado tal como, por ejemplo, isotiocianato de etoxicarbonilo, a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente a temperatura ambiente [véase, por ejemplo, M. Nettekoven, B. Püllmann, S. Schmitt, *Synthesis* 2003, 1643-1652].

Compuestos intermedios de fórmula general (2) se pueden convertir en compuestos intermedios de 6 halo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina de fórmula general (3) mediante reacción con un reactivo adecuado, por ejemplo hidrocloreto de hidroxilamina, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, DIPEA en un sistema disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol o mezclas de estos disolventes a temperaturas elevadas, p. ej., 60°C [véase, por ejemplo, M. Nettekoven, B. Püllmann, S. Schmitt, Synthesis 2003, 1643-1652].

Compuestos intermedios de fórmula general (3) se pueden hacer reaccionar con haluros de arilo adecuados, preferiblemente bromuros de arilo, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, NaOtBu o carbonato de cesio, y un sistema de catalizador/ligando adecuado tal como, por ejemplo, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/rac-BINAP en un disolvente adecuado tal como THF, tolueno, DME o NMP, o mezclas de estos disolventes a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y los 200°C, para proporcionar compuestos de fórmula general (4). La persona experta en la técnica reconocerá que la elección apropiada de las condiciones de reacción tales como temperatura, elección del sistema disolvente y el catalizador es crítica para la derivatización preferida en el grupo amino de los compuestos intermedios de fórmula general (3). Los compuestos intermedios de fórmula general (4) se pueden convertir en compuestos de fórmula general (I) por reacción con un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, un derivado de ácido borónico en presencia de un sistema catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd(OAc)<sub>2</sub> y P(oTol)<sub>3</sub>, o PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y PPh<sub>3</sub> y una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de potasio acuoso en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF, DME, etanol o 1-propanol o mezclas de estos disolventes, a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente el punto de ebullición del disolvente utilizado.

En una ruta alternativa para la síntesis de compuestos de fórmula general (I), compuestos intermedios de fórmula general (3) se puede hacer reaccionar con un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, un derivado de ácido borónico, en presencia de un sistema catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd(OAc)<sub>2</sub> y P(oTol)<sub>3</sub>, o PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y PPh<sub>3</sub> y una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de potasio acuoso en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF, DME, etanol o 1-propanol o mezclas de estos disolventes, a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente el punto de ebullición del disolvente utilizado para proporcionar los compuestos intermedios de la fórmula general (5).

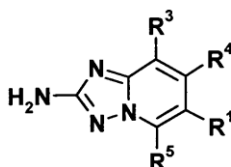
Compuestos intermedios de fórmula general (5) se pueden convertir en compuestos de fórmula general (I) mediante reacción con haluros de arilo adecuados de fórmula (5a) según se define en esta memoria, preferiblemente bromuros de arilo o trifluorometilsulfonatos de arilo o nonafluorobutilsulfonatos de arilo, por ejemplo, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, NaOtBu o carbonato de cesio, y un sistema de catalizador/ligando adecuado tal como, por ejemplo, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/rac-BINAP, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF, tolueno, DME o NMP, o mezclas de estos disolventes a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y los 200°C.

También como se representa en el Esquema 1, es una ruta alternativa adicional para la síntesis de compuestos de fórmula general (I): compuestos intermedios de fórmula general (3) se pueden convertir en compuestos intermedios de fórmula general (6) mediante una reacción de acoplamiento según se ha descrito *arriba* para la síntesis del compuesto intermedio de fórmula general (5), reemplazando dicho Y por dicho resto R<sup>1a</sup>.

Compuestos intermedios de fórmula general (6) se pueden entonces convertir en compuestos intermedios de fórmula general (7) mediante una reacción de acoplamiento según se describe *arriba* para la síntesis de los compuestos intermedios de fórmula general (4).

Compuestos intermedios de fórmula general (7) se pueden entonces convertir en compuestos de fórmula general (I) mediante una o más transformaciones ulteriores. Éstas pueden ser modificaciones tales como la escisión de grupos protectores, la reducción u oxidación de grupos funcionales, la halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por la persona experta en la técnica, por ejemplo la formación de un enlace amida, la formación de una urea o la formación de una sulfonamida.

En una realización, la presente invención se refiere a un método de preparar compuestos de fórmula general (I) de la presente invención según se define en las reivindicaciones, método en el cual un compuesto intermedio de fórmula general (5):



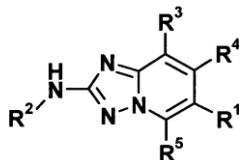
(5)

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención según se define en las reivindicaciones,

se deja que reaccione con un haluro de arilo de fórmula general (5a):



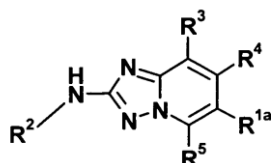
5 en donde  $\text{R}^2$  es como se define para los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención según se define en las reivindicaciones, e Y representa un átomo de halógeno, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula general (I):



(I)

10 en donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son como se definen en las reivindicaciones.

En otra realización, la presente invención se refiere a un método de preparar compuestos de fórmula general (I) de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones, método en el cual un compuesto intermedio de fórmula general (7):



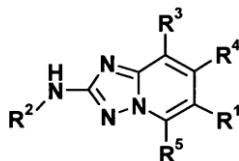
(7)

15 en donde  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son como se definen para los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención según se define en las reivindicaciones, y  $\text{R}^{1a}$  es un grupo arilo al que está unido un sustituyente  $\text{-NH}_2$ , se deja que reaccione con un compuesto de fórmula general:



20 en que  $\text{R}^{1b}$  es  $\text{-C(=O)R}^6$ ,  $\text{-C(=O)NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{-S(=O)R}^6$  o  $\text{-S(=O)}_2\text{R}^6$ , (siendo  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  tal como se define como para compuestos de la presente invención según se define en las reivindicaciones), y X es un grupo funcional adecuado (p. ej., un grupo  $\text{-OH}$ ,  $\text{-O}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , o un átomo de halógeno), a través del cual se puede acoplar el  $\text{R}^{1b}$  del compuesto  $\text{R}^{1b}\text{-X}$  (7a), a través de una reacción de acoplamiento tal como una reacción de acoplamiento de amida por ejemplo, al sustituyente  $\text{-NH}_2$  unido al grupo arilo  $\text{R}^{1a}$  del compuesto (7), reemplazando con ello dicho X por dicho  $\text{R}^{1a}$ ,

proporcionando de este modo un compuesto de fórmula general (I):

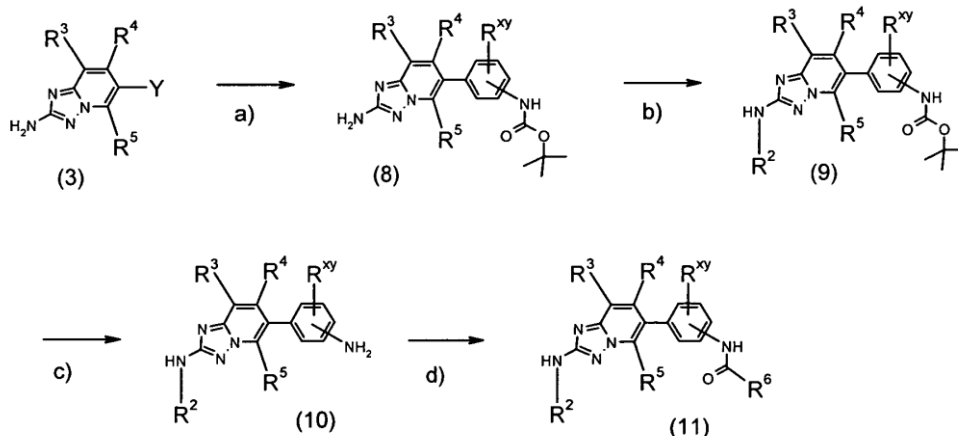


(I)

30 en donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son como se definen para los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención según se define en las reivindicaciones.

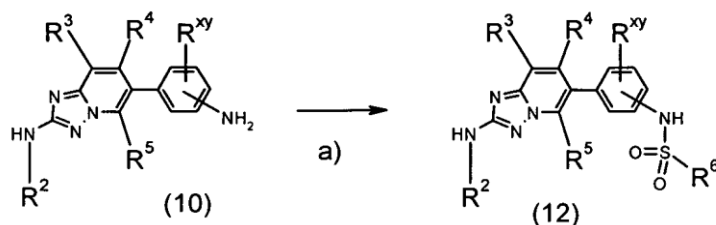
Cada uno de los Esquemas 2 - 7, *abajo*, ilustra transformaciones específicas para la síntesis de algunos compuestos seleccionados de acuerdo con la fórmula general (I).

**Esquema 2: Síntesis de compuestos de fórmula general (11)**

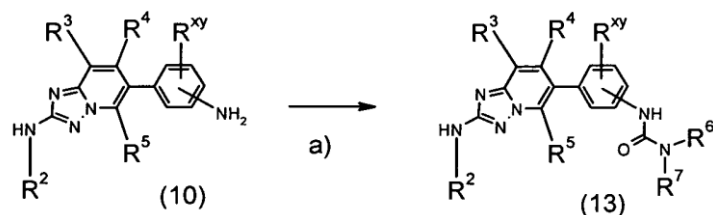


5 Esquema 2: Síntesis de compuestos de fórmula general (11), en donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se definen en las definiciones y reivindicaciones. Y es un halógeno tal como se define en las definiciones.  $R^{xy}$  es halógeno, hidroxilo o alquilo- $C_1-C_6$ . a) reacción de acoplamiento utilizando condiciones como se ha descrito *arriba* para la síntesis de compuestos intermedios de fórmula general (5); b) reacción de acoplamiento utilizando condiciones como se ha descrito *arriba* para la síntesis de compuestos intermedios de fórmula general (4); c) separación de un grupo protector Boc utilizando condiciones conocidas por la persona experta en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999); d) condiciones para la formación de un enlace amida, p. ej., utilizando reactivos de acoplamiento tales como HATU o TBTU y una base tal como carbonato de potasio o DIPEA en un disolvente inerte tal como THF, DMF, DCM o NMP.

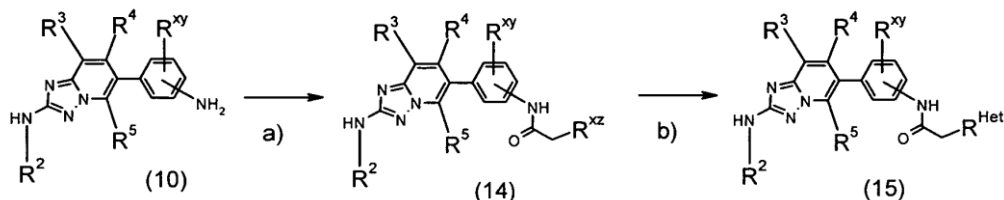
**Esquema 3: Síntesis de compuestos de fórmula general (12)**



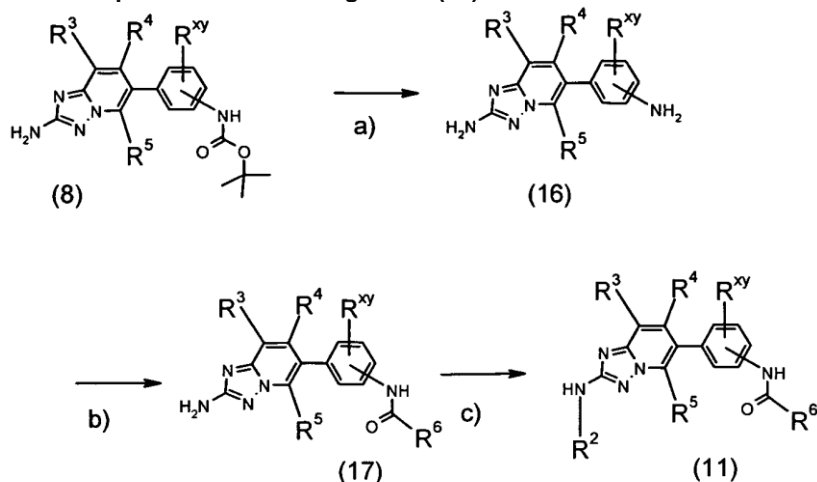
20 Esquema 3: Síntesis de compuestos de fórmula general (12), en donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se definen en las definiciones y reivindicaciones.  $R^{xy}$  es halógeno, hidroxilo o alquilo- $C_1-C_6$ . a) Condiciones para la formación de una sulfonamida, p. ej., utilizando un cloruro de sulfonilo y una base tal como DIPEA en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, THF, DMF, DCM o NMP, a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y los 70°C .

**Esquema 4: Síntesis de compuestos de fórmula general (13)**

Esquema 4: Síntesis de compuestos de fórmula general (13), en donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se definen en las definiciones y reivindicaciones.  $R^{xy}$  es halógeno, hidroxilo o alquilo- $C_1-C_6$ . a) Condiciones para la formación de una urea, p. ej., utilizando un isocianato en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, THF, DMF, DCM o NMP a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y  $70^\circ\text{C}$ . Alternativamente, se puede utilizar un procedimiento de dos etapas que implica la reacción de cloroformiato de 4-nitrofenilo en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, THF o DCM, y una base tal como piridina, a temperaturas que oscilan entre  $0^\circ\text{C}$  y la temperatura ambiente, seguido de reacción con una amina en un disolvente inerte tal como THF o DCM a temperaturas que oscilan entre  $0^\circ\text{C}$  y  $40^\circ\text{C}$ .

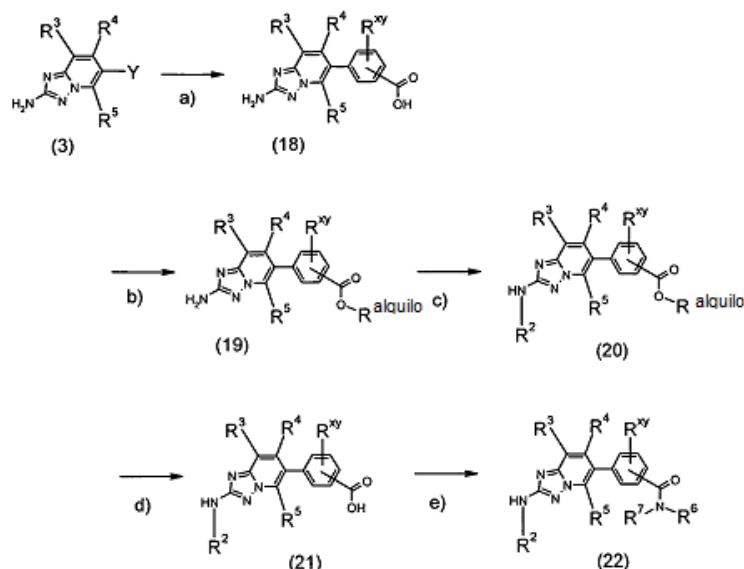
**Esquema 5: Síntesis de compuestos de fórmula general (15)**

Esquema 5: Síntesis de compuestos de fórmula general (15), en donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen en las definiciones y reivindicaciones.  $R^{xy}$  es halógeno, hidroxilo o alquilo- $C_1-C_6$ .  $R^{xz}$  es un grupo lábil, p. ej. un halógeno.  $R^{\text{Het}}$  es heterociclilo de 3 a 10 miembros, tal como se ha definido *arriba*. a) Condiciones para la formación de un enlace amida, p. ej., utilizando reactivos de acoplamiento tales como, por ejemplo, HATU o TBTU, y una base tal como, por ejemplo, carbonato de potasio o DIPEA, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, THF, DMF, DCM o NMP. Alternativamente, un cloruro de ácido y una base tal como, por ejemplo, piridina se pueden utilizar en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, THF o DCM. b) Reacción con una amina heterocíclica tal como, p. ej., piperidina en un disolvente polar tal como, p. ej. DMF o NMP utilizando una base tal como, por ejemplo, carbonato de potasio y opcionalmente utilizando una cantidad catalítica de yoduro de potasio.

**Esquema 6: Síntesis de compuestos de fórmula general (11)**

Esquema 6 Síntesis de compuestos de fórmula general (11), en donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se definen en las definiciones y reivindicaciones.  $R^{xy}$  es halógeno, hidroxilo o alquilo- $C_1-C_6$ . a) Separación de un grupo protector Boc utilizando condiciones conocidas para la persona experta en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999); b) condiciones para la formación de un enlace amida, p. ej., utilizando reactivos de acoplamiento tales como, por ejemplo, HATU o TBTU y una base tal como, por ejemplo, carbonato de potasio o DIPEA en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, THF, DMF, DCM o NMP; c) reacción de acoplamiento utilizando condiciones como se ha descrito *arriba* para la síntesis de compuestos intermedios de fórmula general (4).

## Esquema 7: Síntesis de compuestos de fórmula general (22)



Esquema 7: Síntesis de compuestos de fórmula general (21), en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se definen en las definiciones y reivindicaciones. R<sup>xy</sup> es halógeno, hidroxilo o alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. R<sup>alquilo</sup> es alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. a) Reacción de acoplamiento utilizando condiciones como se ha descrito *arriba* para la síntesis de compuestos intermedios de fórmula general (5); b) formación de un éster utilizando condiciones conocidas por la persona experta en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> edición, Wiley 1999), p. ej. utilizando cloruro de tionilo en el alcohol apropiado a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y 100°C; c) reacción de acoplamiento utilizando condiciones como se ha descrito *arriba* para la síntesis de compuestos intermedios de fórmula general (4); d) hidrólisis de un éster utilizando condiciones conocidas para la persona experta en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> edición, Wiley 1999), p. ej., hidróxido de sodio en una mezcla de THF, metanol y agua a t.a.; e) condiciones para la formación de un enlace amida, p. ej., utilizando reactivos de acoplamiento tales como, por ejemplo, HATU o TBTU y una base tal como, por ejemplo, carbonato de potasio o DIPEA en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, THF, DMF, DCM o NMP.

Los compuestos y productos intermedios producidos de acuerdo con los métodos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida por la persona experta en la técnica y puede haber varias maneras de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, la purificación puede no ser necesaria. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante cristalización. En algunos casos, las impurezas se pueden separar mediante agitación utilizando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante cromatografía, en particular cromatografía de resolución instantánea, utilizando, por ejemplo, cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados, p. ej. de Separtis tales como gel de sílice Isolute® Flash (cromatografía en gel de sílice) o gel de sílice Isolute® Flash NH<sub>2</sub> (cromatografía en fase de gel de sílice con grupos amino) en combinación con un sistema cromatográfico adecuado tal como un Flashmaster II (Separtis) o un sistema Isolera (Biotage) y eluyentes tales como, por ejemplo, gradientes de hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante HPLC preparativa utilizando, por ejemplo, un autopurificador Waters equipado con un detector de disposición de diodos y/o un espectrómetro de masas de ionización por electroyección en línea en combinación con una columna pre-empaquetada de fase inversa adecuada y eluyentes tales como, por ejemplo, gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco acuoso.

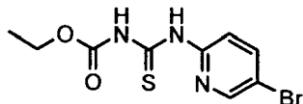
La UPLC-MS analítica se realizó como sigue:  
Método A: Sistema: UPLC Acquity (Waters) con Detector PDA y espectrómetro de masas Waters ZQ; Columna: Acquity BEH C18 1,7 μm 2,1 x 50 mm; Temperatura: 60°C; Disolvente A: Agua + ácido fórmico al 0,1%; Disolvente B: acetonitrilo; Gradiente: 99% de A → 1% de A (1,6 min) → 1% A (0,4 min); Caudal: 0,8 mL/min; Volumen de inyección: 1,0 μl (concentración de la muestra 0,1 mg-1 mg/mL); Detección: intervalo de exploración de PDA 210-400 nm - Corregido y ESI (+), intervalo de exploración 170-800 m/z.

Los nombres de los compuestos se generaron utilizando ACD/Name batch ver. 12.00 o ACD/Name batch ver. 12.01. Los nombres de los compuestos en forma de tabla se generaron utilizando ACD/Name batch ver. 12.00.

## Síntesis de compuestos intermedios

## Ejemplo Intermedio Int1.1

## [(5-bromopiridin-2-il)carbamoil]carbamato de etilo



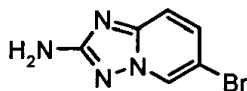
5 Isotiocianato de etoxicarbonilo (16,7 g) se añadió a una disolución agitada de 2-amino-5-bromopiridina (20 g) en dioxano (200 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a t.a. Precipitó un sólido blanco. Se añadió hexano (20 ml) y el sólido blanco se recogió mediante filtración.

Rendimiento: 30,4 g del compuesto del título.

10 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 4,19 (q, 2H), 8,08 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,57 (br. d, 1H), 11,37-12,35 (m, 2H).

## Ejemplo intermedio Int1.2

## 6-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



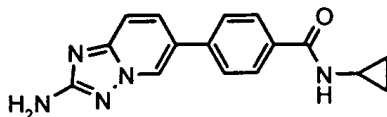
15 Cloruro de hidroxilamonio (39,8 g) se suspendió en metanol (200 ml) y etanol (190 ml) y se añadió base de Hünig (59 ml) a t.a. La mezcla se calentó a 60°C, **Int1.1** (30 g) se añadió en porciones, y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. El disolvente se separó en vacío y se añadió agua (150 ml). Un sólido se recogió mediante filtración y se lavó con agua y se secó en vacío.

20 Rendimiento: 19,3 g del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 6,10 (s, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H).

## Ejemplo intermedio Int2.1

## 4-(2-amino-[1,2,4]triazolo 1,5-a]piridin-6-il)-N-ciclopropil-benzamida

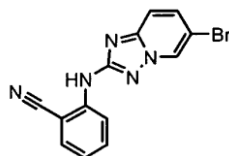


25 A una disolución agitada de 426 mg (2 mmol) de **Int1.2** en THF (30 mL) se añadieron 615 mg (3 mmol, 1,5 eq) de ácido [4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil]-borónico, 163 mg (0,2 mmol, 0,1 eq) de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> y 6 ml de disolución de carbonato de potasio (1 M en agua, 3 eq) a temperatura ambiente en un reactor de microondas. La disolución se calentó a 150°C durante 120 min bajo irradiación de microondas. Después de enfriar, la disolución se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar 49,9 mg (8,5%) del compuesto del título.

30 UPLC-MS: RT = 0,69 min; m/z (ES+) 294,3 [MH<sup>+</sup>]; PM requerido = 293,3.

## Ejemplo intermedio Int3.1

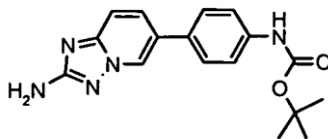
## (6-bromo [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-o-cianofenil-amina



35 A una disolución agitada de 213 mg (1 mmol) de **Int1.2** en THF (2,5 mL) se añadieron 364 mg, (2 mmol, 2 eq), de 2-bromobenzonitrilo, 183 mg (0,2 mmol, 0,2 eq) de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 374 mg (0,6 mmol, 0,6 eq) de rac-BINAP y 240 mg (2,5 mmol, 2,5 eq) de NaOtBu a temperatura ambiente en un reactor de microondas. La disolución se calentó a 150°C durante 50 min bajo irradiación de microondas. Después de enfriar, la disolución se filtró y se evaporó. La purificación subsiguiente mediante HPLC preparativa de fase inversa dio 186 mg (59%) del compuesto del título.

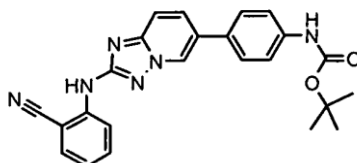
40 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9,56 (1H, s), 9,16 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 7,54 (1H, d), 7,15 (1H, dd) ppm.

UPLC-MS: RT = 1,15 min; m/z (ES+) 315,2 [MH<sup>+</sup>]; PM requerido = 314,2.

**Ejemplo intermedio Int4.1****[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]carbamato de terc.-butilo**

A una disolución agitada de **Int1.2** (5,82 g) en 1-propanol (400 ml) se añadió una disolución de carbonato de potasio 2M (41 ml), ácido {4-[(terc.-butoxicarbonil)amino]fenil}-borónico (8,6 g), trifenilfosfina (150 mg) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,9 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h, el disolvente se separó en vacío, se añadió agua (150 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 mL). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró a través de Celite y el disolvente se separó en vacío. El residuo se trituró con DCM para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 7,2 g.

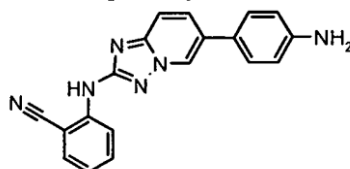
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,37-1,55 (m, 9H), 5,99 (s, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H), 9,44 (s, 1H).

**Ejemplo intermedio Int4.2****(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)carbamato de terc.-butilo**

A una disolución agitada de **Int4.1** (8,0 g) en tolueno (95 ml) se añadió 2-bromobenzonitrilo (6,33 g), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (1,13 g) y rac-BINAP (1,56 g). El matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se agitó a t.a. durante 5 minutos. Se añadió carbonato de cesio (24,3 g), el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y metanol (10:1). La fase orgánica se lavó con agua, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía en gel de sílice dio un sólido blanco, que se recrystalizó en etanol.

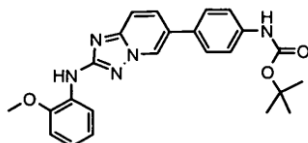
Rendimiento: 5,8 g del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,46 (s, 9H), 7,11 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,57-7,68 (m, 4H), 7,70 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,47 (br. s, 2H).

**Ejemplo intermedio Int4.3****2-{[6-(4-aminofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino}benzonitrilo**

A una suspensión agitada de **Int4.2** (2,0 g) en DCM (100 mL) y ácido acético (46 mL) se añadió 1,3-dimetoxibenceno (6,0 mL) y dietileterato de trifluoruro de boro (2,4 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se vertió en una disolución saturada a la mitad de carbonato de potasio (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 943 mg del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 5,29 (s, 2H), 6,62 (d, 2H), 7,09-7,16 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,59-7,67 (m, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 9,39 (s, 1H).

**Ejemplo intermedio Int5.1****(4-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)carbamato de terc.-butilo**

A una disolución agitada de **Int4.1** (1,0 g) en tolueno (10 ml) se añadió 2-bromo-anisol (830 mg), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (141 mg) y rac-BINAP (195 mg). El matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se agitó a t.a. durante 5 minutos. Se añadió carbonato de cesio (5,06 g), el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo consecutivamente con acetato de etilo y con una mezcla de diclorometano y metanol (10:1). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con



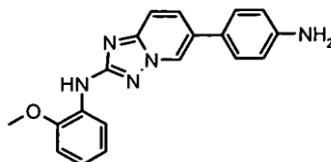
disolución saturada de cloruro sódico, se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 238 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,46 (s, 9H), 3,84 (s, 3H), 6,86-6,95 (m, 2H), 6,97-7,02 (m, 1H), 7,49-7,61 (m, 3H), 7,62-7,69 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 9,04 (dd, 1H), 9,47 (s, 1H).

5

#### Ejemplo intermedio Int5.2

##### 6-(4-aminofenil)-N-(2-metoxifenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



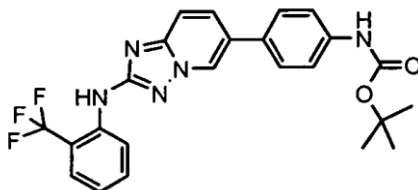
A una suspensión agitada de **Int5.1** (210 mg) en DCM (6,2 mL) se añadió 1,3-dimetoxibenceno (0,62 mL) y TFA (1,9 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla se vertió en una solución saturada a la mitad de carbonato de potasio (30 mL) y se extrajo con una mezcla de DCM y metanol (10:1). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato sódico) y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 120 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,84 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 6,62 (d, 2H), 6,84-6,96 (m, 2H), 6,97-7,03 (m, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,88 (d, 1H).

15

#### Ejemplo intermedio Int6.1

##### [4-(2-[(2-(trifluorometil)fenil]amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)]fenil]carbamato de terc.-butilo



A una disolución agitada de **Int4.1** (2,0 g) en tolueno (28 ml) se añadieron 1-bromo-2-(trifluorometil)benceno (5,53 g), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (562 mg) y rac-BINAP (765 mg). El matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se agitó a t.a. durante 5 minutos. Se añadió carbonato de cesio (10 g), el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. Se añadió más Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (562 mg) y rac-BINAP (765 mg), el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón, y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (10:1). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución saturada de cloruro sódico, se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 2,48 g del compuesto del título.

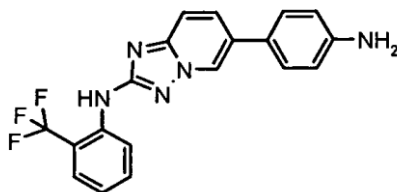
25

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,45 (s, 9H), 7,25 (t, 1H), 7,47-7,60 (m, 3H), 7,60-7,71 (m, 4H), 7,85 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,46 (s, 1H).

30

#### Ejemplo intermedio Int6.2

##### 6-(4-aminofenil)-N-[2-(trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5]piridin-2-amina

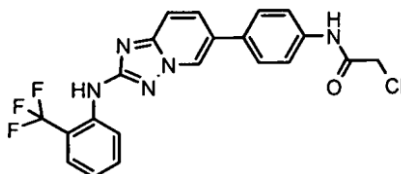


A una suspensión agitada de **Int6.1** (2,47 g) en DCM (50 mL) se añadió TFA (16 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió una disolución saturada a la mitad de carbonato de potasio hasta que el pH de la solución se volvió básico. La mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato sódico) y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,71 g del compuesto del título.

35

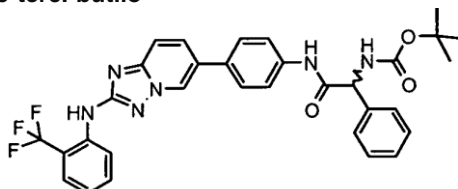
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 5,28 (s, 2H), 6,62 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,58-7,69 (m, 2H), 7,77 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,83 (d, 1H).

40

**Ejemplo intermedio Int6.3****2-cloro-N-[4-(2-[[2-(trifluorometil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)]fenil]acetamida**

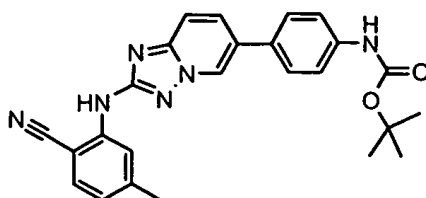
5 A una suspensión agitada de **Int6.2** (400 mg) en DCM (50 mL) se añadió piridina (214 mg) y DMAP (13 mg). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de cloroacetilo (0,095 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Se añadió agua, y un sólido blanco se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y se secó en vacío para dar 342 mg del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4,26 (s, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,60-7,78 (m, 6H), 7,88 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 10,42 (s, 1H).

**Ejemplo intermedio Int6.4****(2-oxo-1-fenil-2-[[4-(2-[[2-(trifluorometil)fenil]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)]fenil]amino)etil)carbamato de rac-terc.-butilo**

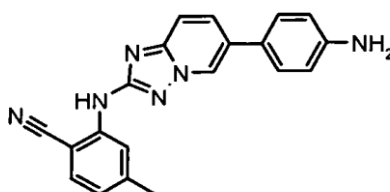
15 A una suspensión agitada de **Int6.2** (120 mg) en DMF (6 mL) se añadió carbonato de potasio (314 mg), N-Boc-DL-fenilglicina (326 mg) y TBTU (312 mg). La mezcla se agitó a t.a. durante 24 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato sódico) y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 120 mg del compuesto del título.

20 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,36 (s, 9H), 5,34 (d, 1H), 7,20-7,37 (m, 5H), 7,47 (d, 2H), 7,51-7,73 (m, 7H), 7,85 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,35 (s, 1H).

**Ejemplo intermedio Int7.1****[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)]fenil]carbamato de terc.-butilo**

25 A una disolución agitada de **Int4.1** (500 mg) en tolueno (7,5 ml) se añadió 2-bromo-4-metilbenzonitrilo (1,2 g), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (140 mg) y rac-BINAP (191 mg). El matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se agitó a t.a. durante 5 minutos. Se añadió carbonato de cesio (2,5 g), el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Se añadió más Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (140 mg) y rac-BINAP (191 mg), el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (10:1). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución saturada de cloruro sódico, se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 205 mg del compuesto del título.

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,46 (s, 9H), 2,35 (s, 3H), 6,96 (dd, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 9,04 (dd, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).

**Ejemplo intermedio Int7.2****2-[[6-(4-aminofenil)][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-4-metilbenzonitrilo**

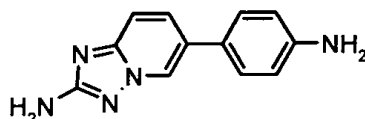
A una suspensión agitada de **Int7.1** (200 mg) en DCM (4,5 mL) se añadió TFA (1,4 mL). La mezcla se agitó a t.a.

durante 1 h. La mezcla se concentró en vacío. Se añadió una disolución saturada a la mitad de carbonato de potasio. La mezcla se extrajo con DCM y metanol (10:1). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se separó en vacío para dar 103 mg del compuesto del título en forma de un producto bruto que se utilizó sin purificación.

5  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,34 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 6,62 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,52-7,61 (m, 2H), 7,76-7,83 (m, 2H), 8,85-8,90 (m, 1H), 9,27 (br. s, 1H).

#### Ejemplo intermedio Int8.1

##### 6-(4-aminofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

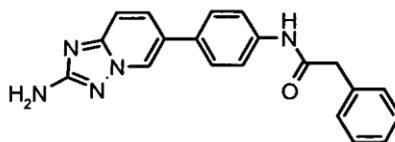


10 A una suspensión agitada de **Int4.1** (7,05 g) en DCM (210 mL) se añadió TFA (66 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se concentró en vacío. Se añadió una disolución saturada de carbonato de potasio, hasta que se alcanzó pH 10 y la mezcla se extrajo tres veces con DCM y metanol (10:1). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se separó en vacío para dar 4,6 g del compuesto del título.

15  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 5,26 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,64 (d, 2H), 7,29-7,45 (m, 3H), 7,64 (dd, 1H), 8,60-8,70 (m, 1H).

#### Ejemplo intermedio Int8.2

##### N-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]-2-fenilacetamida

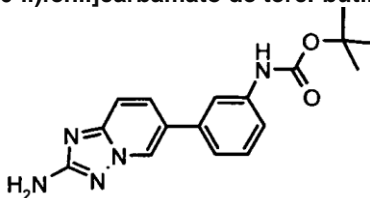


20 A una suspensión agitada de **Int8.1** (1,09 g) en DMF (45 mL) se añadió carbonato de potasio (3,3 g), ácido fenilacético (791 mg) y TBTU (3,1 g). La mezcla se agitó a t.a. durante 24 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 870 mg del compuesto del título.

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,67 (s, 2H), 6,04 (s, 2H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 4H), 7,40 (dd, 1H), 7,63-7,72 (m, 4H), 7,74 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 10,31 (s, 1H).

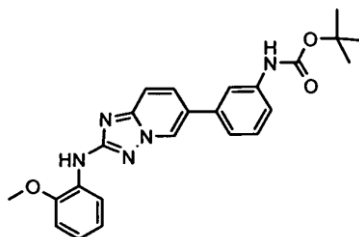
#### Ejemplo intermedio Int9.1

##### [3-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]carbamato de terc.-butilo



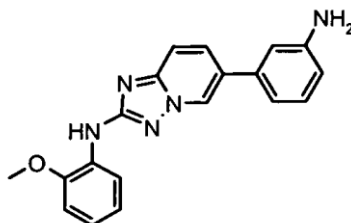
30 A una disolución agitada de **Int1.2** (5,0 g) en 1-propanol (350 ml) se añadió una disolución de carbonato de potasio 2M (34,5 ml), ácido {3-[(terc.-butoxicarbonil)amino]fenil}borónico (10,9 g), trifenilfosfina (126 mg) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,61 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, el disolvente se separó en vacío, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y metanol (9:1). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró a través de Celite y el disolvente se separó en vacío. El residuo se trituró con DCM para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 6,65 g.

35  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,49 (s, 9H), 6,08 (s, 2H), 7,26-7,39 (m, 2H), 7,44 (dd, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 9,45 (s, 1H).

**Ejemplo intermedio Int9.2****(3-{2-[(2-metoxifenil) amino]}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)carbamato de terc.-butilo**

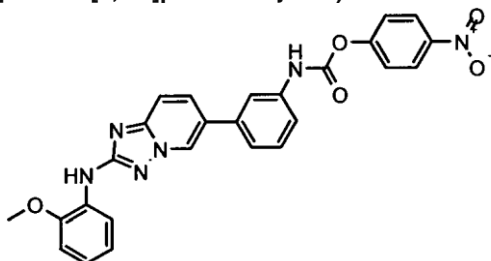
A una disolución agitada de **Int9.1** (1,4 g) en tolueno (20 ml) se añadió 2-bromo-anisol (3,22 g), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (394 mg) y rac-BINAP (536 mg). El matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se agitó a t.a. durante 5 minutos. Se añadió carbonato de cesio (6,99 g), el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. Se añadió más Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (197 mg) y rac-BINAP (268 mg), el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (10:1). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,25 g del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,50 (s, 9H), 3,88 (s, 3H), 6,90-7,01 (m, 2H), 7,01-7,7 (m, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,22-8,30 (m, 1H), 9,00 (dd, 1H), 9,48 (s, 1H).

**Ejemplo intermedio Int9.3****6-(3-aminofenil)-N-(2-metoxifenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**

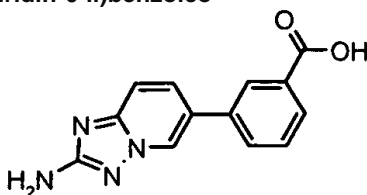
A una suspensión agitada de **Int9.2** (1,20 g) en DCM (7,5 mL) se añadió 1,3-dimetoxibenceno (0,77 g) y TFA (3,2 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió una solución 1M de hidróxido de sodio a 0°C, hasta que se alcanzó pH 9 y la mezcla se extrajo con una mezcla de DCM y metanol (9:1). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato sódico) y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía en fase de gel de sílice con grupos amino dio 710 mg del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,88 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,57-6,64 (m, 1H), 6,84-7,06 (m, 5H), 7,13 (t, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,21-8,31 (m, 1H), 8,93 (dd, 1H).

**Ejemplo intermedio Int9.4****(3-{2-[(2-metoxifenil)amino]}[1,2,4]triazolo[1,5 a]piridin-6-il}fenil)carbamato de 4-nitrofenilo**

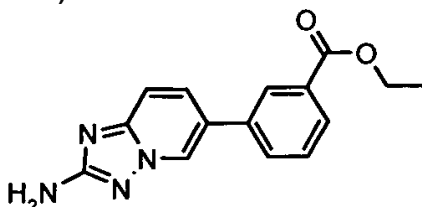
A una disolución agitada de cloroformiato de 4-nitrofenilo (564 mg) en THF (20 mL) se añadió piridina (0,37 mL) y DMAP (11 mg). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió **Int9.3** (300 mg). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y disolución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se separó en vacío. El residuo se trituyó con DCM. Un sólido se recogió mediante filtración. Rendimiento: 380 mg del compuesto del título en forma de un producto bruto que se utilizó sin purificación adicional.

UPLC-MS: RT = 1,43 min; m/z (ES+) 497 [MH<sup>+</sup>]; PM requerido = 496.

**Ejemplo intermedio Int10.1****Ácido 3-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzoico**

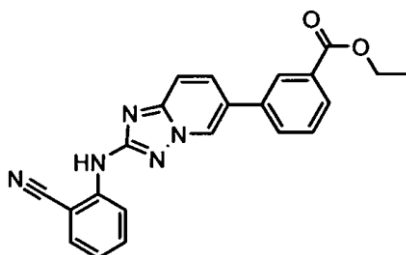
5 A una disolución agitada de **Int1.2** (7,0 g) en 1-propanol (480 ml) se añadió una disolución de carbonato de potasio 2M (48 ml), ácido 3-carboxifenil-borónico (10,7 g), trifenilfosfina (177 mg) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (2,26 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. Se añadió agua (1000 mL) y la mezcla se lavó con acetato de etilo (1000 mL). Se añadió una disolución 4N de ácido clorhídrico a la fase acuosa hasta que se alcanzó pH 5. Precipitó un sólido blanco, se recogió mediante filtración, se lavó con agua y etanol y se secó en vacío. Rendimiento: 7,3 g del compuesto del título.

10 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 6,11(br. s, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,56-7,68 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,90-8,04 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,88-9,07 (m, 1H), 13,13 (br. s, 1H).

**Ejemplo intermedio Int10.2****3-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzoato de etilo**

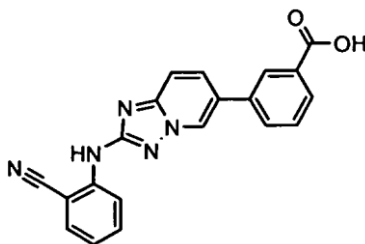
15 A una suspensión agitada de **Int10.1** (2,00 g) en etanol (40 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,86 mL) a 0°C. La mezcla se calentó a reflujo durante 96 h. Se añadió cloruro de tionilo adicional (1,72 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. Precipitó un sólido blanco que se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con etanol y se secó en vacío. Se añadió una solución saturada a la mitad de carbonato de potasio y la mezcla se extrajo con DCM y metanol (10:1). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se separó en vacío para dar 1,52 g del compuesto del título.

20 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,35 (t, 3H), 4,35 (q, 2H), 6,11 (s, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,90-8,08 (m, 2H), 8,21 (t, 1H), 8,97 (d, 1H).

**Ejemplo intermedio Int10.3****3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}benzoato de etilo**

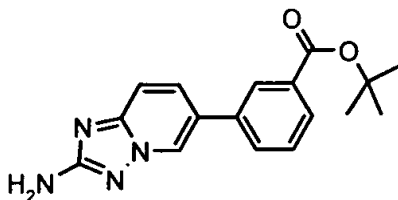
30 A una disolución agitada de **Int10.2** (1,5 g) en tolueno se añadió (25 ml) 2-bromobenzonitrilo (3,87 g), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (487 mg) y rac-BINAP (662 mg). El matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se agitó a t.a. durante 5 minutos. Se añadió carbonato de cesio (8,6 g), el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y metanol (10:1). La fase orgánica se lavó con agua, se secó (sulfato sódico) y el disolvente se separó en vacío. El residuo se recrystalizó en etanol para dar 1,85 g del compuesto del título.

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,36 (t, 3H), 4,36 (q, 2H), 7,18 (td, 1H), 7,62-7,72 (m, 3H), 7,76 (dd, 1H), 7,95-8,01 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,05-8,09 (m, 1H), 8,27 (t, 1H), 9,23 (dd, 1H), 9,55 (s, 1H).

**Ejemplo intermedio Int10.4****Ácido 3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}benzoico**

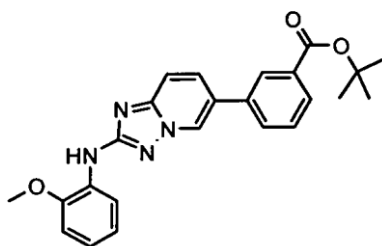
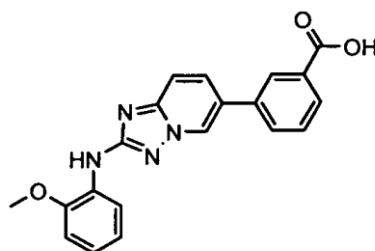
A una disolución agitada de **Int10.3** (1,8 g) en THF (30 mL) y metanol (60 mL) se añadió una disolución 2,5M de hidróxido de sodio (47 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. Se añadió una disolución de ácido clorhídrico 1N hasta que se alcanzó pH 3. Precipitó un sólido blanco, se recogió mediante filtración, se lavó con agua y etanol y se secó en vacío. Rendimiento: 1,12 g del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, señales seleccionadas): δ [ppm] = 7,15 (t, 1H), 7,55-7,68 (m, 3H), 7,73 (dd, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,99 (t, 2H), 8,23 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,54 (s, 1H).

**Ejemplo intermedio Int11.1****3-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzoato de terc.-butilo**

A una disolución agitada de **Int1.2** (1,2 g) en 1-propanol (83 ml) se añadió una disolución de carbonato de potasio 2M (8,3 ml), ácido [3-(terc.-butoxicarbonil)fenil]borónico (2,45 g), trifenilfosfina (30 mg) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (387 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. Se añadió agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato sódico) y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,04 g del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,57 (s, 9H), 6,10 (s, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,56-7,64 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,90 (dt, 1H), 7,94-8,01 (m, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,95 (dd, 1H).

**Ejemplo intermedio Int11.2****3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}benzoato de terc.-butilo****Ejemplo intermedio Int11.3:****Ácido 3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}benzoico**

A una disolución agitada de **Int11.1** (1,0 g) en tolueno (15 ml) se añadió 2-bromo-anisol (1,2 g), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (148 mg) y rac-BINAP (201 mg). El matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se agitó a t.a. durante 5

minutos. Se añadió *tert.*-butóxido de sodio (619 mg), el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y metanol (10:1). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato sódico) y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 71 mg de **Int1 1.2**.

5  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,59 (s, 9H), 3,89 (s, 3H), 6,93-7,00 (m, 2H), 7,02-7,07 (m, 1H), 7,58-7,70 (m, 2H), 7,90-7,98 (m, 2H), 8,01-8,07 (m, 2H), 8,21 (t, 1H), 8,23-8,30 (m, 1H), 9,22 (d, 1H).

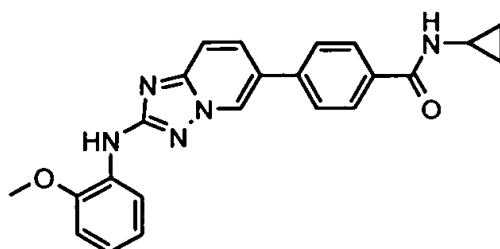
Una disolución 4N de ácido clorhídrico se añadió a la fase acuosa del tratamiento hasta que se alcanzó pH 3 y la mezcla se extrajo con DCM y metanol (10:1). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se separó en vacío para dar 155 mg de **Int11.3**.

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,81-3,92 (m, 3H), 6,94-7,00 (m, 2H), 7,02-7,07 (m, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,97 (dt, 1H), 7,99-8,07 (m, 3H), 8,20-8,24 (m, 1H), 8,27 (t, 1H), 9,25 (d, 1H).

## EJEMPLOS

### 15 Ejemplo 1.1

#### **N-ciclopropil-4-[2-(2-metoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-benzamida**

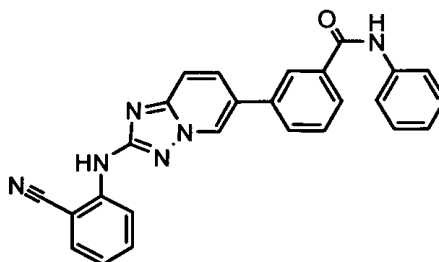


Una disolución de 0,17 mmol de **Int2.1** en 1,33 mL de NMP se reunió con 0,44 mmol de 4-bromo-3-metoxibenitrilo (48,6 mg, 2,6 eq), 0,04 mmol de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (36,6 mg, 0,23 eq), 0,12 mmol de rac-BINAP (74,7 mg, 0,7 eq) y 0,25 mmol de NaOtBu (24,03 mg, 1,5 eq) en un vial sellado y se calentó a 170°C bajo irradiación de microondas durante 2 h. Después de enfriar, la disolución se filtró y se sometió a HPLC preparativa para dar 4,7 mg del compuesto del título.

20 UPLC-MS: RT = 1,15 min; m/z (ES+) 400,5 [ $\text{MH}^+$ ]; PM requerido = 399,5.

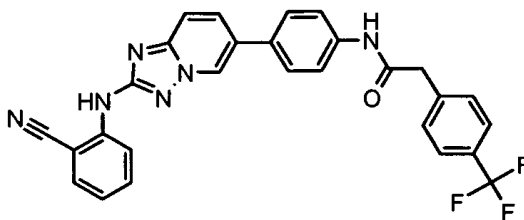
### 25 Ejemplo 2.1

#### **3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-N-fenilbenzamida**



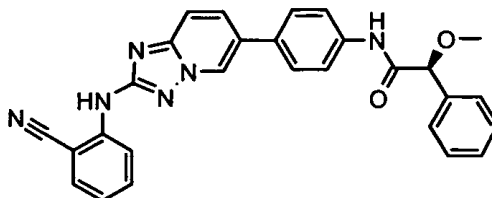
**Int3.1** (0,1 mmol; 1 mL, 0,1 M en NMP), 0,15 mmol de ácido [3-(fenilcarbamoil)fenil]borónico (0,3 mL, 0,5 M en NMP, 1,5 eq), 0,01 mmol de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,267 mL, 0,0375M en NMP, 0,1 eq), 0,02 mmol de  $\text{P}(\text{oTol})_3$  (0,4 mL, 0,05 M en NMP, 0,2 eq) y 0,3 mmol de carbonato de potasio (0,3 mL, 1M en agua, 3 eq) se combinaron en una vial sellado y se calentaron a 140°C bajo irradiación de microondas durante 40 min. Después de enfriar, la disolución se filtró y se sometió a HPLC preparativa para dar 7,5 mg (18%) del compuesto del título.

30 UPLC-MS: RT = 0,82 min; m/z (ES+) 431,5 [ $\text{MH}^+$ ]; PM requerido = 430,5.

**Ejemplo 3.1****N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida**

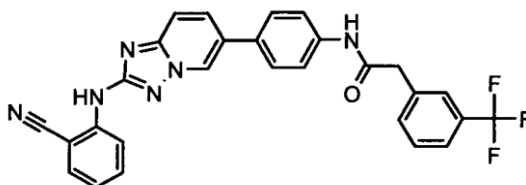
A una disolución agitada de **Int4.3** (60 mg) en DMF (3 mL) se añadió carbonato de potasio (178 mg), [4-(trifluorometil)fenil]acético (57 mg) y TBTU (295 mg). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se concentró en vacío, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y metanol (100:1). La fase orgánica se lavó con agua y con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se separó en vacío. La recristalización del residuo en etanol dio 27 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,77 (s, 2H), 7,14 (td, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,58-7,76 (m, 9H), 7,89 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 9,06 (br. s, 1H), 9,47 (s, 1H), 10,33 (br. s, 1H).

**Ejemplo 3.2****N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-metoxi-2-fenilacetamida**

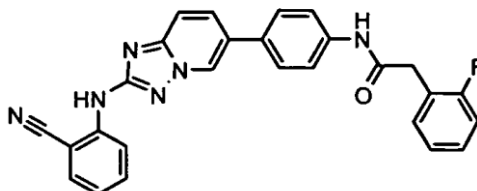
Comenzando con **Int4.3**, el **Ejemplo 3.2** se preparó análogamente al proceso para la preparación de **Ejemplo 3.1**.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,35 (s, 3H), 4,83 (s, 1H), 7,14 (td, 1H), 7,27-7,41 (m, 3H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,62 (dd, 2H), 7,64-7,81 (m, 5H), 7,89 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 9,07 (br. s, 1H), 9,47 (s, 1H), 10,14 (br. s, 1H)

**Ejemplo 3.3****N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida**

Comenzando con **Int4.3**, el **Ejemplo 3.3** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 3.1**.

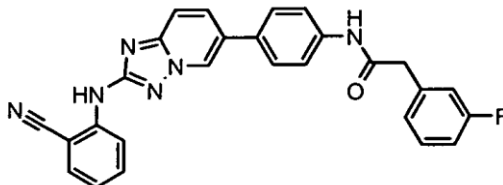
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,71-3,84 (m, 2H), 7,14 (td, 1H), 7,50-7,77 (m, 11H), 7,89 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 9,07 (br. s, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,33 (br. s, 1H).

**Ejemplo 3.4****N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida**

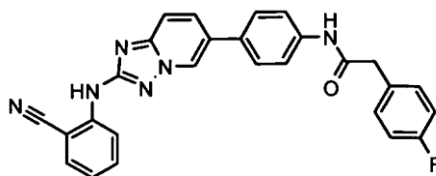
Comenzando con **Int4.3**, el **Ejemplo 3.4** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 3.1**.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,73 (s, 2H), 7,15 (d, 3H), 7,24-7,32 (m, 1H), 7,34-7,43 (m, 1H), 7,57-7,78 (m, 7H), 7,90 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 9,07 (d, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).



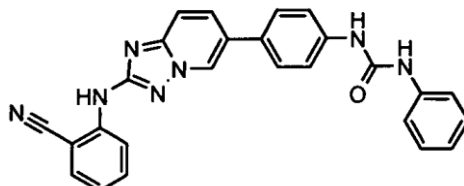
**Ejemplo 3.5****N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-(3-fluorofenil)acetamida**

- 5 Comenzando con **Int4.3**, el **Ejemplo 3.5** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 3.1**.  
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,68 (s, 2H), 7,00-7,20 (m, 4H), 7,28-7,40 (m, 1H), 7,58-7,77 (m, 7H), 7,89 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).

**Ejemplo 3.6**10 **N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-(4-fluorofenil)acetamida**

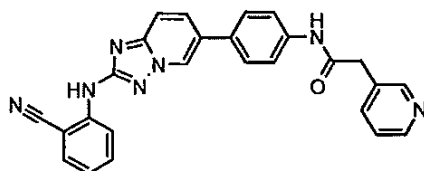
Comenzando con **Int4.3**, el **Ejemplo 3.6** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 3.1**.  
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,64 (s, 2H), 7,09-7,17 (m, 3H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,64-7,75 (m, 5H), 7,89 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 9,06 (dd, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

15

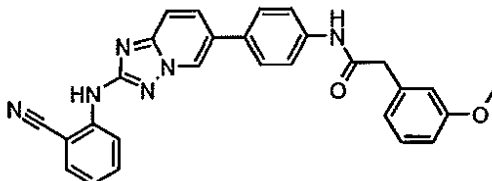
**Ejemplo 3.7****1-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-3-fenilurea**

20 A una disolución agitada de **Int4.3** (80 mg) en THF (10 mL) se añadió fenil-isocianato (55 µL). La mezcla se calentó a 50°C durante 15 h. Se añadió una disolución saturada a la mitad de bicarbonato sódico y acetato de etilo. Precipitó un sólido y se recogió mediante filtración. El sólido se disolvió en DMF. La disolución resultante se filtró y se concentró en vacío. El residuo se trituró con DCM. Un sólido se recogió mediante filtración. Rendimiento: 85 mg del compuesto del título.

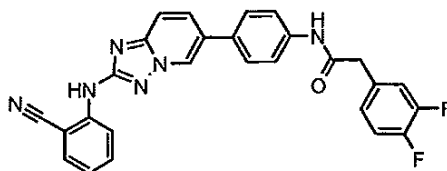
25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 6,94 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,26 (t, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,60-7,76 (m, 5H), 7,90 (br. d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,48 (s, 1H).

**Ejemplo 3.8****N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-(piridin-3-il)acetamida**

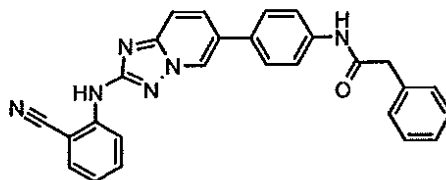
30 Comenzando con **Int4.3**, el **Ejemplo 3.8** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 3.1**.  
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,71 (s, 2H), 7,14 (td, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,64-7,76 (m, 6H), 7,89 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,07 (d, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,35 (s, 1H).

**Ejemplo 3.9****N-(4-{2-[(2-cianofenil) amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-(3-metoxifenil)acetamida**Comenzando con **Int4.3**, el **Ejemplo 3.9** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 3.1**.

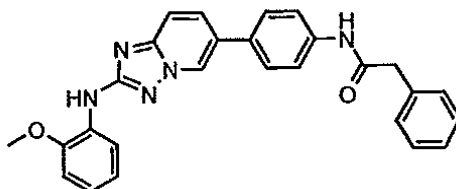
5  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,60 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,76-6,82 (m, 1H), 6,85-6,92 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,57-7,76 (m, 7H), 7,89 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 9,47 (s, 1H), 10,25 (s, 1H).

**Ejemplo 3.10****N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-(3,4-difluorofenil)acetamida**Comenzando con **Int4.3**, el **Ejemplo 3.10** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 3.1**.

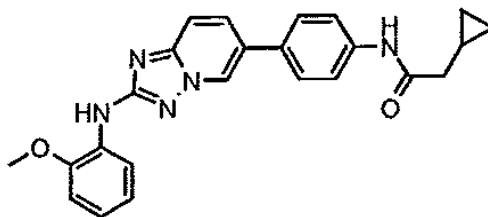
10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,67 (s, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,64-7,75 (m, 5H), 7,89 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 9,03 (br. s, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,28 (br. s, 1H).

**Ejemplo 3.11****N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-fenilacetamida**Comenzando con **Int4.3**, el **Ejemplo 3.11** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 3.1**.

20  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,64 (s, 2H), 7,14 (td, 1H), 7,18-7,36 (m, 5H), 7,58-7,75 (m, 7H), 7,89 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 9,49 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

**Ejemplo 4.1****N-(4-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-fenilacetamida**Comenzando con **Int5.2**, el **Ejemplo 4.1** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 3.1**.

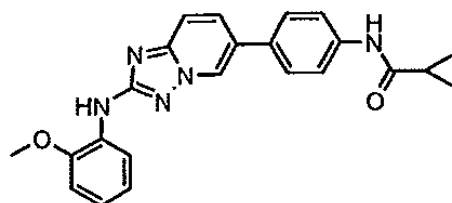
30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,64 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,87-6,97 (m, 2H), 6,97-7,03 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,27-7,36 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,64-7,76 (m, 4H), 7,88 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 9,06 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).

**Ejemplo 4.2****2-ciclopropil-N-(4-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)acetamida**

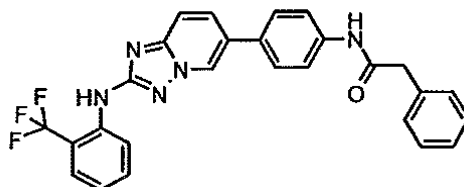
- 5 Comenzando con **Int5.2**, el **Ejemplo 4.2** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 3.1**.  
 $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,14-0,20 (m, 2H), 0,43-0,50 (m, 2H), 0,97-1,11 (m, 1H), 2,20 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,88-6,97 (m, 2H), 6,98-7,04 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,65-7,74 (m, 4H), 7,89 (dd, 1H), 7,99 (br. s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,92 (br. s, 1H).

**Ejemplo 4.3**

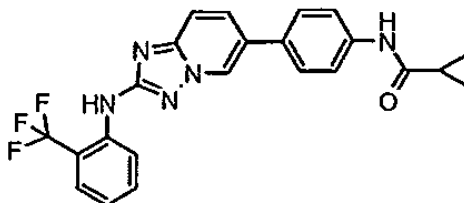
- 10 **N-(4-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)ciclopropanocarboxamida**



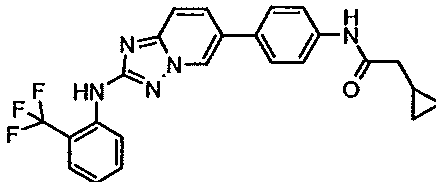
- 15 Comenzando con **Int5.2**, el **Ejemplo 4.3** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 3.1**.  
 $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,69-0,86 (m, 4H), 1,69-1,83 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,92 (m, 2H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,64-7,74 (m, 4H), 7,88 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 9,06 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

**Ejemplo 5.1****2-fenil-N-[4-(2-[(2-(trifluorometil)fenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil)acetamida**

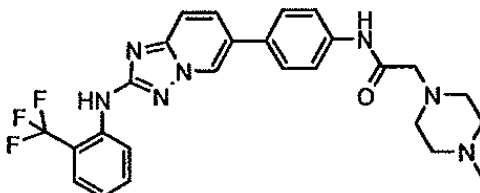
- 20 Comenzando con **Int6.2**, el **Ejemplo 5.1** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 3.1**.  
 $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,63 (s, 2H), 7,16-7,35 (m, 6H), 7,56 (d, 1H), 7,60-7,73 (m, 6H), 7,86 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

**Ejemplo 5.2****N-[4-(2-[(2-(trifluorometil)fenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil)ciclopropanocarboxamida**

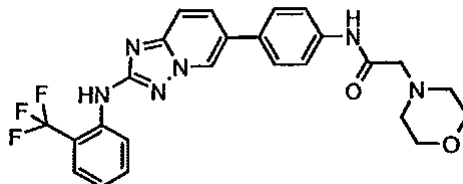
- 25 Comenzando con **Int6.2**, el **Ejemplo 5.2** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 3.1**.  
 $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,72-0,84 (m, 4H), 1,69-1,82 (m, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,59-7,72 (m, 6H), 7,86 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

**Ejemplo 5.3****2-ciclopropil-N-[4-(2-[[2-(trifluorometil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]acetamida**

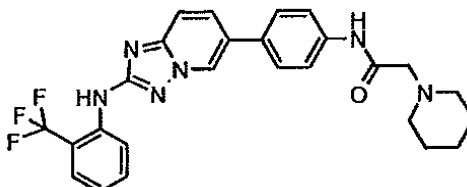
- 5 Comenzando con **Int6.2**, el **Ejemplo 5.3** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 3.1**.  
 $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,12-0,20 (m, 2H), 0,41-0,49 (m, 2H), 0,97-1,10 (m, 1H), 2,20 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,60-7,72 (m, 6H), 7,87 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,36 (br. s, 1H), 9,01 (d, 1H), 9,90 (s, 1H).

**Ejemplo 5.4****2-(4-metilpiperazin-1-il)-N-[4-(2-[[2-(trifluorometil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]acetamida**

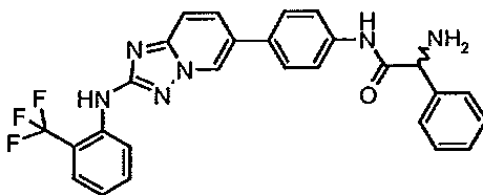
- 10 A una disolución agitada de **Int6.3** (90 mg) en DMF (5 mL) se añadieron carbonato de potasio (56 mg), yoduro de potasio (3,4 mg) y 1 metilpiperazina (40 mg). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato sódico) y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 21 mg del compuesto del título.  
 15  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,15 (s, 3H), 3,30 (br. s, 10H), 7,25 (t, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,60-7,75 (m, 6H), 7,87 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,03 (dd, 1H), 9,80 (s, 1H).

**Ejemplo 5.5****2-(morfolin-4-il)-N-[4-(2-[[2-(trifluorometil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinil-6-fenil]acetamida**

- 20 Comenzando con **Int6.3**, el **Ejemplo 5.5** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 5.4**.  
 $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,49 (d, 4H), 3,12 (s, 2H), 3,56-3,65 (m, 4H), 7,25 (t, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,61-7,75 (m, 6H), 7,88 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,03 (dd, 1H), 9,85 (s, 1H).

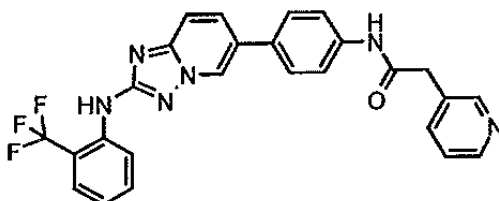
**Ejemplo 5.6****2-(piperidin-1-il)-N-[4-(2-[[2-(trifluorometil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]acetamida**

- 25 Comenzando con **Int6.3**, el **Ejemplo 5.6** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 5.4**.  
 30  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,30-1,44 (m, 2H), 1,47-1,62 (m, 4H), 2,32-2,44 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 7,19-7,31 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,60-7,78 (m, 6H), 7,87 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).

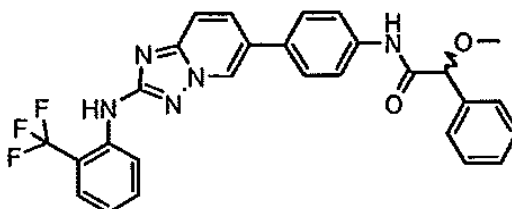
**Ejemplo 5.7****rac-2-amino-2-fenil-N-[4-(2-{[2-(trifluorometil)fenil] amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il) fenil]acetamida**

5 A una suspensión agitada de **Int6.4** (115 mg) en DCM (2 mL) se añadió TFA (0,6 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió una disolución saturada a la mitad de carbonato de potasio hasta que el pH de la disolución se volvió básico. La mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 73 mg del compuesto del título.

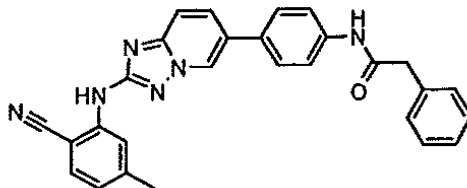
10  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 4,51 (s, 1H), 7,17-7,35 (m, 4H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,60-7,75 (m, 7H), 7,86 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,01 (d, 1H).

**Ejemplo 5.8****2-(piridin-3-il)-N-[4-(2-{[2-(trifluorometil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]acetamida**

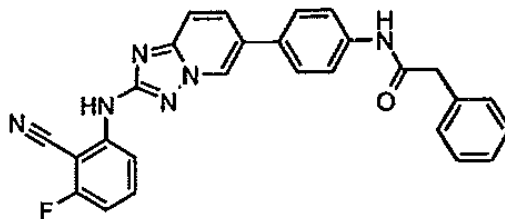
15 Comenzando con **Int6.2**, el **Ejemplo 5.8** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 3.1**.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,70 (s, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,33 (ddd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,60-7,77 (m, 7H), 7,85 (d, 1H), 7,97-8,05 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,02 (dd, 1H), 10,35 (s, 1H).

**Ejemplo 5.9****Rac-2-metoxi-2-fenil-N-[4-(2-{[2-(trifluorometil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]acetamida**

25 Comenzando con **Int6.2**, el **Ejemplo 5.9** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 3.1**.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,35 (s, 3H), 4,83 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,29-7,40 (m, 3H), 7,43-7,50 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,59-7,72 (m, 4H), 7,73-7,81 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,37 (br. s, 1H), 9,02 (d, 1H), 10,15 (s, 1H).

**Ejemplo 6.1****N-(4-{2-[(2-ciano-5-metilfenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil}-2-fenil)acetamida**

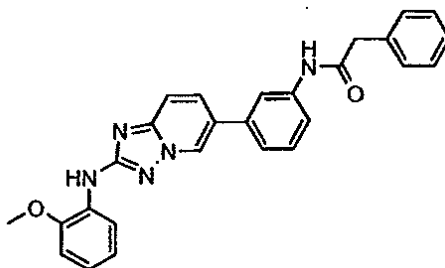
30 Comenzando con **Int7.2**, el **Ejemplo 6.1** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 3.1**.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,34 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,17-7,37 (m, 5H), 7,60 (t, 2H), 7,65-7,74 (m, 4H), 7,78 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 9,06 (d, 1H), 9,35 (br. s, 1H), 10,28 (s, 1H).

**Ejemplo 7.1****N-(4-{2-[(2-ciano-3-fluorofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-fenilacetamida**

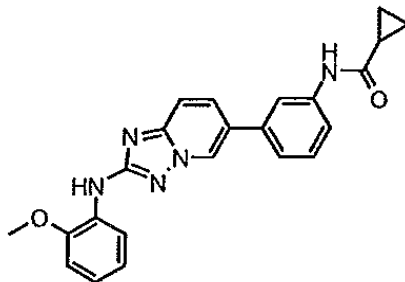
5 A una suspensión agitada de **Int8.2** (100 mg) en tolueno (1,5 mL) se añadió 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo (116 mg), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (27 mg) y rac-BINAP (36 mg). El matraz se desgasificó dos veces y se rellenoó con argón. La mezcla se agitó a t.a. durante 5 minutos. Se añadió carbonato de cesio (474 mg), el matraz se desgasificó dos veces y se rellenoó con argón y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Se añadió más Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (140 mg) y rac-BINAP (191 mg), el matraz se desgasificó dos veces y se rellenoó con argón y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y metanol (10:1). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía en gel de sílice dio un sólido que se recrystalizó en etanol. Rendimiento: 60 mg del compuesto del título.

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,64 (s, 2H), 7,04 (t, 1H), 7,18-7,26 (m, 1H), 7,27-7,37 (m, 4H), 7,60-7,77 (m, 6H), 7,87 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 9,08 (d, 1H), 9,84 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

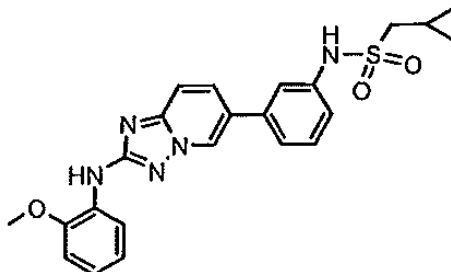
15

**Ejemplo 8.1****N-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-fenilacetamida**

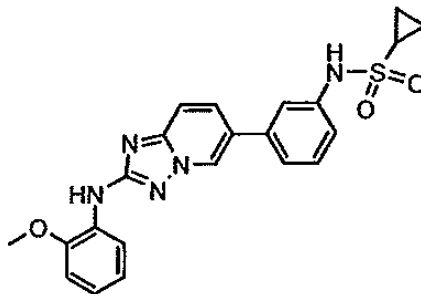
20 Comenzando con **Int9.3**, el **Ejemplo 8.1** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 3.1**. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,64 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,86-7,03 (m, 3H), 7,16-7,47 (m, 7H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,93-8,01 (m, 2H), 8,17-8,25 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 10,27 (s, 1H).

**Ejemplo 8.2****N-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)ciclopropanocarboxamida**

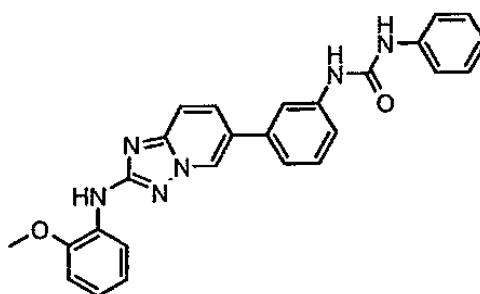
25 Comenzando con **Int9.3**, el **Ejemplo 8.2** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 3.1**. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,72-0,85 (m, 4H), 1,70-1,83 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,93 (quint., 2H), 6,98-7,02 (m, 1H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,54 (dt, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,76-7,82 (m, 1H), 7,93-8,00 (m, 2H), 8,22 (dd, 1H), 8,99 (dd, 1H), 10,31 (s, 1H).

**Ejemplo 8.3****1-ciclopropil-N-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)metanosulfonamida**

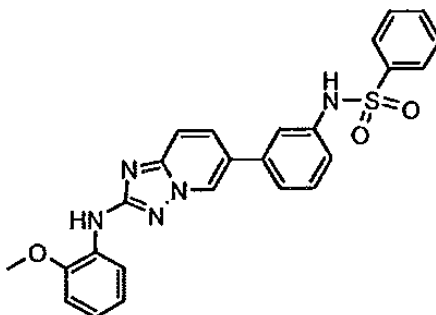
- 5 Comenzando con **Int9.3**, el **Ejemplo 8.3** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 8.6**.  
 $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,32-0,43 (m, 2H), 0,50-0,63 (m, 2H), 0,90-1,02 (m, 1H), 2,88-3,00 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,88-6,97 (m, 2H), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,79-7,83 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,97 (br. s, 1H), 9,04 (dd, 1H).

10 **Ejemplo 8.4****N-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)ciclopropanosulfonamida**

- 15 Comenzando con **Int9.3**, el **Ejemplo 8.4** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 8.6**.  
 $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,86-0,95 (m, 4H), 2,65-2,77 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,85-7,04 (m, 3H), 7,21 (dt, 1H), 7,35-7,53 (m, 3H), 7,63 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,17-8,26 (m, 1H), 9,03 (d, 1H), 9,82 (br. s, 1H).

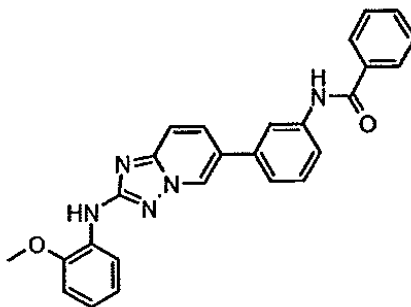
**Ejemplo 8.5****1-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-3-fenilurea**

- 20 Comenzando con **Int9.3**, el **Ejemplo 8.5** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 3.7**.  
 $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,85 (s, 3H), 6,85-7,04 (m, 4H), 7,25 (t, 2H), 7,31-7,49 (m, 5H), 7,63 (d, 1H), 7,76-7,87 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,19-8,25 (m, 1H), 8,83 (s, 2H), 9,02 (d, 1H).

**Ejemplo 8.6****N-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)bencenosulfonamida**

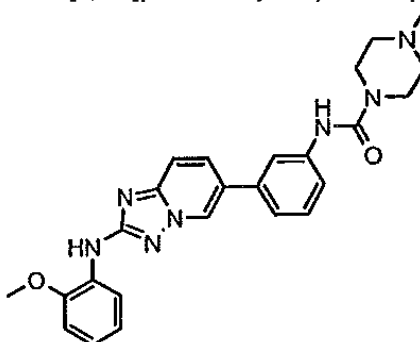
5 A una dilución agitada de **Int9.3** (100 mg) en THF (7 mL se añadió Base de Hünig (155  $\mu$ L), DMAP (3,7 mg) y cloruro de bencenosulfonilo (42  $\mu$ L). La mezcla se agitó a t.a. durante 15 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato sódico) y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía en fase gel de sílice con grupos amino dio 47 mg del compuesto del título.

10  $^1$ H-RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,84 (s, 3H), 6,88-6,97 (m, 2H), 6,98-7,02 (m, 1H), 7,3-7,10 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,48-7,64 (m, 4H), 7,65-7,71 (m, 1H), 7,75-7,83 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,94 (dd, 1H), 10.42 (br. s, 1H).

**Ejemplo 8.7****N-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)benzamida**

Comenzando con **Int9.3**, el **Ejemplo 8.7** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 3.1**.

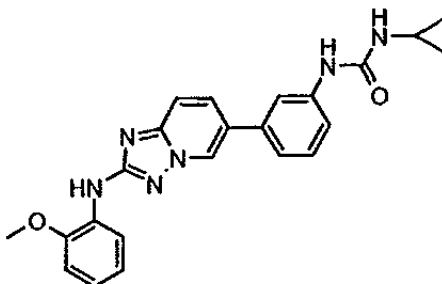
20  $^1$ H-RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,85 (s, 3H), 6,92 (s, 3H), 7,40-7,59 (m, 5H), 7,65 (d, 1H), 7,76-7,89 (m, 2H), 7,91-8,03 (m, 3H), 8,15 (t, 1H), 8,18-8,27 (m, 1H), 9,04 (d, 1H), 10,34 (s, 1H).

**Ejemplo 8.8****N-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida**

25 A una disolución agitada de **Int9.4** (60 mg) en THF (5 mL) se añadió 1-metilpiperazina (24 mg). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se concentró en vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 40 mg del compuesto del título.

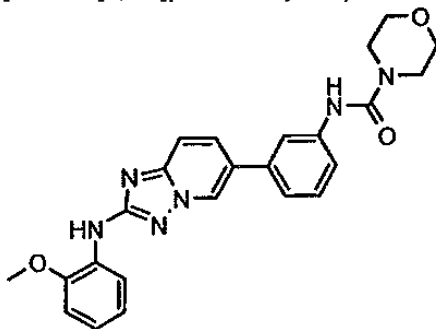
$^1$ H-RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,17 (s, 3H), 2,26-2,33 (m, 4H), 3,38-3,48 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 6,87-6,97 (m, 2H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,46-7,52 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,77-7,84 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,97 (s, 1H).



**Ejemplo 8.9****1-ciclopropil-3-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)urea**

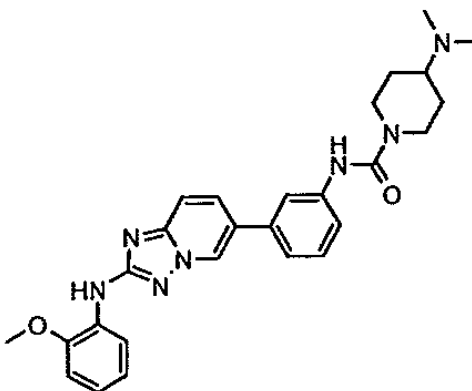
Comenzando con **Int9.4**, el **Ejemplo 8.9** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 8.8**.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,33-0,44 (m, 2H), 0,55-0,67 (m, 2H), 2,51-2,56 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,44-6,55 (m, 1H), 6,86-7,05 (m, 3H), 7,23-7,43 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,74-7,85 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,97 (s, 1H).

**Ejemplo 8.10****10 N-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)morfolina-4-carboxamida**

Comenzando con **Int9.4**, el **Ejemplo 8.10** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 8.8**.

- 15  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,38-3,46 (m, 4H), 3,55-3,64 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 6,85-7,04 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,43-7,52 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,76-7,85 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,16-8,28 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,97 (d, 1H).

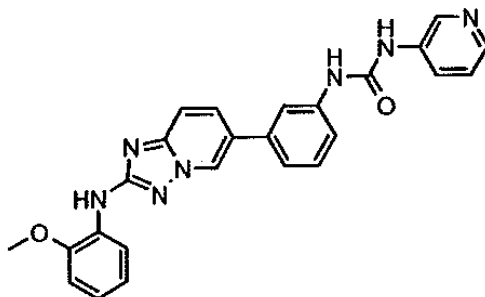
**Ejemplo 8.11****4-(dimetilamino)-N-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)piperidina-1-carboxamida**

20 Comenzando con **Int9.4**, el **Ejemplo 8.11** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 8.8**.

- 25  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,14-1,36 (m, 2H), 1,72 (br. d, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,17-2,31 (m, 1H), 2,77 (br. t, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,11 (br. d, 2H), 6,85-7,03 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,40-7,53 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,74-7,85 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,89-9,03 (m, 1H).

**Ejemplo 8.12**

1-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea

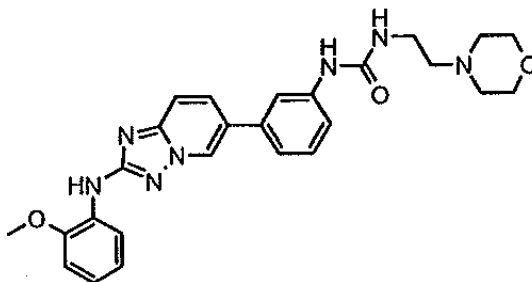


Comenzando con **Int9.4**, el **Ejemplo 8.12** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 8.8**.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,85 (s, 3H), 6,87-7,04 (m, 3H), 7,24-7,32 (m, 1H), 7,34-7,47 (m, 3H), 7,63 (dd, 1H), 7,78-7,87 (m, 2H), 7,94 (ddd, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,19-8,27 (m, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,87-9,09 (m, 3H).

**Ejemplo 8.13**

1-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

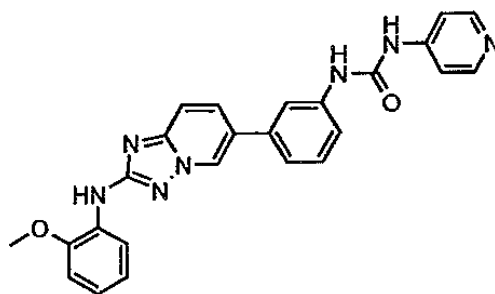


Comenzando con **Int9.4**, el **Ejemplo 8.13** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 8.8**.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,36 (br. s, 6H), 3,12-3,25 (m, 2H), 3,56 (t, 4H), 3,84 (s, 3H), 6,17 (t, 1H), 6,81-7,05 (m, 3H), 7,19-7,40 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,72-7,85 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,97 (s, 1H).

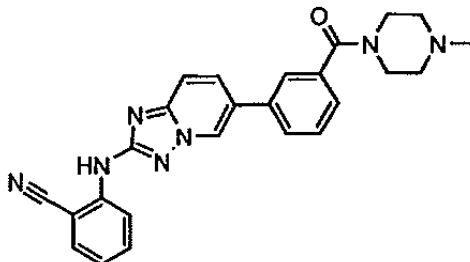
**Ejemplo 8.14**

1-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea



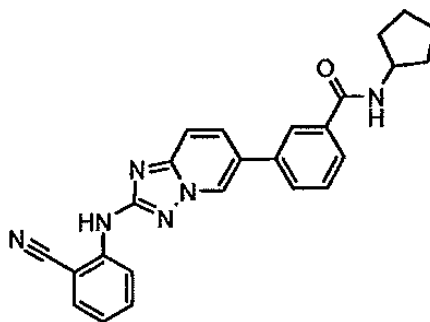
Comenzando con **Int9.4**, el **Ejemplo 8.14** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 8.8**.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,85 (s, 3H), 6,86-7,04 (m, 3H), 7,36-7,48 (m, 5H), 7,64 (d, 1H), 7,78-7,88 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,17-8,26 (m, 1H), 8,33 (d, 2H), 9,04 (s, 2H), 9,29 (br. s, 1H).

**Ejemplo 9.1****2-[(6-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]benzonitrilo**

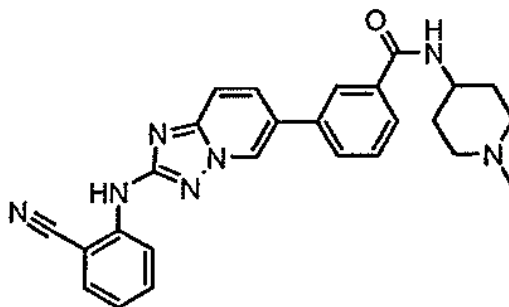
A una disolución agitada de **Int10.4** (100 mg) en DMF (5,5 mL) se añadió carbonato de potasio (272 mg), 1-metilpiperazina (140 mg) y TBTU (271 mg). La mezcla se agitó a t.a. durante 24 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato sódico) y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía en gel de sílice, seguida de cromatografía en fase de gel de sílice con grupos amino dio 48 mg del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,16 (s, 3H), 2,19-2,41 (m, 4H), 3,38 (br. s, 2H), 3,61 (br. s, 2H), 7,15 (td, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,59-7,68 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,74-7,76 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 9,53 (s, 1H).

**Ejemplo 9.2****3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-N ciclopentilbenzamida**

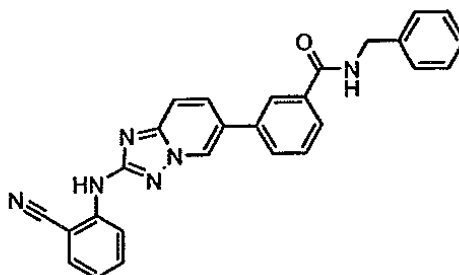
Comenzando con **Int10.4**, el **Ejemplo 9.2** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 9.1**.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,39-1,79 (m, 6H), 1,80-2,00 (m, 2H), 4,16-4,29 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,60-7,70 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,95-8,02 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,23 (d, 1H), 9,53 (s, 1H).

**Ejemplo 9.3****3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida**

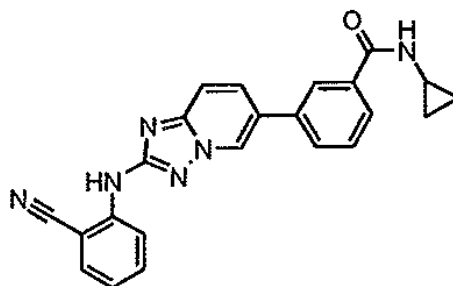
Comenzando con **Int10.4**, el **Ejemplo 9.3** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 9.1**.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,49-1,65 (m, 2H), 1,77 (d, 2H), 1,92 (t, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,76 (d, 2H), 3,67-3,81 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,61-7,71 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,99 (d, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,54 (s, 1H).

**Ejemplo 9.4****N-bencil-3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}benzamida**

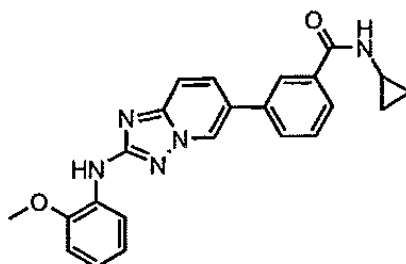
5 Comenzando con **Int10.4**, el **Ejemplo 9.4** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 9.1**.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4,51 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,18-7,26 (m, 1H), 7,27-7,38 (m, 4H), 7,51-7,75 (m, 4H), 7,83-8,05 (m, 4H), 8,25 (s, 1H), 9,15 (t, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,53 (s, 1H).

**Ejemplo 9.5****3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-N-ciclopropilbenzamida**

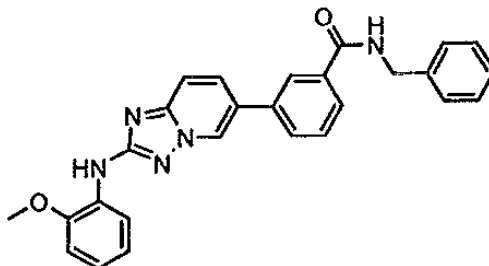
15 Comenzando con **Int10.4**, el **Ejemplo 9.5** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 9.1**.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,51-0,60 (m, 2H), 0,65-0,77 (m, 2H), 2,73-2,92 (m, 1H), 7,15 (td, 1H), 7,50-7,58 (m, 1H), 7,60-7,70 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H), 7,81 (dt, 1H), 7,90 (dt, 1H), 7,94-8,03 (m, 2H), 8,13 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,20 (dd, 1H), 9,53 (s, 1H).

**Ejemplo 10.1****N ciclopropil-3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6 il}benzamida**

20 Comenzando con **Int11.3**, el **Ejemplo 10.1** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 9.1**.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,50-0,61 (m, 2H), 0,65-0,77 (m, 2H), 2,76-2,90 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,86-7,05 (m, 3H), 7,47-7,58 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,93-8,04 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,18-8,25 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 9,21 (s, 1H).

**Ejemplo 10.2****N-bencil-3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}benzamida**

Comenzando con **Int11.3**, el **Ejemplo 10.2** se preparó análogamente al proceso para la preparación del **Ejemplo 9.1**.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,85 (s, 3H), 4,51 (d, 2H), 6,87-7,04 (m, 3H), 7,17-7,26 (m, 1H), 7,27-7,37 (m, 4H), 7,53-7,61 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,84-8,05 (m, 4H), 8,15-8,23 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,15 (t, 1H), 9,23 (s, 1H).

Además, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden convertirse en cualquier sal según se describe en esta memoria, por cualquier método que es conocido por la persona experta en la técnica. Del mismo modo, cualquier sal de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención se puede convertir en el compuesto libre, por cualquier método que es conocido por la persona experta en la técnica.

**Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención**

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden utilizar para lograr el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente en necesidad del mismo. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluido un ser humano, en necesidad de tratamiento para la afección o enfermedad particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que están constituidas por un soporte farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o sal del mismo, de la presente invención. Un soporte farmacéuticamente aceptable es preferiblemente un soporte que es relativamente no tóxico e inócuo para un paciente a concentraciones consistentes con la actividad eficaz del ingrediente activo de manera que cualesquiera efectos secundarios atribuibles al soporte no vician los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es preferiblemente aquella cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la afección particular que esté siendo tratada. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con soportes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica, utilizando cualesquiera formas de unidad de dosificación convencionales eficaces, incluidos preparados de liberación inmediata, lenta y controlada, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y similares.

Para la administración oral, los compuestos pueden formularse en preparados sólidos o líquidos tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, pastillas, masas fundidas, polvos, disoluciones, suspensiones o emulsiones, y se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo de gelatina con envuelta dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

En otra realización, los compuestos de esta invención pueden ser comprimidos con bases convencionales para comprimidos tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, en combinación con aglutinantes tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes destinados a ayudar a la ruptura y disolución del comprimido después de la administración tales como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma de tragacanto, acacia, lubricantes destinados a mejorar el flujo de la granulación del comprimido y para evitar la adhesión del material del comprimido a las superficies de los troqueles y prensas para comprimidos, por ejemplo talco, ácido esteárico, o estearato de magnesio, calcio o zinc, tintes, agentes colorantes, aromatizantes y agentes tales como menta piperita, aceite de gaulteria o aroma de cereza, destinados a potenciar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente. Excipientes adecuados para uso en formas de dosificación líquidas orales incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo etanol, alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, ya sea con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, agente de suspensión o agente emulsionante. Diversos otros materiales pueden estar presentes como revestimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, comprimidos, píldoras o cápsulas pueden revestirse con goma laca, azúcar o ambos.

Polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más

conservantes. Agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo los agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes descritos anteriormente.

5 Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas de origen natural tales como goma acacia y goma de tragacanto, (2) fosfátidos de origen natural tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de  
10 dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de sorbitán de polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

15 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

20 Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Formulaciones de este tipo también pueden contener un demulcente, y conservante, tal como metil- y propil-parabenos y agentes aromatizantes y colorantes.

25 Los compuestos de esta invención también se pueden administrar por vía parenteral, es decir, subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular o intraperitoneal, en forma de dosis inyectables del compuesto, preferiblemente en un diluyente fisiológicamente aceptable con un soporte farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados, un alcohol tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres tales como poli(etilenglicol)  
30 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o un agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

35 Ejemplos de aceites que se pueden utilizar en las formulaciones parenterales de esta invención son los de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos, amonio y trietanolamina de ácido graso, y detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetil-dialquil-amonio, haluros de alquil-piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo alquil-, aril- y olefin-sulfonatos, alquil-, olefin-, éter- y monoglicérido-sulfatos, y sulfosuccinatos; detergentes no  
40 iónicos, por ejemplo óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y poli(oxietileno-oxipropileno) o copolímeros de óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo alquil-beta-aminopropionatos, y sales de 2-alquilimidazolina-amonio cuaternario, así como mezclas.

45 Las composiciones parenterales de esta invención contendrán típicamente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso del ingrediente activo en disolución. También pueden utilizarse ventajosamente conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, composiciones de este tipo pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) preferiblemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tales formulaciones oscila preferiblemente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso. El tensioactivo puede ser un solo componente que tenga el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tengan el HLB deseado.  
50

55 Tensioactivos ilustrativos utilizados en formulaciones parenterales son la clase de ésteres de ácidos grasos de polietileno-sorbitán, por ejemplo monooleato de sorbitán, y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrofóbica, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

60 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Tales suspensiones pueden formularse de acuerdo con métodos conocidos utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser un fosfátido de origen natural tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo poli(estearato de oxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal  
65

como monooleato de polioxietilensorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilen-sorbitán.

La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente parenteralmente aceptable no tóxico o disolvente. Diluyentes y disolventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones de cloruro sódico isotónicas y soluciones isotónicas de glucosa. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolventes o medios de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluido mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se pueden utilizar ácidos grasos tales como ácido oleico.

Una composición de la invención también se puede administrar en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Materiales de este tipo son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Otra formulación empleada en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica (véase, p. ej., la patente de EE.UU. N° 5.023.252, expedida el 11 de junio de 1991, incorporada aquí como referencia). Dichos parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

Formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, en microesfera poliméricas y en gel poliméricas que son conocidas en la técnica.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente a través de un dispositivo de suministro mecánico. La construcción y uso de dispositivos de suministro mecánicos para el suministro de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Técnicas directas, por ejemplo, para administrar un fármaco directamente al cerebro normalmente implican la colocación de un catéter de suministro de fármaco en el sistema ventricular del paciente para evitar la barrera sangre-cerebro. Uno de tales sistemas de administración implantable, utilizado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la patente de EE.UU. N° 5.011.472, expedida el 30 de abril de 1991.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición farmacéuticamente aceptables convencionales, a los que se alude generalmente como soportes o diluyentes, según sea necesario o se desee. Se pueden utilizar procesos convencionales para preparar tales composiciones en formas de dosificación apropiadas. Tales ingredientes y procesos incluyen los descritos en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia: Powell, M.F. *et al.*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1998**, 52(5), 238-311; Strickley, R.G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999) -Parte-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1999**, 53(6), 324-349; y Nema, S. *et al.*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1997**, 51(4), 166-171.

Ingredientes farmacéuticos habitualmente utilizados que se pueden utilizar según sea apropiado para formular la composición para su vía de administración pretendida incluyen:

**agentes acidificantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

**agentes alcalinizantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a solución amoniacal, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

**adsorbentes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a celulosa en polvo y carbón activado);

**propelentes de aerosoles** (ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de carbono, CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>CIC-CCIF<sub>2</sub> y CCIF<sub>3</sub>);

**agentes de desplazamiento de aire** (ejemplos incluyen pero no se limitan a nitrógeno y argón);

**conservantes antifúngicos** (ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);

**conservantes antimicrobianos** (ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

- 5 **antioxidantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito sódico, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio);
- 10 **materiales aglutinantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a polímeros de bloques, caucho natural y sintético, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);
- 15 **agentes tampón** (ejemplos incluyen pero no se limitan a metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de sodio dihidrato);
- 20 **agentes portadores** (ejemplos incluyen pero no se limitan a jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección bacteriostática de cloruro sódico y agua bacteriostática para inyección);
- 25 **agentes quelantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a edetato disódico y ácido edético);
- 30 **colorantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a FD & C Rojo N° 3, FD & C Rojo N° 20, FD & C Amarillo N° 6, FD & C Azul N° 2, D & C Verde N° 5, D & C Naranja N° 5, D & C Rojo N° 8, caramelo y rojo óxido férrico);
- 35 **agentes clarificantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a bentonita);
- 40 **agentes emulsionantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);
- 45 **agentes de encapsulación** (ejemplos incluyen pero no se limitan a gelatina y acetato-ftalato de celulosa);
- 50 **saborizantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta piperita y vainillina);
- 55 **humectantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a glicerol, propilenglicol y sorbitol);
- 60 **agentes de levigación** (ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite mineral y glicerol);
- 65 **aceites** (ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de cacahuete, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- bases de pomada** (ejemplos incluyen pero no se limitan a lanolina, pomada hidrófila, pomada de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrófila, pomada blanca, pomada amarilla, y pomada de agua de rosas);
- potenciadores de la penetración (administración transdérmica)** (ejemplos incluyen pero no se limitan a alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes monovalentes o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);
- plastificantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a ftalato de dietilo y glicerol);
- disolventes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);
- agentes de refuerzo** (ejemplos incluyen pero no se limitan a alcohol cetílico, cera de ésteres de cetilo, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- bases para supositorios** (ejemplos incluyen pero no se limitan a manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));
- tensioactivos** (ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril-sulfato de sodio y mono-palmitato de sorbitán);
- agentes de suspensión** (ejemplos incluyen pero no se limitan a agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y Veegum);
- agentes edulcorantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);



**antiadherentes de comprimidos** (ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de magnesio y talco);

5 **aglutinantes de comprimidos** (ejemplos incluyen pero no se limitan a acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelatinizado);

10 **diluyentes de comprimidos y cápsulas** (ejemplos incluyen pero no se limitan a fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

15 **agentes de revestimiento de comprimidos** (ejemplos incluyen pero no se limitan a glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y goma laca);

**excipientes de compresión directa de comprimidos** (ejemplos incluyen pero no se limitan a fosfato de calcio dibásico);

20 **disgregantes de comprimidos** (ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, polacrilina potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato sódico, glicolato de almidón sódico y almidón);

**deslizantes de comprimidos** (ejemplos incluyen pero no se limitan a sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

25 **lubricantes de comprimidos** (ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de zinc);

**opacantes de comprimidos/cápsulas** (ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de titanio);

30 **agentes de pulido de comprimidos** (ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de carnauba y cera blanca);

**agentes espesantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de abejas, alcohol cetílico y parafina);

35 **agentes de tonicidad** (ejemplos incluyen pero no se limitan a dextrosa y cloruro de sodio);

**agentes incrementadores de la viscosidad** (ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato sódico y tragacanto); y

40 **agentes humectantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a heptadecaetilen-oxicetanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de sorbitol de polioxietileno, y estearato de polioxietileno).

Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden ilustrar como sigue:

45 Disolución estéril IV: Una disolución de 5 mg/mL del compuesto deseado de esta invención se puede preparar utilizando agua inyectable estéril, y se ajusta el pH si es necesario. La disolución se diluye para la administración a 1 - 2 mg/mL con dextrosa al 5% estéril y se administra en forma de una infusión IV durante aproximadamente 60 minutos.

50 Polvo liofilizado para administración IV: Un preparado estéril se puede producir con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de esta invención en forma de un polvo liofilizado, (ii) 32 - 327 mg/mL de citrato de sodio, y (iii) 300 - 3000 mg de Dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina inyectable estéril o dextrosa al 5% a una concentración de 10 a 20 mg/mL, que se diluye adicionalmente con solución salina o dextrosa al 5% a 0,2 - 0,4 mg/mL, y se administra mediante bolo IV o mediante IV infusión durante 15 - 60 minutos.

55 Suspensión intramuscular: Se puede prepara la siguiente disolución o suspensión, para inyección intramuscular:

50 mg/mL del compuesto insoluble en agua deseado de esta invención

60 5 mg/mL de carboximetilcelulosa sódica

4 mg/mL de TWEEN 80

9 mg/mL de cloruro de sodio

65 9 mg/mL de alcohol bencílico

Cápsulas con envuelta dura: Un gran número de cápsulas unitarias se prepara rellenando cápsulas de gelatina dura de dos piezas estándares, cada una con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

5 Cápsulas de gelatina blanda: Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El ingrediente activo puede disolverse en una mezcla de polietilenglicol, glicerol y sorbitol para preparar una mezcla de medicina miscible en agua.

10 Comprimidos: Se prepara un gran número de comprimidos por procesos convencionales, de manera que la unidad de dosificación es 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg. de almidón y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse revestimientos acuosos y no acuosos apropiados para aumentar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad o retrasar la absorción.

15 Comprimidos/cápsulas de liberación inmediata: Éstas son formas de dosificación sólidas orales hechas mediante procedimientos convencionales y nuevos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para la disolución inmediata y la entrega de la medicación. El ingrediente activo se mezcla en un líquido que contiene ingrediente tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos o comprimidos oblongos sólidos mediante liofilización y técnicas de extracción en estado sólido. Los compuestos farmacológicos pueden comprimirse con azúcares y polímeros viscosos y elásticos y termoelásticos o componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a la liberación inmediata, sin la necesidad de agua.

## 25 **Terapias de combinación**

Los compuestos de esta invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticos en donde la combinación no causa efectos adversos inaceptables. La presente invención se refiere también a este tipo de combinaciones. Por ejemplo, los compuestos de esta invención se pueden combinar con agentes anti-hiperproliferativos conocidos u otros agentes de indicación, y similares, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. Otros agentes de indicación incluyen, pero no se limitan a agentes anti-angiogénicos, inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes de ADN, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica o anti-hormonas.

35 El agente farmacéutico adicional puede ser aldesleucina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina, trióxido arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BCG o BCG tice, bestatina, acetato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, Campath, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleucina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina DaunoXome, decadron, decadron fosfato, delestrogen, denileucina diftitox, depo-medrol, desloreline, dexrazoxano, dietilestilbestrol, diflucan, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa, epogen, eptaplatino, ergamisol, estrace, estradiol, estramustina fosfato sódico, etinil-estradiol, etiol, ácido etidrónico, etopofos, etopósido, fadrozol, farston, filgrastim, finasterida, filgrastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, 5- fluorodesoxiuridina monofosfato, 5-fluorouracilo (5-FU), flouximesterona, flutamida, formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, granisetrón HCl, histrelina, hycamtin, hydrocortone, eritrohidroxinoniladenina, hidroxiiurea, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, interferón alfa, interferón alfa-2, interferón alfa-2A, interferón alfa-2B, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta, interferón gamma-1a, interleucina-2, intrón A, iressa, irinotecan, kytril, sulfato de lentinan, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol, sal de calcio del ácido levofolínico, levothroid, levoxyl, lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, menest, 6-mercaptopurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Myocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotida, ondansetron HCl, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargasa, Pegasys, pentostatina, picibanil, pilocarpina HCl, pirarubicina, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarin, procarbazona, procrit, raltitrexed, rebif, renio-186 etidronato, rituximab, roferon-A, romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solu-medrol, ácido esparfósico, terapia con células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, sintroid, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermina, tastolactona, taxotere, teceleucina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tirotopina, ácido tiludrónico, topotecan, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trexall, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizin, zinecard, zinostatina estimalámero, zofran, ABI-007, acolbifeno, actimmune, affinitak, aminopterina, arzoxifeno, asoprisnil, atamestano, atrasentan, sorafenib, avastina, CCI-779, CDC-501, celebex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarina, eflornitina, exatecán, fenretinida, dihidrocloruro de histamina, implante de hidrogel

5 histrelina, holmio-166 DOTMP, ácido ibandrónico, interferón gamma , intrón-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa bocallave, L-651582, lanreotida, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, liposomal MTP-PE, MX-6, nafarelina, nemorubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, poliglutamato de paclitaxel, pamidronato disódico, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirnasa, ácido 13-cis-retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexin, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valspodar, vapreotida, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico o combinaciones de los mismos.

10 Agentes anti-hiper-proliferativos opcionales que se pueden añadir a la composición incluyen, pero no se limitan a los compuestos listados en los regímenes de medicamentos de quimioterapia de cáncer en la 11ª Edición del Merck Index, (1996), que se incorpora aquí como referencia tales como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecan, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecan, vinblastina, vincristina y vindesina.

20 Otros agentes anti-hiper-proliferativos adecuados para uso con la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a los compuestos reconocidos para ser utilizados en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en The Pharmacological Basis of Therapeutics (Novena Edición) de Goodman y Gilman, compilador Molinoff *et al.*, publicado por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora aquí como referencia tales como aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfán, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinil adenina, etinil estradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

30 Otros agentes anti-hiper-proliferativos adecuados para uso con la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a otros agentes anticancerígenos tales como epotilona y sus derivados, irinotecán, raloxifeno y topotecán.

35 Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con productos terapéuticos proteicos. Tales productos terapéuticos proteicos, adecuados para el tratamiento de cáncer u otros trastornos angiogénicos y para uso con las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a un interferón (p. ej., interferón alfa, beta o gamma) anticuerpos monoclonales supra-agonísticos, Tuebingen, vacuna de proteína TRP-1, colostrina, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileucina difitox, rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasermina, mecasermina rinfabato, oprelvecina, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, inmunotoxina específica para ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, genisteína B43-, productos radioinmunoterapéuticos basados en L-19, AC-9301, vacuna NY-ESO-1, IMC-1C11, CT-40 322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, aviscumina, MDX-1307, vacuna Her-2, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1.3, IGN - 311, endostatina, volociximab, PRO-1762, lexatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, proteína de fusión L19-IL-2, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapotida, CAT-3888, labetuzumab, lintuzumab enlazado a radioisótopo emisor de partículas alfa, EM-1421, vacuna HyperAcute, tucotuzumab celmoleucina, galiximab, HPV-16 E7, Javelin - cáncer de próstata, Javelin - melanoma, vacuna NY-ESO-1, vacuna EGF, CYT-004-MelQbG10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, besudotox cintredicina, WX-G250, Albuferon, aflibercept, denosumab, 45 vacuna, CTP-37, efungumab, o 131I-chTNT-1/B. Anticuerpos monoclonales útiles como la proteína terapéutica incluyen, pero no se limitan a muronab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromomab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab e infliximab.

50 Generalmente, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con un compuesto o composición de la presente invención servirá para:

55 (1) producir una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquier agente solo,

(2) proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados,

60 (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado en el paciente con menos complicaciones farmacológicas deletéreas que las observadas con quimioterapias de agentes individuales y determinadas otras terapias combinadas,

(4) proporcionar el tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente seres humanos,

65 (5) proporcionar una tasa de respuesta más alta entre los pacientes tratados,

(6) proporcionar un tiempo de supervivencia más prolongado entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia estándares,

(7) proporcionar un mayor tiempo para el progreso del tumor, y/o

(8) los resultados de eficacia de rendimiento y tolerabilidad son al menos tan buenos como los de los agentes utilizados solos, en comparación con casos conocidos, en los que otras combinaciones de agentes anti-cáncer producen efectos antagónicos.

10 **Métodos de sensibilización de las células a la radiación**

En una forma de realización distinta de la presente invención, se puede utilizar un compuesto de la presente invención para sensibilizar una célula a la radiación. Es decir, el tratamiento de una célula con un compuesto de la presente invención antes del tratamiento con radiación de la célula hace que la célula sea más susceptible a la lesión del ADN y a la muerte celular que lo que sería la célula en ausencia de cualquier tratamiento con un compuesto de la invención. En un aspecto, la célula se trata con al menos un compuesto de la invención.

Así, la presente invención también proporciona un método para exterminar una célula, en el que a una célula se administran uno o más compuestos de la invención en combinación con terapia de radiación convencional.

La presente invención también proporciona un método para hacer una célula más susceptible a la muerte celular, en el que la célula es tratada con uno o más compuestos de la invención antes del tratamiento de la célula para provocar o inducir la muerte celular. En un aspecto, después de tratar la célula con uno o más compuestos de la invención, la célula se trata con al menos un compuesto, o al menos un método, o una combinación de los mismos, con el fin de causar la lesión en el ADN con el fin de inhibir la función de la célula normal o de exterminar la célula.

En una realización, una célula es exterminada tratando la célula con al menos un agente dañino para el ADN. Es decir, después de tratar una célula con uno o más compuestos de la invención para sensibilizar la célula a la muerte celular, la célula se trata con al menos agente dañino para el ADN para exterminar la célula. Agentes que dañan el ADN, útiles en la presente invención, incluyen, pero no se limitan a agentes quimioterapéuticos (p. ej., cisplatino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinógenos y agentes mutagénicos.

En otra realización, una célula es exterminada tratando la célula con al menos un método para provocar o inducir la lesión en el ADN. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a la activación de una vía de señalización celular que resulta en la lesión del ADN cuando se activa la vía, la inhibición de una vía de señalización celular que resulta en la lesión del ADN cuando se inhibe la vía, y la inducción de un cambio bioquímico en una célula, en el que el cambio resulta en la lesión del ADN. A modo de un ejemplo no limitativo, se puede inhibir una vía de reparación del ADN en una célula, impidiendo de este modo la reparación de la lesión del ADN y resultando en una acumulación anormal de la lesión del ADN en una célula.

En un aspecto de la invención, un compuesto de la invención se administra a una célula antes de la radiación o de otra inducción de lesión del ADN en la célula. En otro aspecto de la invención, un compuesto de la invención se administra a una célula de forma concomitante con la radiación u otra inducción de lesión del ADN en la célula. En aún otro aspecto de la invención, un compuesto de la invención se administra a una célula inmediatamente después de haber comenzado de la radiación u otra inducción de lesión del ADN en la célula.

En otro aspecto, la célula es *in vitro*. En otra realización, la célula es *in vivo*.

Como se ha mencionado *arriba*, se ha encontrado, sorprendentemente, que los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente Mps-1 y, por lo tanto, pueden ser utilizados para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, particularmente en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediados por MPS-1 tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, p. ej., leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluidos tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluidos tumores pulmonares de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluidos tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de la piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

De acuerdo con otro aspecto, por lo tanto, la presente invención abarca un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, según se describe y define en este documento, para uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad tal como se ha mencionado *arriba*.

Por lo tanto, otro aspecto particular de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula general (I), descrito *arriba*, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

5 Por lo tanto, otro aspecto particular de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula general (I) descrito *arriba* para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

10 Las enfermedades a las que se alude en los dos párrafos precedentes son enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediados por MPS-1 tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, p. ej., leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluidos tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluidos tumores pulmonares de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluidos tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de la piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

25 El término "inapropiado" dentro del contexto de la presente invención, en particular en el contexto de "respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas", tal como se utiliza en esta memoria, ha de entenderse como que significa preferiblemente una respuesta que es menor o mayor de lo normal, y que está asociado con, es responsable de, o resulta en la patología de dichas enfermedades.

Preferiblemente, el uso es en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, en donde las enfermedades son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

### 30 **Método de tratamiento de trastornos hiperproliferativos**

La presente invención se refiere a un método para utilizar los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para tratar trastornos hiperproliferativos en mamíferos. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o la división celular, y/o producir la apoptosis. Este método comprende administrar a un mamífero que lo necesite, incluido un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster del mismo farmacéuticamente aceptable; etc. que sea eficaz para tratar el trastorno. Trastornos hiperproliferativos incluyen, pero no se limitan a, p. ej., psoriasis, queloides, y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH - siglas en inglés), tumores sólidos tales como cánceres de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

45 Ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ y carcinoma lobular in situ.

Ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero no se limitan a carcinoma de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar. Ejemplos de cánceres del cerebro incluyen, pero no se limitan a tallo cerebral y glioma hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma,ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

50 Tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero no se limitan a cáncer de próstata y testicular. Tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero no se limitan a cáncer endometrial, cervical, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma del útero.

55 Tumores del tracto digestivo incluyen, pero no se limitan a cánceres anal, de colon, colorrectal, esofágico, de vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado y de las glándulas salivales.

60 Tumores del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a cánceres de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretra y renales papilares humanos.

Cánceres oculares incluyen, pero no se limitan a melanoma intraocular y retinoblastoma.

65 Ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero no se limitan a carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático), y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Cánceres de piel incluyen, pero no se limitan a carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel y cáncer de piel no melanoma.

5 Cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a cáncer laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, cáncer del labio y la cavidad oral y de células escamosas. Linfomas incluyen, pero no se limitan a linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

10 Sarcomas incluyen, pero no se limitan a sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rabiomiosarcoma.

Leucemias incluyen, pero no se limitan a leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de células pilosas.

15 Estos trastornos se han caracterizado bien en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse mediante la administración de composiciones farmacéuticas de la presente invención.

20 El término "tratar" o "tratamiento", tal como se indica a lo largo de este documento, se utiliza convencionalmente, p. ej., la gestión o el cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aliviar, reducir, aliviar, mejorar el estado, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

#### **Métodos de tratamiento de trastornos quinasa**

25 La presente invención también proporciona métodos para el tratamiento de trastornos asociados con la actividad de quinasa mitógeno extracelular aberrante, que incluye, pero no limita a apoplejía, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazo de xenoinjertos, choque séptico o asma.

30 Cantidades eficaces de compuestos de la presente invención que se pueden utilizar para tratar trastornos de este tipo, incluidas aquellas enfermedades (p. ej., cáncer) mencionadas en la sección de Antecedentes anterior. No obstante, cánceres de este tipo y otras enfermedades se pueden tratar con los compuestos de la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la quinasa y el trastorno.

35 La frase "actividad de quinasa aberrante" o "actividad de tirosina quinasa aberrante" incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la quinasa o del polipéptido que codifica. Ejemplos de tal actividad aberrante incluyen, pero no se limitan a la sobre-expresión del gen o polipéptido; la amplificación génica; mutaciones que producen actividad de quinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones, deleciones, sustituciones, adiciones de genes, etc.

40 La presente invención también proporciona métodos para inhibir una actividad de quinasa, especialmente de quinasa mitógeno extracelular, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluidos sales, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (p. ej.: ésteres) de los mismos, y formas diastereoisómeras de los mismos. La actividad quinasa puede ser inhibida en células (p. ej., *in vitro*), o en células de un sujeto mamífero, especialmente un paciente humano en necesidad de tratamiento.

#### **Métodos de tratamiento de trastornos angiogénicos**

50 La presente invención también proporciona métodos de tratamiento de trastornos y enfermedades asociados con angiogénesis excesiva y/o anormal.

Una expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Un cierto número de afecciones patológicas están asociadas con el crecimiento de vasos sanguíneos extraños. Éstas incluyen, p. ej., la retinopatía diabética, la oclusión isquémica retiniana venosa y la retinopatía del prematuro [Aiello et al. *New Engl. J. Med.* **1994**, 331, 1480; Peer et al. *Lab. Invest.* **1995**, 72, 638], la degeneración macular relacionada con la edad [AMD; véase López et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **1996**, 37, 855], glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasia retrolental, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (AR), reestenosis, reestenosis intra-stent, restenosis de injerto vascular, etc. Además, el aumento del suministro de sangre asociado con tejido canceroso y neoplásico alienta el crecimiento, conduciendo a una ampliación rápida del tumor y metástasis. Por otra parte, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una vía de escape para las células renegadas, alentando la metástasis y la propagación consecuencia del cáncer. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos anteriormente mencionados de la angiogénesis, p. ej. mediante la inhibición y/o reducción de la formación de vasos sanguíneos; inhibiendo, bloqueando, reduciendo, disminuyendo, etc. la proliferación de células endoteliales u otros tipos implicados en la angiogénesis, así como provocando la muerte celular o apoptosis de estos tipos de células.

**Dosis y administración**

5 Sobre la base de las técnicas de laboratorio estándares conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas estándar de toxicidad y mediante ensayos farmacológicos estándares para la determinación de tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se utilizan para tratar estas afecciones, la dosis eficaz de los compuestos de esta invención puede determinarse fácilmente para el tratamiento de cada una de las indicaciones deseadas. La cantidad del ingrediente activo a administrar en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente según consideraciones tales como el compuesto particular, la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratados, y la naturaleza y extensión de la afección tratada.

15 La cantidad total del ingrediente activo a administrar oscilará, en general, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, y preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Clínicamente, programas de dosificación útiles oscilarán entre una y tres veces al día de dosificación y una vez cada cuatro semanas de dosificación. Además, "vacaciones de fármaco" en las que un paciente no se dosifica con un fármaco durante un determinado período de tiempo, pueden ser beneficiosas para el balance global entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Una dosis unitaria puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg de ingrediente activo, y puede administrarse una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosis media diaria para la administración por inyección, incluidas inyecciones intravenosa, intramuscular, subcutánea y parenteral, y el uso de técnicas de infusión será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario medio será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario medio será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diario medio será preferiblemente de 0,1 a 200 mg administrados entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferiblemente la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diario medio será preferiblemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

30 Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada paciente variará de acuerdo con la naturaleza y gravedad de la afección según se determina por el médico encargado, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y el estado general del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del fármaco, combinaciones de fármacos, y similares. El modo deseado de tratamiento y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o éster o composición del mismo farmacéuticamente aceptable puede ser determinado por los expertos en la técnica utilizando ensayos de tratamiento convencionales.

35 Preferiblemente, las enfermedades de dicho procedimiento son tumores hematológicos, tumor sólido y/o metástasis de los mismos.

40 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar, en particular, en la terapia y prevención, es decir, profilaxis, del crecimiento del tumor y metástasis, especialmente en tumores sólidos de todas las indicaciones y etapas con o sin pre-tratamiento del crecimiento del tumor.

45 Métodos de ensayo para una propiedad farmacológica o farmacéutica particular son bien conocidos para las personas expertas en la técnica.

Los experimentos de ensayo ilustrativos descritos en esta memoria sirven para ilustrar la presente invención y la invención no se limita a los ejemplos dados.

**50 Ensayo biológico: Ensayo de proliferación**

Células tumorales cultivadas (MCF7, células de carcinoma mamario humano dependiente de hormonas, ATCC HTB22; NCI-H460, carcinoma de pulmón de células no pequeñas humano, ATCC HTB-177; DU 145, células de carcinoma de próstata humano hormona-independiente, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, células humanas de carcinoma cervical, EPO-GmbH, Berlin; HeLa-MaTu-ADR, células de carcinoma cervical humano resistentes a múltiples fármacos, EPO-GmbH, Berlin; células de tumor cervical humano HeLa, ATCC CCL-2; células de melanoma de ratón B16F10, ATCC CRL-6475) se sembraron a una densidad de 5000 células/pocillo (MCF7, DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3000 células/pocillo (NCI-H460, HeLa-MaTu, HeLa), o 1000 células/pocillo (B16F10) en una placa de multititulación de 96 pocillos en 200  $\mu$ l de su respectivo medio de crecimiento suplementado con suero de ternera fetal al 10%. Después de 24 horas, las células de una placa (placa de punto cero) se tiñeron con violeta cristal (véase más abajo), mientras que el medio de las otras placas se reemplazó por medio de cultivo reciente (200  $\mu$ l), al cual se añadieron las sustancias de ensayo en diversas concentraciones (0  $\mu$ M, así como en el intervalo de 0,01-30  $\mu$ M; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido fue de 0,5%). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de sustancias de ensayo. La proliferación celular se determinó mediante la tinción de las células con cristal violeta: las células se fijaron mediante la adición de 20  $\mu$ l/punto de medición de una disolución de aldehído glutárico al 11% durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de tres ciclos de lavado de las

células fijadas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron mediante la adición de 100  $\mu$ l/punto de medición de una disolución de cristal violeta al 0,1% (pH 3,0). Después de tres ciclos de lavado de las células teñidas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. El colorante se disolvió mediante la adición de 100  $\mu$ l/punto de medición de una disolución de ácido acético al 10%. La extinción se determinó mediante

fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El cambio del número de células, en porcentaje, se calculó mediante normalización de los valores medidos a los valores de extinción de la placa de punto cero (= 0%) y la extinción de células no tratadas (0  $\mu$ m) (= 100%). Los valores de IC 50 se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros utilizando un software propio de la compañía.

#### 10 Ensayo de quinasa Mps-1

La quinasa humana Mps-1 fosforila un péptido sustrato biotinilado. La detección del producto fosforilado se logra mediante la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET - siglas en inglés) de anticuerpo anti-fosfo-serina/treonina marcado con europio como donante de estreptavidina marcada con alofocianina reticulada (SA-XLent) como aceptor. Los compuestos se ensayan para determinar su inhibición de la actividad quinasa.

Se utilizó quinasa Mps-1 recombinante de longitud completa humana marcada con GST N-terminal (adquirida de Invitrogen, Karlsruhe, Alemania, nº cat. PV4071). Como sustrato para la reacción de la quinasa se utilizó un péptido biotinilado de la secuencia de aminoácidos PWDPDDADITEILG (extremo C en la forma amida, adquirido de Biosynthan GmbH, Berlín).

Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una disolución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de poco volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2  $\mu$ l de una disolución de Mps-1 en tampón de ensayo [orto-vanadato sódico 0,1 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 2 mM, Hepes 25 mM pH 7,7, BSA al 0,05%, Pluronic F-127 al 0,001%] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22°C para permitir la pre-unión de los compuestos de ensayo a Mps-1 antes del inicio de la reacción de la quinasa. A continuación, la reacción de la quinasa se inició mediante la adición de 3  $\mu$ l de una disolución de 16,7 adenosina-tri-fosfato (ATP, 16,7  $\mu$ M]  $\Rightarrow$  conc. final, en el volumen de ensayo de 5  $\mu$ l es de 10  $\mu$ M] y sustrato peptídico (1,67  $\mu$ M]  $\Rightarrow$  conc. final, en el volumen de ensayo de 5  $\mu$ l es de 1  $\mu$ M] en el tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 min a 22°C. La concentración de Mps-1 en el ensayo se ajustó a la actividad del lote de enzimas y fue elegida apropiada para tener el ensayo en el intervalo lineal, concentraciones de enzima típicas estaban en el intervalo de aproximadamente 1 nM (conc. final, en el volumen de ensayo de 5  $\mu$ l). La reacción se detuvo mediante la adición de 3  $\mu$ l de una disolución de reactivos de detección de HTRF (Hepes 100 mM pH 7,4, BSA al 0,1%, EDTA 40 mM, 140 nM de estreptavidina-XLent [nº 61GSTXLB, razón social Cis Biointernational, Marcoule, Francia], 1,5 nM anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-europio [nº AD0180, PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania].

La mezcla resultante se incubó durante 1 h a 22°C para permitir la unión del péptido fosforilado al anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-europio. Subsiguientemente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó por medición de la transferencia de energía de resonancia del anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr) marcado con europio a estreptavidina-XLent. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de excitación a 350 nm se midieron en un lector Viewlux TR-FRET (PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania). La "relación normalizada corregida en blanco" (una lectura específica Viewlux, similar a la relación tradicional de las emisiones a 665 nm y a 622 nm, en los que la diafonía en blanco y donante de Eu se restan de la señal a 665 nm antes de calcular la relación) se tomó como medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = 100% de inhibición). Los compuestos de ensayo se testaron en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20  $\mu$ M a 1 nM (20  $\mu$ M, 6,7  $\mu$ M, 2,2  $\mu$ M, 0,74  $\mu$ M, 0,25  $\mu$ M, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo al nivel de las disoluciones patrón 100 veces conc. mediante diluciones en serie 1:3) en valores por duplicado para cada una de las concentraciones y los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros utilizando un software de la casa.

Número de Ejemplo	Inhibición de MPS1, CI <sub>50</sub> en M
Ejemplo 1.1	3,7E-07
Ejemplo 2.1	6,5E-08
Ejemplo 3.1	8,2E-09
Ejemplo 3.2	3,4E-09
Ejemplo 3.3	1,4E-09
Ejemplo 3.4	$\leq$ 1,0E-09
Ejemplo 3.5	1,1E-09
Ejemplo 3.6	$\leq$ 1,0E-09
Ejemplo 3.7	1,2E-08
Ejemplo 3.8	3,5E-09
Ejemplo 3.9	$\leq$ 1,0E-09
Ejemplo 3.10	$\leq$ 1,0E-09



Ejemplo 3.11	≤ 1,0E-09
Ejemplo 4.1	1,3E-09
Ejemplo 4.2	2,7E-08
Ejemplo 4.3	3,9E-08
Ejemplo 5.1	7,1E-09
Ejemplo 5.2	1,8E-07
Ejemplo 5.3	8,1E-08
Ejemplo 5.4	2,2E-06
Ejemplo 5.5	3,3E-06
Ejemplo 5.6	8,8E-07
Ejemplo 5.7	1,4E-08
Ejemplo 5.8	9,9E-08
Ejemplo 5.9	1,1E-07
Ejemplo 6.1	2,1E-09
Ejemplo 7.1	≤ 1,0E-09
Ejemplo 8.1	2,9E-07
Ejemplo 8.2	5,9E-08
Ejemplo 8.3	6,6E-08
Ejemplo 8.4	2,9E-07
Ejemplo 8.5	4,4E-07
Ejemplo 8.6	3,6E-07
Ejemplo 8.7	2,9E-07
Ejemplo 8.8	6,2E-07
Ejemplo 8.9	8,4E-08
Ejemplo 8.10	1,0E-07
Ejemplo 8.11	6,4E-07
Ejemplo 8.12	2,7E-07
Ejemplo 8.13	4,7E-07
Ejemplo 8.14	6,6E-07
Ejemplo 9.1	5,9E-08
Ejemplo 9.2	2,9E-09
Ejemplo 9.3	7,4E-08
Ejemplo 9.4	2,1E-08
Ejemplo 9.5	4,4E-09
Ejemplo 10.1	6,5E-09
Ejemplo 10.2	4,5E-08

#### Ensayo del punto de control del conjunto del huso

- El punto de control del conjunto del huso asegura la adecuada segregación de los cromosomas durante la mitosis. Tras la entrada en mitosis, los cromosomas comienzan a condensarse, lo cual va acompañado de la fosforilación de la histona H3 en serina 10. La desfosforilación de la histona H3 en serina 10 comienza en anafase y termina en la telofase temprana. Por consiguiente, la fosforilación de la histona H3 en serina 10 se puede utilizar como un marcador de células en mitosis. Nocodazol es una sustancia desestabilizante de microtúbulos. Por lo tanto, nocodazol interfiere en la dinámica de los microtúbulos y moviliza el punto de control del conjunto del huso. Las células detienen la mitosis en la transición G2/M y exhiben histona H3 fosforilada en serina 10. Una inhibición del punto de control del conjunto del huso por parte de inhibidores de Mps-1 anula el bloqueo mitótico en presencia de nocodazol, y las células completan la mitosis de manera prematura. Esta alteración es detectada por la disminución de células con la fosforilación de histona H3 en serina 10. Esta disminución se utiliza como un marcador para determinar la capacidad de los compuestos de la presente invención para inducir un gran avance mitótico.
- 5 Células cultivadas de la línea celular de tumor cervical humano HeLa (ATCC CCL-2) se sembraron a una densidad de 2500 células/pocillo en una placa de microtitulación de 384 pocillos en 20 µl de Medio de Dulbecco (sin rojo de fenol, sin piruvato de sodio, con 1000 mg/ml de glucosa, con piridoxina) suplementado con 1% (v/v) de glutamina, 1% (v/v) de penicilina, 1% (v/v) de estreptomina y suero de ternera fetal al 10% (v/v). Después de incubación durante una noche a 37°C, se añadieron a las células 10 µl/pocillo de nocodazol a una concentración final de 0,1 µg/ml. Después de 24 h de incubación, las células fueron detenidas en la fase G2/M del progreso del ciclo celular. Los compuestos de ensayo solubilizados en dimetilsulfóxido (DMSO) se añadieron a diversas concentraciones (0 µM, así como en el intervalo de 0,005 µM - 10 µM; la concentración final del disolvente DMSO era de 0,5% (v/v)). Las células se incubaron durante 4 h a 37°C en presencia de compuestos de ensayo. Después de ello, las células se fijaron en 4% (v/v) de paraformaldehído en solución salina tamponada con fosfato (PBS) a 4°C durante una noche y luego se permeabilizaron en Triton X™ al 0,1% (v/v) 100 en PBS a temperatura ambiente durante 20 min y se bloquearon en albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5% (v/v) en PBS a temperatura ambiente durante 15 min. Después de lavar con PBS, se añadieron a las células 20 µl/pocillo de disolución de anticuerpo (clon 3H10 anti-fosfo-histona H3, FITC; Upstate, nº Cat 16-222; dilución 1:200), que se incubaron durante 2 h a temperatura
- 10
- 15
- 20
- 25

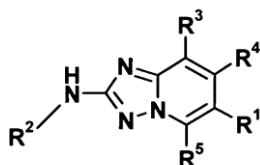
ambiente. Después, las células se lavaron con PBS y a las células se añadieron 20  $\mu$ l/pocillo de disolución de colorante HOECHST 33342 (5  $\mu$ g/ml), y las células se incubaron durante 12 min a temperatura ambiente en la oscuridad. Las células se lavaron dos veces con PBS, luego se cubrieron con PBS y se almacenaron a 4°C hasta el análisis. Las imágenes fueron adquiridas con un lector de Análisis de Alto Contenido Perkin Elmer OPERA™. Las imágenes se analizaron con el software de análisis de imágenes MetaXpress™ de Molecular Devices, utilizando el módulo de aplicación del ciclo celular. En este ensayo se analizaron tanto etiquetas HOECHST 33342 y histona H3 fosforilada en serina 10. HOECHST 33342 marca el ADN y se utiliza para contar el número de células. La tinción de la histona H3 fosforilada en serina 10 determina el número de células mitóticas. La inhibición de Mps-1 disminuye el número de células mitóticas en presencia de nocodazol que indica un progreso mitótico inapropiado. Los datos del ensayo en bruto fueron analizados adicionalmente mediante análisis de regresión logística de cuatro parámetros para determinar el valor  $CI_{50}$  para cada uno de los compuestos ensayados.

Resultará evidente para las personas expertas en la técnica que se pueden realizar análogamente ensayos para otras quinasas Mps utilizando los reactivos apropiados.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente una o más quinasas Mps-1 y, por lo tanto, son adecuados para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolados de células, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolados de células, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas está mediada por la quinasa Mps-1, más particularmente en las que enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolados de células, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, son tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, p. ej., leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluidos tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluidos tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluidos tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de la piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

5 en la que:

R<sup>1</sup> representa un grupo arilo

- que está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

10 R<sup>6</sup>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>6</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>6</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>6</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, R<sup>6</sup>-O-, -C(=O)R<sup>6</sup>-, -C(=O)O-R<sup>6</sup>-, -OC(=O)-R<sup>6</sup>-, -N(H)C(=O)R<sup>6</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>6</sup>-, -N(H)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -C(=O)N(H)R<sup>6</sup>-, -C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, R<sup>6</sup>-S-, R<sup>6</sup>-S(=O)-, R<sup>6</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>6</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>6</sup>-, -S(=O)N(H)R<sup>6</sup>-, -S(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>-, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>6</sup>-, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(=O)(=NR<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>-, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>6</sup>-, -N=S(=O)(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>;

y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

20 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R<sup>8</sup>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, R<sup>8</sup>-O-, -C(=O)R<sup>8</sup>-, -C(=O)O-R<sup>8</sup>-, -OC(=O)-R<sup>8</sup>-, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>-, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>-, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>-, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>-, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>-, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>-, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>-, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>-, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup> representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo

que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

30 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R<sup>8</sup>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, R<sup>8</sup>-O-, -C(=O)R<sup>8</sup>-, -C(=O)O-R<sup>8</sup>-, -OC(=O)-R<sup>8</sup>-, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>-, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>-, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>-, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>-, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>-, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>-, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>-, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>-, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>-, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>-, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;

40 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, amino, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o halo-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

45 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, amino, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o halo-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

50 R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>6</sup> representa un grupo seleccionado de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(heterociclilo de 3 a 10 miembros)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-arilo o -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

55 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R<sup>8</sup>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, aril-, R<sup>8</sup>-O-, -C(=O)R<sup>8</sup>-, -C(=O)O-R<sup>8</sup>-, -OC(=O)-R<sup>8</sup>-, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>-,

$N(R^7)C(=O)R^8$ ,  $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-NR^8R^7$ ,  $-C(=O)N(H)R^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^7$ ,  $R^8-S-$ ,  $R^8-S(=O)-$ ,  $R^8-S(=O)_2-$ ,  $-N(H)S(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)R^8$ ,  $-S(=O)N(H)R^8$ ,  $-S(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(H)S(=O)_2R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2N(H)R^8$ ,  $-S(=O)_2NR^8R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^8)R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ,  $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ;

5  $R^7$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil  $C_1-C_6$ - o cicloalquil  $C_3-C_6$ ;

o

10  $NR^6R^7$  juntos representan un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halógeno, hidroxil, ciano-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -, hidroxil-alquilo  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, alquénil  $C_2-C_6$ -, alquínil  $C_2-C_6$ - o cicloalquil  $C_3-C_6$ ;

15  $R^8$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil  $C_1-C_6$ - o cicloalquil  $C_3-C_6$ ;

n, m, p

representan, independientemente uno de otro, un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

20 q representa un número entero de 0, 1, 2 ó 3 ;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismo, o una mezcla de los mismos.

25 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

$R^1$  representa un grupo arilo

- que está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

30  $R^6$ -(alquil  $C_1-C_6$ -),  $R^6$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ -,  $R^6$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -),  $R^6$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^6$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -),  $R^6$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -O-,  $R^6$ -O-,  $-C(=O)R^6$ ,  $-C(=O)O-R^6$ ,  $-OC(=O)-R^6$ ,  $-N(H)C(=O)R^6$ ,  $-N(R^7)C(=O)R^6$ ,  $-N(H)C(=O)NR^6R^7$ ,  $-N(R^7)C(=O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-C(=O)N(H)R^6$ ,  $-C(=O)NR^6R^7$ ,  $R^6-S-$ ,  $R^6-S(=O)-$ ,  $R^6-S(=O)_2-$ ,  $-N(H)S(=O)R^6$ ,  $-N(R^7)S(=O)R^6$ ,  $-S(=O)N(H)R^6$ ,  $-S(=O)NR^6R^7$ ,  $-N(H)S(=O)_2R^6$ ,  $-N(R^7)S(=O)_2R^6$ ,  $-S(=O)_2N(H)R^6$ ,  $-S(=O)_2NR^6R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^6)R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^7)R^6$ ,  $-N=S(=O)(R^6)R^7$ ;

35 y  
- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

40 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -, hidroxil-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -,  $R^8$ -(alquil  $C_1-C_6$ -),  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ -,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -),  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -),  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -O-,  $R^8$ -O-,  $-C(=O)R^8$ ,  $-C(=O)O-R^8$ ,  $-OC(=O)-R^8$ ,  $-N(H)C(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=O)R^8$ ,  $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-NR^8R^7$ ,  $-C(=O)N(H)R^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^7$ ,  $R^8-S-$ ,  $R^8-S(=O)-$ ,  $R^8-S(=O)_2-$ ,  $-N(H)S(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)R^8$ ,  $-S(=O)N(H)R^8$ ,  $-S(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(H)S(=O)_2R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2N(H)R^8$ ,  $-S(=O)_2NR^8R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^8)R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ,  $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ;

$R^2$  representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo

que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

50 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -, hidroxil-alquilo  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -,  $R^8$ -(alquil  $C_1-C_6$ -),  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ -,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -),  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -),  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -O-,  $-O-(CH_2)_n-C(=O)NR^8R^7$ ,  $R^8$ -O-,  $-C(=O)R^8$ ,  $-C(=O)O-R^8$ ,  $-OC(=O)-R^8$ ,  $-N(H)C(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=O)R^8$ ,  $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-NR^8R^7$ ,  $-C(=O)N(H)R^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^7$ ,  $R^8-S-$ ,  $R^8-S(=O)-$ ,  $R^8-S(=O)_2-$ ,  $-N(H)S(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)R^8$ ,  $-S(=O)N(H)R^8$ ,  $-S(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(H)S(=O)_2R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2N(H)R^8$ ,  $-S(=O)_2NR^8R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^8)R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ,  $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ;

60  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, alquilo  $C_1-C_4$ -, halo-alquilo  $C_1-C_4$  o alcoxi  $C_1-C_4$ ;

$R^4$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$ -, halo-alquilo  $C_1-C_6$  o alcoxi  $C_1-C_6$ ;

65  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno;

- $R^6$  representa un grupo seleccionado de cicloalquilo  $C_3-C_6$ , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo,  $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  $-(CH_2)_q$ -heterociclilo de 3 a 10 miembros,  $-(CH_2)_q$ -arilo o  $-(CH_2)_q$ -heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:
- halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -, hidroxil-alquilo  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -,  $R^8$ -(alquil  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ -,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ )-O-, aril-,  $R^8$ -O-, -C(=O) $R^8$ -, -C(=O)O- $R^8$ -, -OC(=O)- $R^8$ -, -N(H)C(=O) $R^8$ -, -N( $R^7$ )C(=O) $R^8$ -, -N(H)C(=O)NR $^8R^7$ -, -N( $R^7$ )C(=O)NR $^8R^7$ -, -NR $^8R^7$ -, -C(=O)N(H) $R^8$ -, -C(=O)NR $^8R^7$ -,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O) $_2$ -, -N(H)S(=O) $R^8$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $R^8$ -, -S(=O)N(H) $R^8$ -, -S(=O)NR $^8R^7$ -, -N(H)S(=O) $_2R^8$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $_2R^8$ -, -S(=O) $_2$ N(H) $R^8$ -, -S(=O) $_2$ NR $^8R^7$ -, -S(=O)(=NR $^8$ ) $R^7$ -, -S(=O)(=NR $^7$ ) $R^8$ -, -N=S(=O)( $R^8$ ) $R^7$ ;
- $R^7$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil  $C_1-C_6$ - o cicloalquil  $C_3-C_6$ ;
- o
- NR $^6R^7$  juntos representan un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halógeno, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -, hidroxil-alquilo  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, alquénil  $C_2-C_6$ -, alquínil  $C_2-C_6$ - o cicloalquil  $C_3-C_6$ ;
- $R^8$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil  $C_1-C_6$ - o cicloalquil  $C_3-C_6$ ;
- n, m, p representan, independientemente uno de otro, un número entero de 0, 1, 2 ó 3;
- q representa un número entero de 0, 1, 2 ó 3;
- o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde:
- $R^1$  representa un grupo arilo que está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:
- $R^6$ -(alquil  $C_1-C_6$ )-,  $R^6$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ -,  $R^6$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ )-,  $R^6$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^6$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ )-,  $R^6$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ )-O-,  $R^6$ -O-, -C(=O) $R^6$ -, -C(=O)O- $R^6$ -, -OC(=O)- $R^6$ -, -N(H)C(=O) $R^6$ -, -N( $R^7$ )C(=O) $R^6$ -, -N(H)C(=O)NR $^6R^7$ -, -N( $R^7$ )C(=O)NR $^6R^7$ -, -NR $^6R^7$ -, -C(=O)N(H) $R^6$ -, -C(=O)NR $^6R^7$ -,  $R^6$ -S-,  $R^6$ -S(=O)-,  $R^6$ -S(=O) $_2$ -, -N(H)S(=O) $R^6$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $R^6$ -, -S(=O)N(H) $R^6$ -, -S(=O)NR $^6R^7$ -, -N(H)S(=O) $_2R^6$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $_2R^6$ -, -S(=O) $_2$ N(H) $R^6$ -, -S(=O) $_2$ NR $^6R^7$ -, -S(=O)(=NR $^6$ ) $R^7$ -, -S(=O)(=NR $^7$ ) $R^6$ -, -N=S(=O)( $R^6$ ) $R^7$ ;
- y que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:
- halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -, hidroxil-alquilo  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -,  $R^8$ -(alquil  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ -,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ )-O-,  $R^8$ -O-, -C(=O) $R^8$ -, -C(=O)O- $R^8$ -, -OC(=O)- $R^8$ -, -N(H)C(=O) $R^8$ -, -N( $R^7$ )C(=O) $R^8$ -, -N(H)C(=O)NR $^8R^7$ -, -N( $R^7$ )C(=O)NR $^8R^7$ -, -NR $^8R^7$ -, -C(=O)N(H) $R^8$ -, -C(=O)NR $^8R^7$ -,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O) $_2$ -, -N(H)S(=O) $R^8$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $R^8$ -, -S(=O)N(H) $R^8$ -, -S(=O)NR $^8R^7$ -, -N(H)S(=O) $_2R^8$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $_2R^8$ -, -S(=O) $_2$ N(H) $R^8$ -, -S(=O) $_2$ NR $^8R^7$ -, -S(=O)(=NR $^8$ ) $R^7$ -, -S(=O)(=NR $^7$ ) $R^8$ -, -N=S(=O)( $R^8$ ) $R^7$ ;
- $R^2$  representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:
- halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -, hidroxil-alquilo  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -,  $R^8$ -(alquil  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ -,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ )-O-, -O-( $CH_2$ ) $_n$ -C(=O)NR $^8R^7$ -,  $R^8$ -O-, -C(=O) $R^8$ -, -C(=O)O- $R^8$ -, -OC(=O)- $R^8$ -, -N(H)C(=O) $R^8$ -, -N( $R^7$ )C(=O) $R^8$ -, -N(H)C(=O)NR $^8R^7$ -, -N( $R^7$ )C(=O)NR $^8R^7$ -, -NR $^8R^7$ -, -C(=O)N(H) $R^8$ -, -C(=O)NR $^8R^7$ -,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O) $_2$ -, -N(H)S(=O) $R^8$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $R^8$ -, -S(=O)N(H) $R^8$ -, -S(=O)NR $^8R^7$ -, -N(H)S(=O) $_2R^8$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $_2R^8$ -, -S(=O) $_2$ N(H) $R^8$ -, -S(=O) $_2$ NR $^8R^7$ -, -S(=O)(=NR $^8$ ) $R^7$ -, -S(=O)(=NR $^7$ ) $R^8$ -, -N=S(=O)( $R^8$ ) $R^7$ ;

- $R^3, R^4$  representan un átomo de hidrógeno;
- $R^5$  representa un átomo de hidrógeno;
- 5  $R^6$  representa un grupo seleccionado de cicloalquilo  $C_3-C_6$ , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo,  $-(CH_2)_q$ -(cicloalquilo  $C_3-C_6$ ),  $-(CH_2)_q$ -(heterociclilo de 3 a 10 miembros),  $-(CH_2)_q$ -arilo o  $-(CH_2)_q$ -heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:
- 10 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -, hidroxil-alquilo  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -,  $R^8$ -(alquil  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ -,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ )-O-, aril-,  $R^8$ -O-, -C(=O) $R^8$ -, -C(=O)O- $R^8$ -, -OC(=O)- $R^8$ -, -N(H)C(=O) $R^8$ -, -N( $R^7$ )C(=O) $R^8$ -, -N(H)C(=O)NR $^8R^7$ -, -N( $R^7$ )C(=O)NR $^8R^7$ -, -NR $^8R^7$ -, -C(=O)N(H) $R^8$ -, -C(=O)NR $^8R^7$ -,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O) $_2$ -, -N(H)S(=O) $R^8$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $R^8$ -, -S(=O)N(H) $R^8$ -, -S(=O)NR $^8R^7$ -, -N(H)S(=O) $_2R^8$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $_2R^8$ -, -S(=O) $_2$ N(H) $R^8$ -, -S(=O) $_2$ NR $^8R^7$ -, -S(=O)(=NR $^8$ ) $R^7$ -, -S(=O)(=NR $^7$ ) $R^8$ -, -N=S(=O)( $R^8$ ) $R^7$ ;
- 15  $R^7$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil  $C_1-C_6$ - o cicloalquil  $C_3-C_6$ ;
- 20 o
- $NR^6R^7$  juntos representan un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halógeno, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -, hidroxil-alquilo  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, alquénil  $C_2-C_6$ -, alquínil  $C_2-C_6$ - o cicloalquil  $C_3-C_6$ ;
- 25  $R^8$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil  $C_1-C_6$ - o cicloalquil  $C_3-C_6$ ;
- 30 n representa un número entero de 0 ó 1;
- m representa un número entero de 0, 1 ó 2;
- 35 p representa un número entero de 1 ó 2;
- q representa un número entero de 0, 1 ó 2;
- 40 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.
4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en donde:
- 45  $R^1$  representa un grupo fenilo - que está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:  $R^6$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ )-,  $R^6$ -O-, -C(=O) $R^6$ -, -C(=O)O- $R^6$ -, -N(H)C(=O) $R^6$ -, -N(H)C(=O)NR $^6R^7$ -, -NR $^6R^7$ -, -C(=O)N(H) $R^6$ -, -C(=O)NR $^6R^7$ -,  $R^6$ -S-,  $R^6$ -S(=O) $_2$ -, -N(H)S(=O) $_2R^6$ -, -S(=O) $_2$ N(H) $R^6$ ;
- 50 y - que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: halo-, hidroxil-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, hidroxil-alquilo  $C_1-C_6$ -, -N(H)C(=O) $R^8$ -, -N(H)C(=O)NR $^8R^7$ -, -C(=O)N(H) $R^8$ -, -N(H)S(=O) $_2R^8$ ;
- 55  $R^2$  representa un grupo fenilo o un grupo piridinilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: halo-, ciano-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -, -O-( $CH_2$ ) $_n$ -C(=O)NR $^8R^7$ -, -C(=O)N(H) $R^8$ -, -C(=O)NR $^8R^7$ -,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O) $_2$ -, -N(H)S(=O) $R^8$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $R^8$ -, -S(=O)N(H) $R^8$ -, -S(=O)NR $^8R^7$ -, -S(=O) $_2$ N(H) $R^8$ -, -S(=O) $_2$ NR $^8R^7$ ;
- 60  $R^3, R^4$  representan un átomo de hidrógeno;
- $R^5$  representa un átomo de hidrógeno;
- 65  $R^6$  representa un grupo seleccionado de cicloalquilo  $C_3-C_6$ , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo,  $-(CH_2)_q$ -(cicloalquilo  $C_3-C_6$ ),  $-(CH_2)_q$ -(heterociclilo de 3 a 10 miembros),  $-(CH_2)_q$ -arilo o  $-(CH_2)_q$ -heteroarilo,

estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-;

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-;

o

NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> juntos

representan un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros,

que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halógeno,

hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alquénil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-, alquínil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-;

R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-;

n representa un número entero de 0 ó 1;

q representa un número entero de 0, 1 ó 2;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, que se selecciona del grupo que consiste en:

N-ciclopropil-4-[2-(2-metoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-benzamida;

3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-N-fenilbenzamida;

N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida;

N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-metoxi-2-fenilacetamida;

N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida;

N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida;

N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-(3-fluorofenil)acetamida;

N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

1-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-3-fenilurea;

N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-(piridin-3-il)acetamida;

N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-(3-metoxifenil)acetamida;

N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-(3,4-difluorofenil)acetamida;

N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-fenilacetamida;

N-(4-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-fenilacetamida;

2-ciclopropil-N-(4-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)acetamida;

N-(4-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)ciclopropanocarboxamida;

2-fenil-N-[4-(2-[(2-(trifluorometil)fenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)acetamida];

N-[4-(2-[(2-(trifluorometil)fenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)ciclopropanocarboxamida];

2-ciclopropil-N-[4-(2-[(2-(trifluorometil)fenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)acetamida];

2-(4-metilpiperazin-1-il)-N-[4-(2-[(2-(trifluorometil)fenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-acetamida];

2-(morfolin-4-il)-N-[4-(2-[(2-(trifluorometil)fenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)acetamida];

2-(piperidin-1-il)-N-[4-(2-[(2-(trifluorometil)fenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)acetamida];

2-amino-2-fenil-N-[4-(2-[(2-(trifluorometil)fenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)acetamida];

2-(piridin-3-il)-N-[4-(2-[(2-(trifluorometil)fenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)acetamida];

2-metoxi-2-fenil-N-[4-(2-[(2-(trifluorometil)fenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)acetamida];

N-(4-{2-[(2-ciano-5-metilfenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-fenilacetamida;

N-(4-{2-[(2-ciano-3-fluorofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-fenilacetamida;

N-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-fenilacetamida;

N-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)ciclopropanocarboxamida;

1-ciclopropil-N-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)metanosulfonamida;

N-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)ciclopropanosulfonamida;

1-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-3-fenilurea;

N-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)benzenosulfonamida;

N-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)benzamida;

N-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida;

1-ciclopropil-3-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)urea;

N-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)morfolina-4-carboxamida;

4-(dimetilamino)-N-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)piperidina-1-

carboxamida;

1-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-3-piridin-3-ilurea;

1-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea;

1-(3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-3-piridin-4-ilurea;

5 2-[(6-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]benzonitrilo;

3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-N-ciclopentilbenzamida;

3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

N-bencil-3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}benzamida;

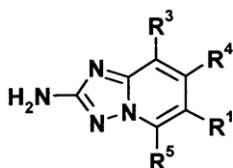
10 3-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-N-ciclopropilbenzamida;

N-ciclopropil-3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}benzamida

y

N-bencil-3-{2-[(2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}benzamida.

15 6. Un método para preparar un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, método en el cual un compuesto intermedio de fórmula general (5):



(5)

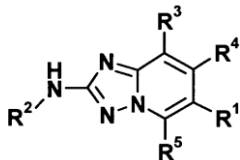
20 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

se deja que reaccione con un haluro de arilo de fórmula general (5a):

R<sup>2</sup>-Y

(5a)

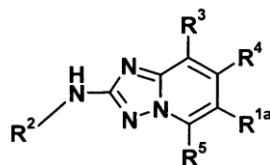
25 en donde R<sup>2</sup> es como se define para el compuesto de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, e Y representa un grupo lábil tal como un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilsulfonilo o nonafluorobutilsulfonilo, por ejemplo, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula general (I):



(I)

30 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

35 7. Un método para preparar un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, método en el cual un compuesto intermedio de fórmula general (7):



(7)

40 en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y R<sup>1a</sup> es un grupo arilo al que está unido un sustituyente -NH<sub>2</sub>, se deja que reaccione con un compuesto de fórmula general:

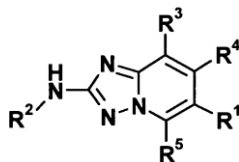
R<sup>1b</sup>-X

(7a)

45 en que R<sup>1b</sup> es -C(=O)R<sup>6</sup>, -C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, y X es un grupo funcional adecuado, a través



del cual se puede acoplar el R<sup>1b</sup> del compuesto R<sup>1b</sup>-X (7a), a través de una reacción de acoplamiento tal como una reacción de acoplamiento de amida por ejemplo, al sustituyente -NH<sub>2</sub> unido al grupo arilo R<sup>1a</sup> del compuesto (7), reemplazando con ello dicho X por dicho R<sup>1a</sup>, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula general (I):



(I)

5 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

10 8. Un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

15 9. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolados de células, una respuesta inmune celular inapropiada o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, en particular en la que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolados de células, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por Mps-1, más particularmente en la que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolados de células, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, p. ej., leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluidos tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluidos tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluidos tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de la piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

25 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y un diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

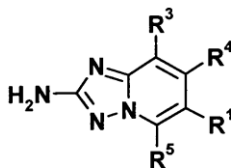
30 11. Una combinación farmacéutica, que comprende:  
- uno o más compuestos de fórmula general (I) o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5;

35 y  
uno o más agentes seleccionados de: un taxano tal como Docetaxel, Paclitaxel o Taxol; una epotilona tal como Ixabepilona, Patupilona o Sagopilona; Mitoxantrona; Predinisolona; Dexametasona; Estramustina; Vinblastina; Vincristina; Doxorubicina; Adriamicina; Idarubicina; Daunorubicina; Bleomicina; Etopósido; Ciclofosfamida; Ifosfamida; Procarbazona; Melfalán; 5-Fluorouracilo; Capecitabina; Fludarabina; Citarabina; Ara-C; 2-cloro-2'-desoxiadenosina; Tioguanina; un anti-andrógeno tal como Flutamida, Ciproterona acetato o Bicalutamida; Bortezomib; un derivado del platino tal como Cisplatino o Carboplatino; Clorambucilo; Metotrexato; y Rituximab.

45 12. Uso de un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

50 13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolados de células, una respuesta inmune celular inapropiada o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, en particular en la que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolados de células, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por Mps-1, más particularmente en la que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolados de células, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, p. ej., leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluidos tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluidos tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluidos tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de la piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

14. Un compuesto de fórmula general (5):



(5)

en la que

5  $R^1$  representa un grupo arilo  
- que está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

10  $R^6$ -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-,  $R^6$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-,  $R^6$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-,  $R^6$ -(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-,  $R^6$ -(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, -C(=O) $R^6$ -, -C(=O)O- $R^6$ -, -OC(=O)- $R^6$ -, -N(H)C(=O) $R^6$ -, -N( $R^7$ )C(=O) $R^6$ -, -N(H)C(=O)NR<sup>6</sup> $R^7$ -, -N( $R^7$ )C(=O)NR<sup>6</sup> $R^7$ -, -NR<sup>6</sup> $R^7$ -, -C(=O)N(H) $R^6$ -, -C(=O)NR<sup>6</sup> $R^7$ -,  $R^6$ -S-,  $R^6$ -S(=O)-,  $R^6$ -S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O) $R^6$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $R^6$ -, -S(=O)N(H) $R^6$ -, -S(=O)NR<sup>6</sup> $R^7$ -, -N(H)S(=O)<sub>2</sub> $R^6$ -, -N( $R^7$ )S(=O)<sub>2</sub> $R^6$ -, -S(=O)<sub>2</sub>N(H) $R^6$ -, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup> $R^7$ -, -S(=O)(=NR<sup>6</sup>) $R^7$ -, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>) $R^6$ -, -N=S(=O)( $R^6$ ) $R^7$ ;

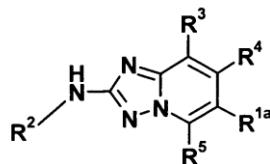
y

15 - que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

20 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxi-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-,  $R^8$ -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-,  $R^8$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-,  $R^8$ -(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-,  $R^8$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-,  $R^8$ -(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-,  $R^8$ -(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-,  $R^8$ -O-, -C(=O) $R^8$ -, -C(=O)O- $R^8$ -, -OC(=O)- $R^8$ -, -N(H)C(=O) $R^8$ -, -N( $R^7$ )C(=O) $R^8$ -, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ -, -N( $R^7$ )C(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ -, -NR<sup>8</sup> $R^7$ -, -C(=O)N(H) $R^8$ -, -C(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ -,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O) $R^8$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $R^8$ -, -S(=O)N(H) $R^8$ -, -S(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ -, -N(H)S(=O)<sub>2</sub> $R^8$ -, -N( $R^7$ )S(=O)<sub>2</sub> $R^8$ -, -S(=O)<sub>2</sub>N(H) $R^8$ -, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup> $R^7$ -, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>) $R^7$ -, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>) $R^8$ -, -N=S(=O)( $R^8$ ) $R^7$ ; y

25  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , n, m y p son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) en la reivindicación 1, o una mezcla de los mismos.

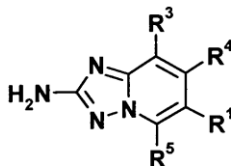
15. Un compuesto de fórmula general (7):



(7)

30 en donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y  $R^{1a}$  es un grupo arilo al que está unido un sustituyente -NH<sub>2</sub>.

16. Uso de un compuesto de fórmula general (5):



(5)

35 en donde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

40 para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

17. Uso de un compuesto de fórmula general (7) de acuerdo con la reivindicación 15, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.